HETEROARILAMINOSULFONAMIDAS DE 5 MIEMBROS PARA TRATAR AFECCIONES MEDIADAS POR UNA ACTIVIDAD DEFICIENTE DE CFTR

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/934,293, presentada el 12 de noviembre de 2019, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia.

ANTECEDENTES

La fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés), un trastorno autosómico recesivo, es provocada por una deficiencia funcional del canal de cloruro de la membrana plasmática que se activa mediante cAMP, el regulador de la conductancia a nivel transmembranario de la fibrosis quística (CFTR), que puede provocar daños en los pulmones, el páncreas y otros órganos. El gen que codifica el CFTR ha sido identificado y secuenciado (véase Gregory, R. J. et ál. (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. et ál. (1990) Nature 347:358-362; Riordan, J. R. et ál. (1989) Science 245:1066-1073). El CFTR, un miembro de la superfamilia de casetes de unión a ATP (ABC, por sus siglas en inglés) está compuesto por dos dominios que atraviesan la membrana (MSD1 y MSD2), dos dominios de unión a nucleótidos (NBD1 y NBD2), una región reguladora (R) y cuatro bucles citosólicos (CL1-4). Normalmente, la proteína CFTR se ubica principalmente en la membrana apical de las células epiteliales, donde funciona para conducir los aniones, que incluyen cloruro, bicarbonato y tiocianato hacia el interior y el exterior de la célula. El CFTR puede tener una función reguladora sobre otros canales de electrolitos, que incluyen el canal de sodio epitelial ENaC.

En pacientes con fibrosis quística, la ausencia o disfunción del CFTR conduce a una disfunción de las glándulas exocrinas y una enfermedad multisistémica, caracterizada por insuficiencia pancreática y malabsorción, así como eliminación mucociliar anormal en el pulmón, mucostasis, infección e inflamación pulmonar crónica, disminución de la función pulmonar y, en última instancia, insuficiencia respiratoria.

Si bien se han identificado más de 1900 mutaciones en el gen CFTR, solo se conoce una comprensión detallada de cómo cada mutación de CFTR puede afectar la función de los canales para un subconjunto. (Derichs, European Respiratory Review, 22:127, 58-65 (2013)). La mutación más frecuente del CFTR es la eliminación dentro del marco de la fenilalanina en el residuo 508 (ΔF508) en el primer dominio de unión a nucleótidos (NBD1). Más de 80 % de los pacientes con fibrosis quística tienen la eliminación en el residuo 508 en al menos un alelo. La pérdida de esta fenilalanina clave hace que el dominio NBD1 del CFTR sea inestable desde el punto de vista de su confirmación a la temperatura fisiológica y ponga en riesgo la integridad de la interfaz entre dominios entre el NBD1 y el segundo dominio transmembranario del CFTR (ICL4). La mutación ΔF508 provoca la producción de la proteína CFTR plegada incorrectamente

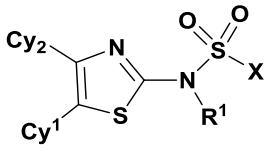
que, en lugar de pasar a la membrana plasmática, es retenida en el retículo endoplásmico y es objeto de degradación por parte del sistema de ubiquitina-proteosoma.

La pérdida de un canal de CFTR funcional en la membrana plasmática interrumpe la homeostasis iónica y la hidratación de la superficie de las vías respiratorias, lo que reduce la función pulmonar. La reducción del volumen de líquido periciliar y el aumento de la viscosidad del moco impiden la depuración mucociliar, lo que da como resultado una infección e inflamación crónica. En los pulmones, la pérdida de la función de CFTR conduce a diversos efectos fisiológicos después de la alteración de la conductancia aniónica, que dan como resultado la disfunción de órganos adicionales tales como el páncreas, el intestino y la vesícula biliar.

Guiados, en parte, por estudios de los aspectos mecánicos la disfunción y el pliegue incorrecto de CFTR, se han identificado moduladores de CFTR de molécula pequeña que pueden aumentar la función del canal de CFTR. A pesar de la identificación de compuestos que modulan el CFTR, no existe una cura para esta enfermedad mortal y se necesita la identificación de nuevos compuestos y nuevos métodos de terapia, así como nuevos métodos para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística y otras afecciones y enfermedades mediadas por el CFTR en un paciente.

COMPENDIO

En determinados aspectos, la presente solicitud se dirige a un compuesto con la Fórmula (**I**):



(**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

X es alquilo C_{1-6}, arilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^2;

Cy^1 es cicloalquilo C_{3-9}, arilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^3;

Cy^2 es cicloalquilo C_{3-9}, arilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1-3 apariciones de R^4;

cada R^2 es de manera independiente hidroxilo, halo, $-NH_2$, nitro, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9}, $-C(O)NH_2$, $-N(R^a)(R^5)$, $-N(R^a)C(O)-R^5$, $-N(R^a)SO_2-R^5$, $-SO_2-R^5$, $-C(O)N(R^a)(R^5)$, $-S(O)-R^5$, $-N(R^a)S(O)(NH)-R^5$ o $-P(O)(R^5)_2$, donde cada alquilo C_{1-6},

alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-9} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R^5;

cada R^3 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, haloalcoxi C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-9}, alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9}, alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9}, cicloalquenilo C_{3-9}, arilo de 5-6 miembros, aralquilo, aralcoxi, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, -C(O)-R^7, -C(O)N(R^a)(R^7) o -N(R^a)(R^8), donde cada cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9}, haloalcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquenilo, alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} o alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} está sustituido además con 0-3 apariciones de R^7;

cada R^4 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, N(R^a)$_2$ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, donde cada heterocicloalquilo de 4-10 miembros puede sustituirse además con 0-3 R^b;

cada R^5 es de manera independiente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-9}, hidroxilo, -SO_2-R^6, -CO_2H, -NH_2, -CO_2-alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, donde cada alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-9} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R^6;

cada R^6 es de manera independiente hidroxilo, -NH_2, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, -CO_2H o -CO_2-(alquilo C_{1-4});

cada R^7 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-5}, haloalquilo C_{1-5}, haloalcoxi C_{1-5}, haloalquenilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxilo, arilo de 5-6 miembros, aralquilo, aralcoxi, -C(O)-O-alquilo C_{1-4}, -C(O)N(R^a)(alquilo C_{1-4}), heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada cicloalquilo C_{3-7}, arilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R^8;

cada R^8 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, C(O)-alquilo C_{1-4} o C(O)N(R^a)(alquilo C_{1-4});

cada R^a es de manera independiente H o alquilo C_{1-6}; y

cada R^b es alquilo C_{1-4};

donde

a) si Cy^1 es fenilo y tiene 3 apariciones de R^3, cada R^3 no es metoxi;

b) cuando cada uno de X y Cy^2 es fenilo, cada uno de R^2 y R^4 no es metilo;

c) R^3 y R^4 no son simultáneamente tert-butilo o simultáneamente metoxi;

d) cuando Cy^1 y Cy^2 son fenilo monosustituido, X no es tienilo; y

e) cuando Cy^1 y Cy^2 son fenilo mono-sustituido, R^2 no es OH, R^3 no es Cl y R^4 no es OMe.

En la presente se describen métodos para tratar la actividad deficiente de CFTR, tratando de ese modo una enfermedad o afección mediada por una actividad deficiente de CFTR. Esas enfermedades y afecciones incluyen, de modo no taxativo, fibrosis quística, ausencia bilateral congénita de conductos deferentes (CBAVD, por sus siglas en inglés), pancreatitis aguda, recurrente o crónica, bronquiectasia diseminada, asma, aspergilosis pulmonar alérgica,

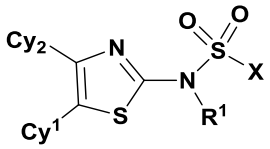
neumonía congénita, malabsorción intestinal, enfermedad celíaca, poliposis nasal, infección por micobacterias no tuberculosas, esteatorrea pancreática, atresia intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sinusitis crónica, enfermedad del ojo seco, deficiencia de proteína C, abetalipoproteinemia, enfermedad de almacenamiento lisosomal, quilomicronemia tipo 1, enfermedad pulmonar leve, deficiencias de procesamiento de lípidos, angioedema hereditario tipo 1, coagulación-fibrinólisis, hemocromatosis hereditaria, síndrome metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica, estreñimiento, insuficiencia pancreática, enfisema hereditario y síndrome de Sjögren. En algunas modalidades, la enfermedad es fibrosis quística.

En determinadas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para su uso en un sujeto en el tratamiento o la prevención de enfermedades y afecciones asociadas a una actividad deficiente de CFTR, que comprende una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos que se describen en la presente (p. ej., un compuesto de la invención, tal como un compuesto con la fórmula (I)), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, las preparaciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir una afección o enfermedad tal como se describe en la presente.

En la presente se proporcionan terapias de combinación de compuestos con la fórmula (I) con agentes activos de CFTR que pueden mejorar el beneficio terapéutico más allá de la capacidad de la terapia primaria sola.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En determinados aspectos, la presente solicitud se dirige a un compuesto con la Fórmula (**I**):



(**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

X es alquilo C_{1-6}, arilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^2;

Cy^1 es cicloalquilo C_{3-9}, arilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^3;

Cy^2 es cicloalquilo C_{3-9}, arilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1-3 apariciones de R^4;

cada R^2 es de manera independiente hidroxilo, halo, $-NH_2$, nitro, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-6

miembros, cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9}, $-C(O)NH_2$, $-N(R^a)(R^5)$, $-N(R^a)C(O)-R^5$, $-N(R^a)SO_2-R^5$, $-SO_2-R^5$, $-C(O)N(R^a)(R^5)$, $-S(O)-R^5$, $-N(R^a)S(O)(NH)-R^5$ o $-P(O)(R^5)_2$, donde cada alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-9} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R^5;

cada R^3 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, haloalcoxi C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-9}, alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9}, alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9}, cicloalquenilo C_{3-9}, arilo de 5-6 miembros, aralquilo, aralcoxi, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, $-C(O)-R^7$, $-C(O)N(R^a)(R^7)$ o $-N(R^a)(R^8)$, donde cada cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9}, haloalcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquenilo, alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} o alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} está sustituido además con 0-3 apariciones de R^7;

cada R^4 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, $N(R^a)_2$ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, donde cada heterocicloalquilo de 4-10 miembros puede sustituirse además con 0-3 R^b;

cada R^5 es de manera independiente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-9}, hidroxilo, $-SO_2-R^6$, $-CO_2H$, $-NH_2$, $-CO_2$-alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, donde cada alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-9} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R^6;

cada R^6 es de manera independiente hidroxilo, $-NH_2$, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-CO_2H$ o $-CO_2$-(alquilo C_{1-4});

cada R^7 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-5}, haloalquilo C_{1-5}, haloalcoxi C_{1-5}, haloalquenilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxilo, arilo de 5-6 miembros, aralquilo, aralcoxi, $-C(O)-O$-alquilo C_{1-4}, $-C(O)N(R^a)$(alquilo C_{1-4}), heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada cicloalquilo C_{3-7}, arilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R^8;

cada R^8 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, C(O)-alquilo C_{1-4} o $C(O)N(R^a)$(alquilo C_{1-4});

cada R^a es de manera independiente H o alquilo C_{1-6}; y

cada R^b es alquilo C_{1-4};

donde

a) si Cy^1 es fenilo y tiene 3 apariciones de R^3, cada R^3 no es metoxi;

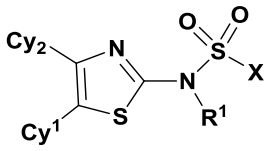
b) cuando cada uno de X y Cy^2 es fenilo, cada uno de R^2 y R^4 no es metilo;

c) R^3 y R^4 no son simultáneamente tert-butilo o simultáneamente metoxi;

d) cuando Cy^1 y Cy^2 son fenilo monosustituido, X no es tienilo; y

e) cuando Cy^1 y Cy^2 son fenilo mono-sustituido, R^2 no es OH, R^3 no es Cl y R^4 no es OMe.

En la presente se describen compuestos con la Fórmula (I):



(**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

R^1 es hidrógeno;

X es arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^2;

Cy^1 es arilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^3;

Cy^2 es arilo de 5-6 miembros, que está sustituido con 1-3 apariciones de R^4;

cada R^2 es de manera independiente halo, $-NH_2$, alquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-8}, heteroarilo de 5-6 miembros, $-N(R^a)(R^5)$, $-N(R^a)C(O)-R^5$, $-SO-R^5$ o $-SO_2-R^5$;

cada R^3 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, haloalcoxi C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, donde cada cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9}, haloalcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R^7;

cada R^4 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

cada R^5 es de manera independiente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-9}, hidroxilo o $-CO_2H$, en donde cada alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-9} está sustituido, además, con 0-3 apariciones de R^6;

cada R^6 es de manera independiente halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6}, $-CO_2H$ o $-CO_2-$(alquilo C_{1-4});

cada R^7 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-5}, haloalcoxi C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-7} e hidroxilo; y

cada R^a es de manera independiente H o alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^1 es H. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o etilo).

En algunas modalidades, X es arilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es fenilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es fenilo sustituido con 0 apariciones de R^2.

En algunas modalidades, X es fenilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades, R^2 es $-NH_2$. En algunas modalidades, R^2 es hidroxilo. En algunas modalidades, R^2 es halo (p. ej., fluoro, cloro o bromo). En algunas modalidades, R^2 es nitro. En algunas modalidades, R^2 es alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi, etoxi o isopropoxi). En algunas modalidades, R^2 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo, difluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluormetilo, difluorometilo o 2,2,2-

trifluoroetilo) sustituido con 0 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es haloalquilo C_{1-6} (p ej., trifluormetilo, difluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo) sustituido con 1 aparición de R^5. En modalidades adicionales, R^5 es hidroxilo.

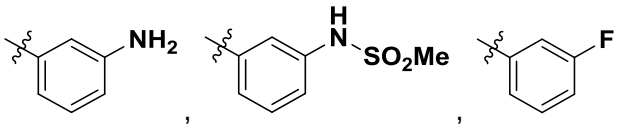
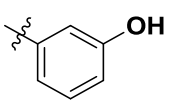
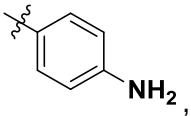
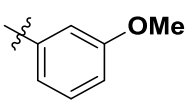
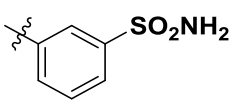
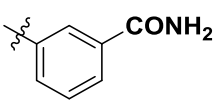
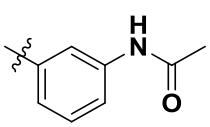
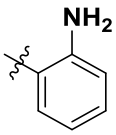
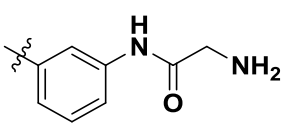
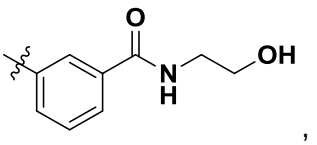
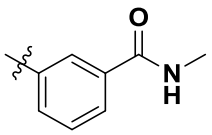
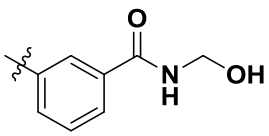
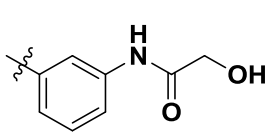
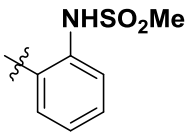
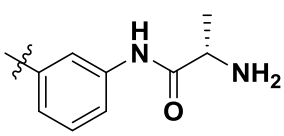
En algunas modalidades, X es fenilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades, R^2 es $-C(O)NH_2$. En algunas modalidades, R^2 es haloalcoxi C_{1-6} (p. ej., trifluorometoxi o difluorometoxi) sustituido con 0-3 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es haloalcoxi C_{1-6} (p. ej., trifluorometoxi o difluorometoxi) sustituido con 0 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o isopropilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o isopropilo) sustituido con 0 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o isopropilo) sustituido con 1 aparición de R^5. En algunas modalidades, R^5 es hidroxilo. En algunas modalidades, R^5 es $-SO_2-R^6$. En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, R^2 es $-S(O)-R^5$. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, R^2 es $-P(O)(R^5)_2$. En algunas modalidades, ambos R^5 son alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, R^2 es $–N(R^a)SO_2-R^5$. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo). En algunas modalidades, R^a es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, R^a es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y R^5 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo). En algunas modalidades, R^2 es $-SO_2R^5$. En algunas modalidades, R^5 es $-NH_2$.

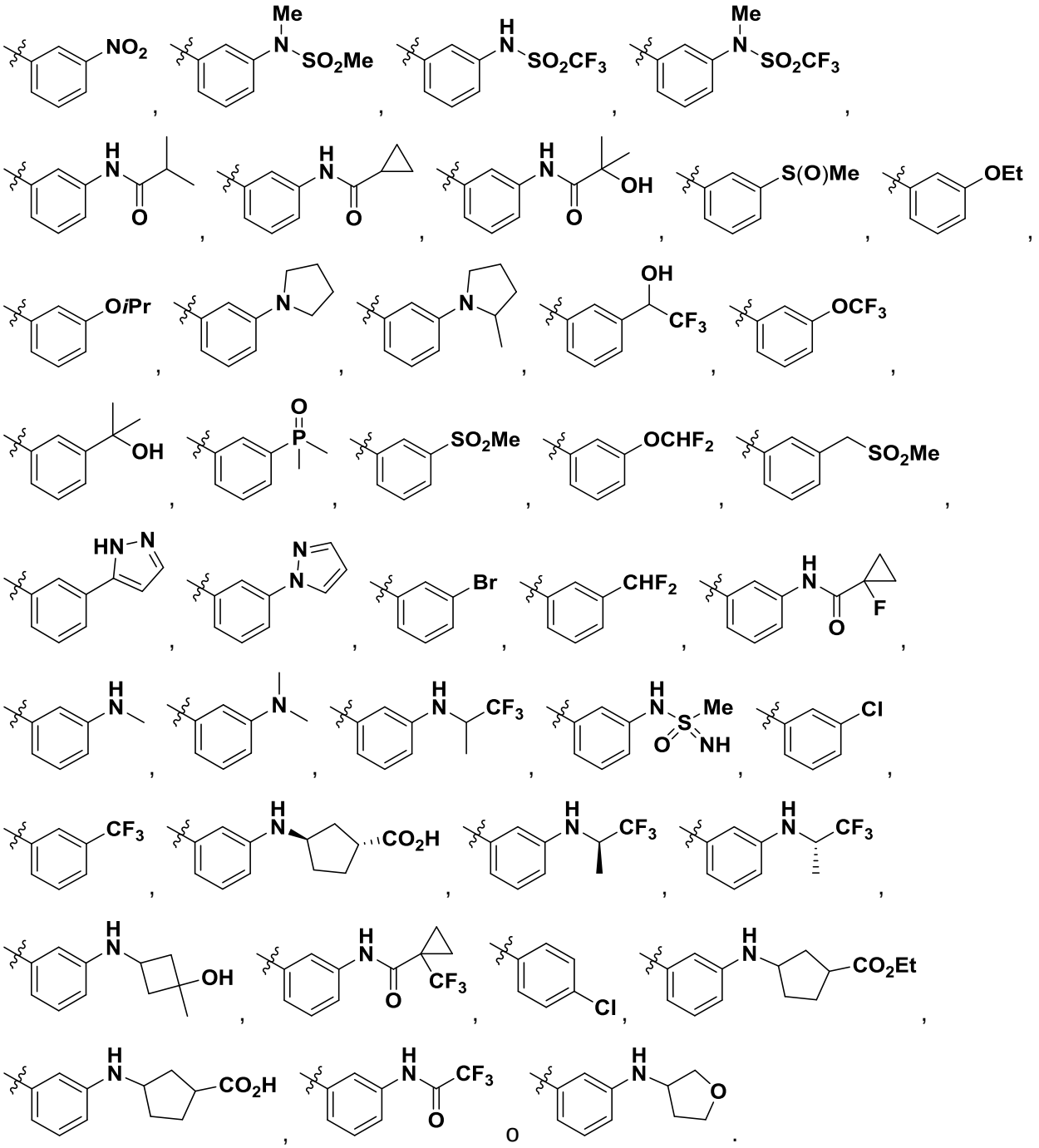
En algunas modalidades, X es fenilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo (p. ej., 1-pirazolilo o 5-pirazolilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo (p. ej., 1-pirazolilo o 5-pirazolilo) sustituido con 0 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es $-N(R^a)(R^5)$. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, R^a es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo o 1,1,1-trifluoroisopropilo). En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es heterocicloalquilo (p. ej., 3-tetrahidrofuranilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es heterocicloalquilo (p. ej., 3-tetrahidrofuranilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclobutilo o ciclopentilo) sustituido además con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclobutilo o ciclopentilo) sustituido además con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclobutilo o ciclopentilo) sustituido además con 1 aparición de R^6. En algunas modalidades, R^6 es $-CO_2H$. En algunas modalidades, R^6 es $-C(O)_2$-alquilo C_{1-4} (p. ej., $-CO_2Me$ o $-CO_2Et$). En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclobutilo o ciclopentilo) sustituido además con 2 apariciones de R^6. En algunas modalidades, 1 aparición de R^6 es hidroxilo y la otra aparición es alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo).

En algunas modalidades, X es fenilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades,

R^2 es -N(R^a)C(O)-R^5. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo o isopropilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo o isopropilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo o isopropilo) sustituido con 1 aparición de R^6. En algunas modalidades, R^6 es -NH_2. En algunas modalidades, R^6 es hidroxilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo). En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo) sustituido con 1 aparición de R^6. En algunas modalidades, R^6 es halo (p. ej., fluoro). En algunas modalidades, R^6 es haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo).

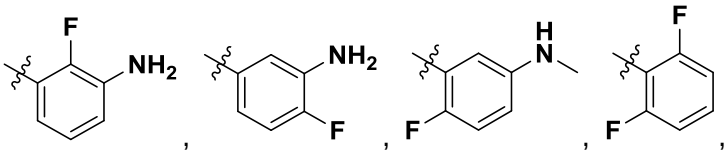
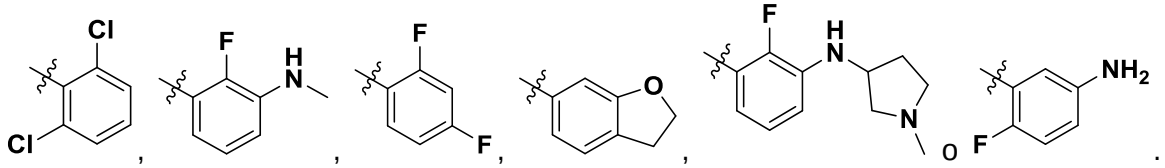
En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 0 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 1 aparición de R^5. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^2 es -C(O)-N(R^a)(R^5). En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o etilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o etilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o etilo) sustituido con 1 aparición de R^6. En algunas modalidades, R^6 es hidroxilo. En algunas modalidades, R^2 es -N(R^a)S(O)(NH)-R^5. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0 apariciones de R^6.

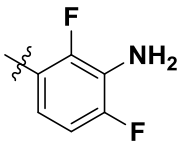
En algunas modalidades, donde X es  , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



En algunas modalidades, X es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^2. En algunas modalidades, cada R^2 es halo (p. ej., fluoro o cloro). En algunas modalidades, cada R^2 es fluoro. En algunas modalidades, cada R^2 es cloro. En algunas modalidades, un R^2 es $-NH_2$ y un R^2 es halo (p. ej., fluoro). En algunas modalidades, un R^2 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y el otro R^2 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., difluorometilo). En algunas modalidades, un R^2 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^2 es $-N(R^a)(R^5)$ (p. ej., -NHMe). En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopentilo) sustituido además con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopentilo) sustituido además con 1 aparición de R^6. En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es heterocicloalquilo (p. ej., 3-pirrolidinilo)

sustituido además con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es heterocicloalquilo (p. ej., 3-pirrolidinilo) sustituido además con 1 aparición de R^6. En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo).

En algunas modalidades, X es  ,  .

En algunas modalidades, X es fenilo sustituido con 3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, dos R^2 son halo (p. ej., fluoro) y el R^2 restante es $-NH_2$. En algunas modalidades, X es  .

En algunas modalidades, X es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X se selecciona de entre piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, tiazolilo, tiofenilo o furanilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2.

En algunas modalidades, X es 2-piridinilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 2-piridinilo sustituido con 0 apariciones de R^2.

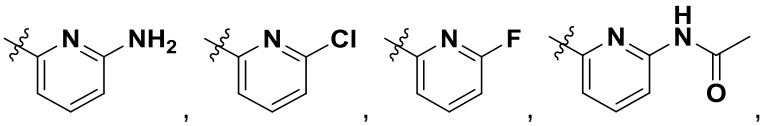
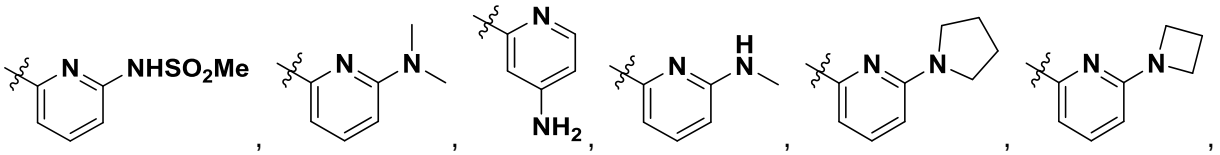
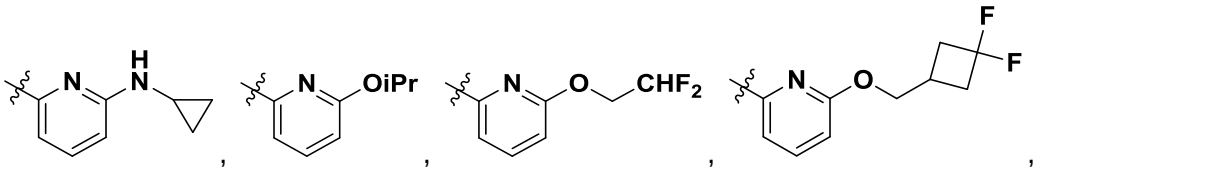
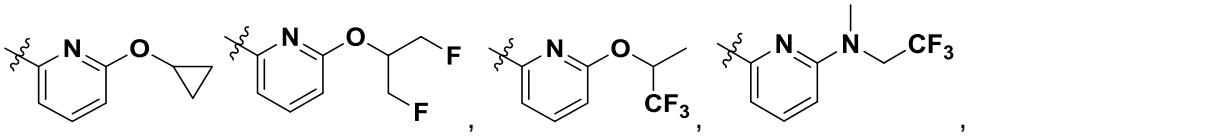
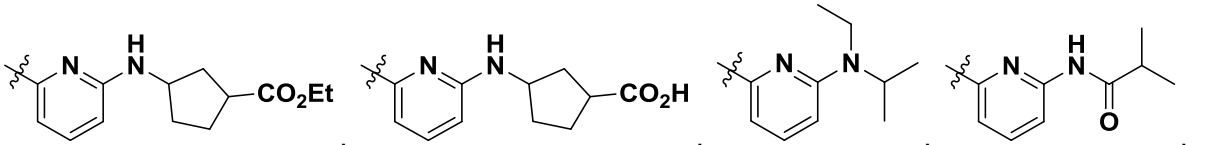
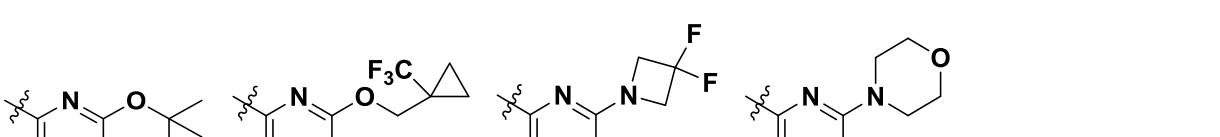
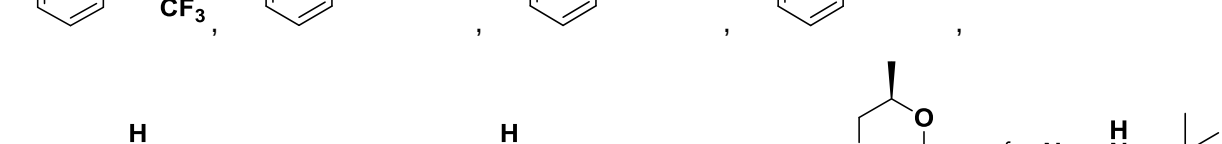
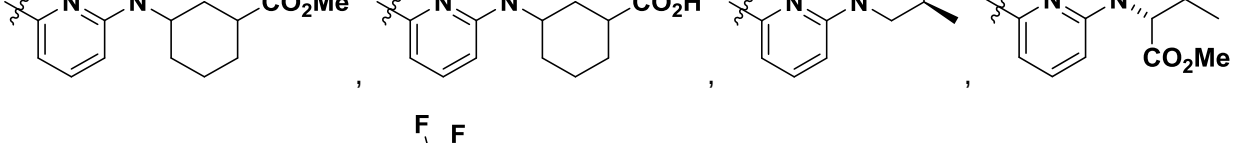
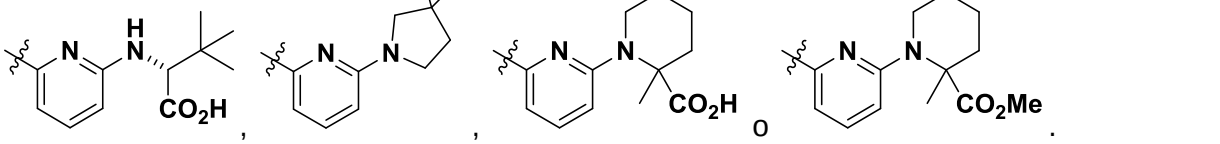
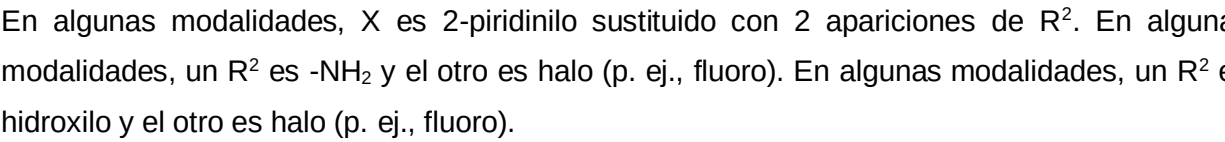
En algunas modalidades, X es 2-piridinilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades, R^2 es $-NH_2$. En algunas modalidades, R^2 es halo (p. ej., fluoro o cloro). En algunas modalidades, R^2 es alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi o isopropoxi) sustituido con 0-3 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi, etoxi o isopropoxi) sustituido con 0 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi, etoxi o isopropoxi) sustituido con 1 aparición de R^5. En algunas modalidades, R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo o ciclobutilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo o ciclobutilo) sustituido con 1 aparición de R^6. En algunas modalidades, R^6 es haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo). En algunas modalidades, R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo o ciclobutilo) sustituido con 2 apariciones de R^6. En algunas modalidades, ambos R^6 son halo (p. ej., fluoro).

En algunas modalidades, R^2 es $-N(R^a)SO_2-R^5$. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^2 es $-N(R^a)C(O)-R^5$. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o isopropilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o isopropilo) sustituido con 0 apariciones de R^6.

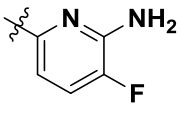
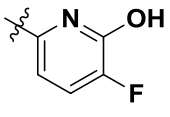
En algunas modalidades, R^2 es -N(R^a)(R^5). En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o neopentilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o neopentilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o neopentilo) sustituido con 1 aparición de R^6. En algunas modalidades, R^6 es -CO_2H. En algunas modalidades, R^6 es -CO_2-alquilo C_{1-4} (p. ej., -CO_2Me o -CO_2Et). En algunas modalidades, R^a es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o etilo) y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o isopropilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o etilo) y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o isopropilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo o ciclopentilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo o ciclopentilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo o ciclopentilo) sustituido con 1 aparición de R^6. En algunas modalidades, R^6 es -CO_2H. En algunas modalidades, R^6 es -CO_2-alquilo C_{1-4} (p. ej., -CO_2Me o -CO_2Et). En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., 1,1,1-trifluoroisopropilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., 1,1,1-trifluoroisopropilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y R^5 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., 2,2,2-trifluoroetilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y R^5 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., 2,2,2-trifluoroetilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^2 es cicloalcoxi C_{3-9} (p. ej., ciclopropoxi) sustituido con 0 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es haloalcoxi C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroisopropilo, 1,1,1-trifluoro-tert-butilo o 1,3-difluoroisopropilo). En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopentilo o ciclohexilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopentilo o ciclohexilo) sustituido con 1 aparición de R^5. En algunas modalidades, R^5 es -CO_2H. En algunas modalidades, R^5 es -CO_2-R^6. En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo).

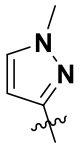
En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo) sustituido con 0 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo) sustituido con 2 apariciones de R^5. En algunas modalidades, ambas apariciones de R^5 son halo (p. ej., fluoro). En algunas modalidades, ambas apariciones de R^5 son alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, ambas apariciones de R^5 son alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, una aparición de R^5 es -CO_2H y la otra aparición de R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido además con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, una aparición de R^5 es -CO_2H y la otra aparición de R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido además

con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, una aparición de R^5 es -CO_2-alquilo C_{1-4} (p. ej., -CO_2Me) y la otra aparición de R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido además con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, una aparición de R^5 es -CO_2-alquilo C_{1-4} (p. ej., -CO_2Me) y la otra aparición de R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido además con 0 apariciones de R^6.

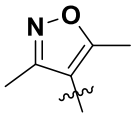
En algunas modalidades, X es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , .

En algunas modalidades, X es 2-piridinilo sustituido con 2 apariciones de R^2. En algunas modalidades, un R^2 es -NH_2 y el otro es halo (p. ej., fluoro). En algunas modalidades, un R^2 es hidroxilo y el otro es halo (p. ej., fluoro).

En algunas modalidades, X es  o  .

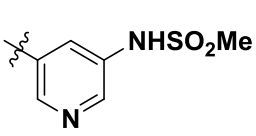
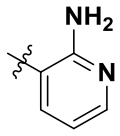
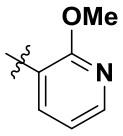
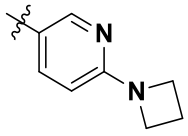
En algunas modalidades, X es 3-pirazolilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 3-pirazolilo sustituido con 0 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 3-pirazolilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, X es  .

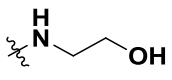
En algunas modalidades, X es 4-isoxazolilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 4-isoxazolilo sustituido con 0 apariciones de R^2.

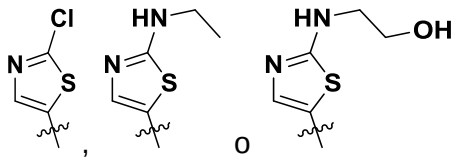
En algunas modalidades, X es 4-isoxazolilo sustituido con 2 apariciones de R^2. En algunas modalidades, cada R^2 es de manera independiente alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, X es  .

En algunas modalidades, X es 3-piridinilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 3-piridinilo sustituido con 0 apariciones de R^2.

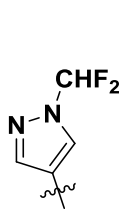
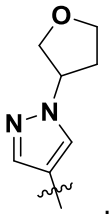
En algunas modalidades, X es 3-piridinilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades, R^2 es $-NH_2$. En algunas modalidades, R^2 es alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi). En algunas modalidades, R^2 es $-N(R^a)SO_2-R^5$. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., N-oxetanilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., N-oxetanilo) sustituido con 0 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es N-oxetanilo sustituido con 0 apariciones de R^5.

En algunas modalidades, X es  ,  ,  o  .

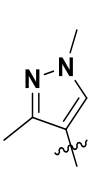
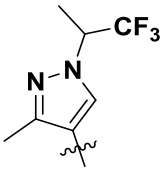
En algunas modalidades, X es 5-tiazolilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 5-tiazolilo sustituido con 0 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 5-tiazolilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades, R^2 es $-NH_2$. En algunas modalidades, R^2 es halo (p. ej., cloro). En algunas modalidades, R^2 es $-N(R^a)(R^5)$. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^2 es -NHEt. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} sustituido con 1 aparición de R^6 (p. ej., metilo o etilo). En algunas modalidades, R^6 es hidroxilo. En algunas modalidades, R^2 es  .

En algunas modalidades, X es  , o .

En algunas modalidades, X es 4-pirazolilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 4-pirazolilo sustituido con 0 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 4-pirazolilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades, R^2 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., difluorometilo). En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., 3-tetrahidrofuranilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., 3-tetrahidrofuranilo) sustituido con 0 apariciones de R^5.

En algunas modalidades, X es  o  .

En algunas modalidades, X es 4-pirazolilo sustituido con 2 apariciones de R^2. En algunas modalidades, cada R^2 es de manera independiente alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, un R^2 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y el otro R^2 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., 1,1,1-trifluoroisopropilo).

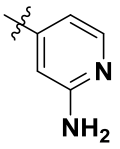
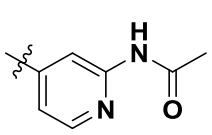
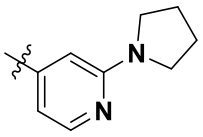
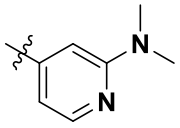
En algunas modalidades, X es  o  .

En algunas modalidades, X es 6-indolilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 6-indolilo sustituido con 0 apariciones de R^2.

En algunas modalidades, X es 4-piridinilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 4-piridinilo sustituido con 0 apariciones de R^2.

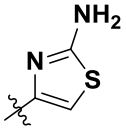
En algunas modalidades, X es 4-piridinilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades, R^2 es $-NH_2$. En algunas modalidades, R^2 es $-N(R^a)(R^5)$. En algunas modalidades, R^a es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^2 es $-N(R^a)C(O)-R^5$. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0 apariciones de R^6. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo)

sustituido con 0 apariciones de R^5.

En algunas modalidades, X es  ,  ,  o  .

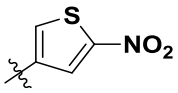
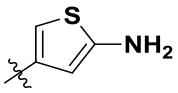
En algunas modalidades, X es 4-piridinilo sustituido con 2 apariciones de R^2. En algunas modalidades, un R^2 es $-NH_2$ y el otro R^2 es hidroxilo.

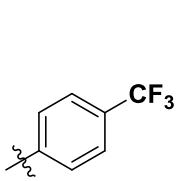
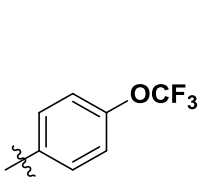
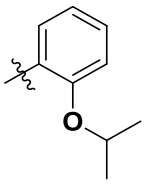
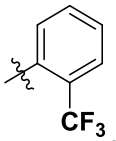
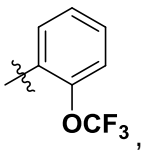
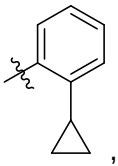
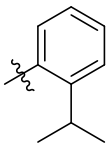
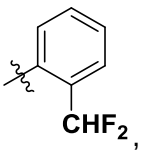
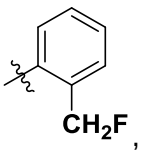
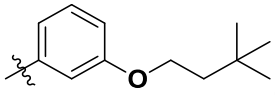
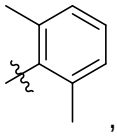
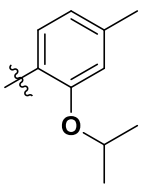
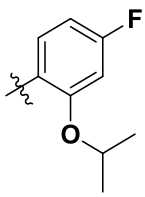
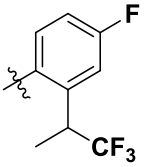
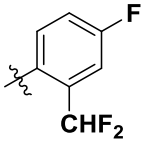
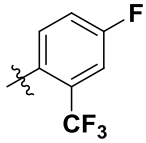
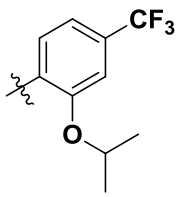
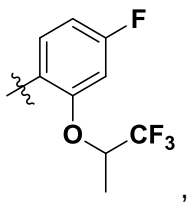
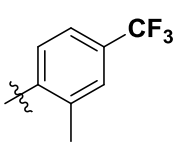
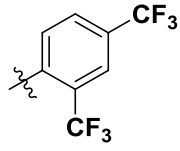
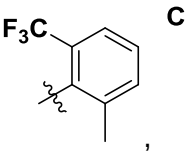
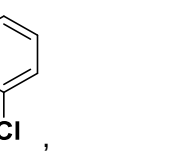
En algunas modalidades, X es 4-tiazolilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 4-tiazolilo sustituido con 0 apariciones de R^2.

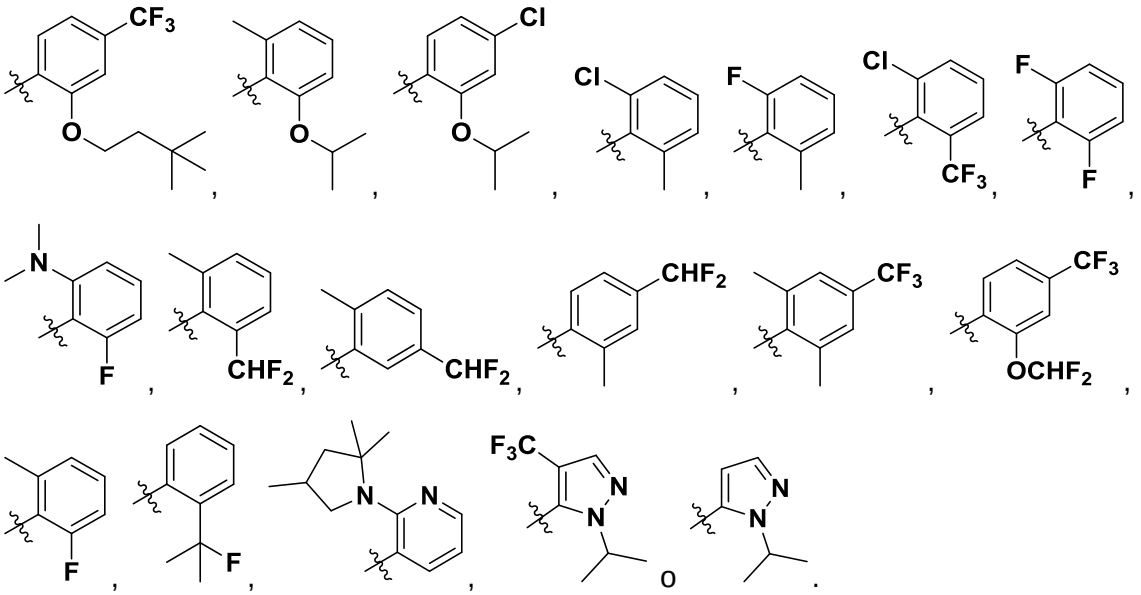
En algunas modalidades, X es 4-tiazolilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades, R^2 es $-NH_2$. En algunas modalidades, X es  .

En algunas modalidades, X es 3-tiazolilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2.

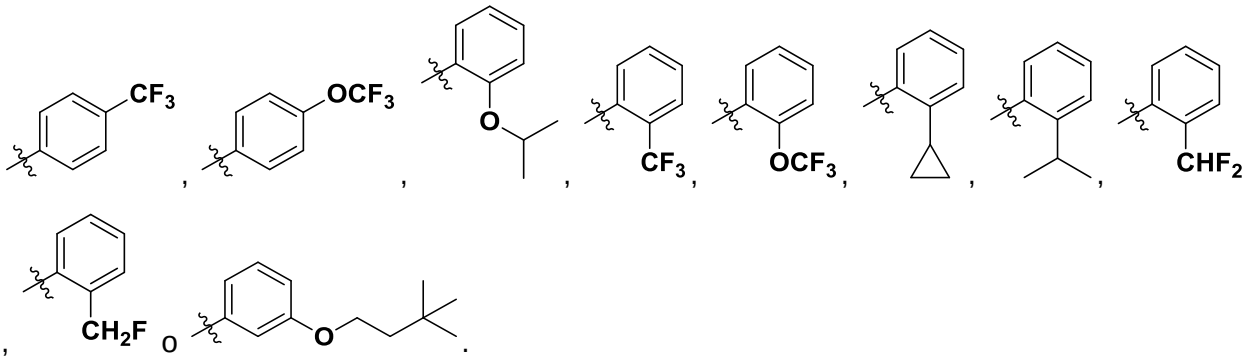
En algunas modalidades, X es 3-tiofenilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2. En algunas modalidades, X es 3-tiofenilo sustituido con 0 apariciones de R^2.

En algunas modalidades, X es 3-tiofenilo sustituido con 1 aparición de R^2. En algunas modalidades, R^2 es nitro. En algunas modalidades, R^2 es $-NH_2$. En algunas modalidades, X es  o  .

En algunas modalidades, Cy^2 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , , , , , , ,

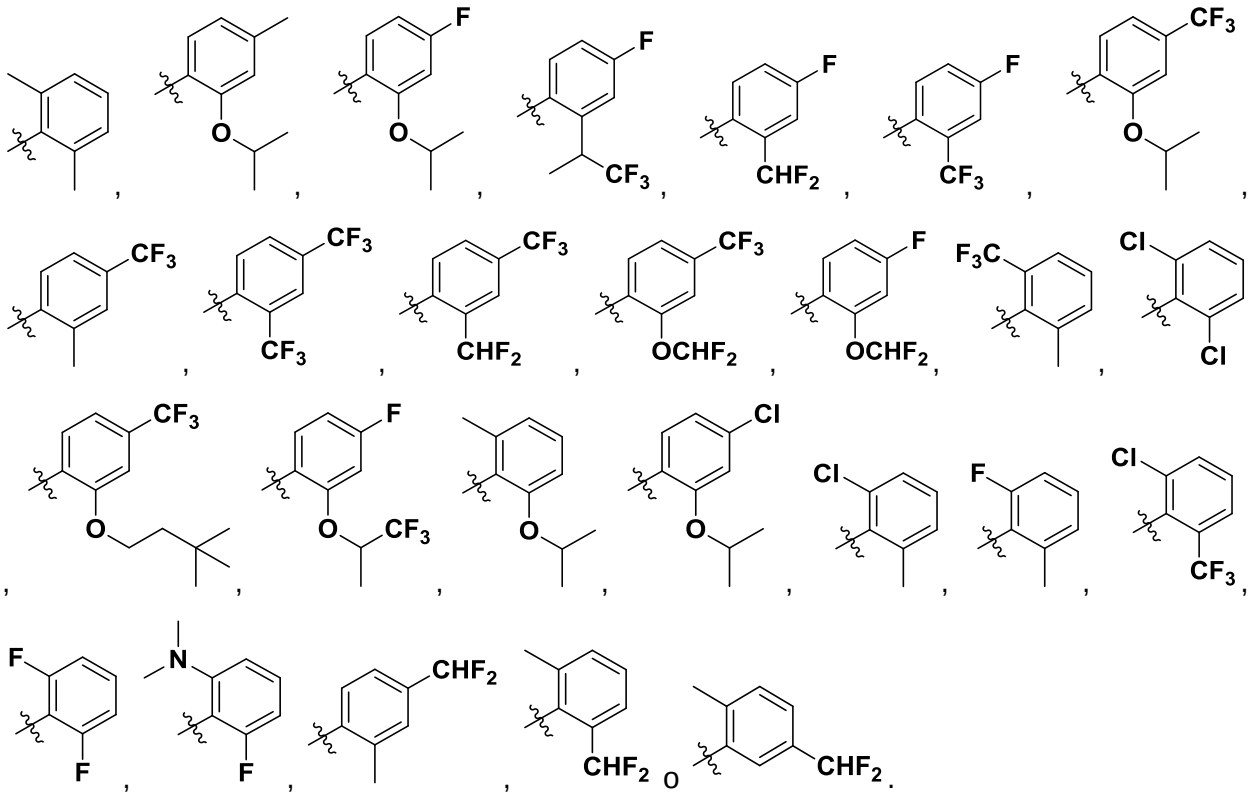


En algunas modalidades, Cy^2 es arilo sustituido con 1-3 apariciones de R^4. En algunas modalidades, Cy^2 es fenilo sustituido con 1-3 apariciones de R^4. En algunas modalidades, Cy^2 es fenilo sustituido con 1 aparición de R^4. En algunas modalidades, R^4 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o isopropilo), haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroisopropilo o fluorometilo), alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi, isopropoxi o 3,3-dimetilbutoxi), haloalcoxi C_{1-6} (p. ej., trifluorometoxi) o cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo). En algunas modalidades, Cy^2 es

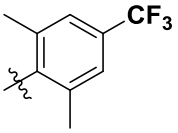


En algunas modalidades, Cy^2 es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^4. En algunas modalidades, ambos R^4 son alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, ambos R^4 son halo (p. ej., fluoro o cloro). En algunas modalidades, ambos R^4 son haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo o difluorometilo). En algunas modalidades, un R^4 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y un R^4 es alcoxi C_{1-6} (p. ej., isopropoxi). En algunas modalidades, un R^4 es alcoxi C_{1-6} (p. ej., isopropoxi) y un R^4 es halo (p. ej., fluoro o bromo). En algunas modalidades, un R^4 es haloalcoxi C_{1-6} (p. ej., trifluorometoxi, 1,1,1-trifluoroisopropoxi o difluorometoxi) y un R^4 es halo (p. ej., fluoro o cloro). En algunas modalidades, un R^4 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y un R^4 es halo (p. ej., fluoro o bromo). En algunas modalidades, un R^4 es alcoxi C_{1-6} (p. ej., isopropoxi) y un R^4 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, un R^4 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo, difluorometilo o 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo) y un R^4 es halo (p. ej., fluoro o cloro).

En algunas modalidades, un R^4 es alcoxi C_{1-6} (p. ej., isopropoxi o 3,3-dimetilbutoxi) y un R^4 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo). En algunas modalidades, un R^4 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y un R^4 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo o difluorometilo). En algunas modalidades, un R^4 es $-N(R^a)_2$ (p. ej., $-N(CH_3)_2$) y un R^4 es halo (p. ej., fluoro). En algunas modalidades, Cy^2 es

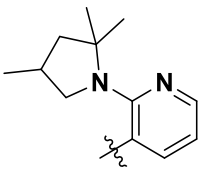


En algunas modalidades, Cy^2 es fenilo sustituido con 3 apariciones de R^4. En algunas modalidades, dos R^4 son alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y un R^4 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo). En algunas modalidades, Cy^2 es



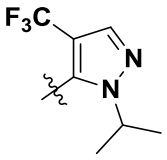
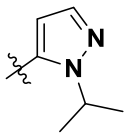
.

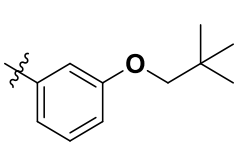
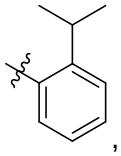
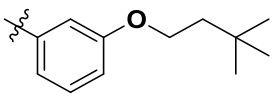
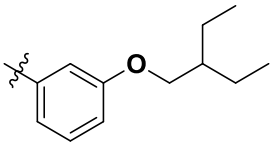
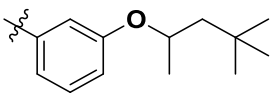
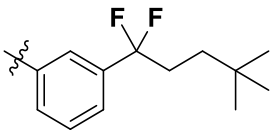
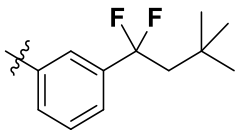
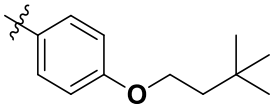
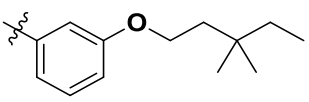
En algunas modalidades, Cy^2 es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con 1-3 apariciones de R^4. En algunas modalidades, Cy^2 es 3-piridinilo sustituido con 1-3 apariciones de R^4. En algunas modalidades, Cy^2 es 3-piridinilo sustituido con 1 aparición de R^4. En algunas modalidades, R^4 es heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituido con 0-3 apariciones de R^b. En algunas modalidades, R^4 es N-pirrolidinilo sustituido con 0-3 apariciones de R^b. En algunas modalidades, R^4 es N-pirrolidinilo sustituido con 3 apariciones de R^b (p. ej., metilo). En algunas modalidades, Cy^2 es



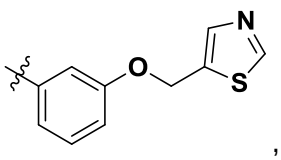
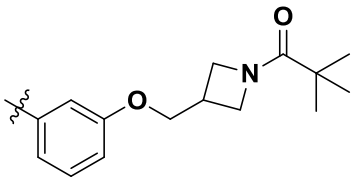
.

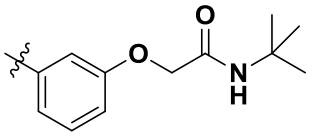
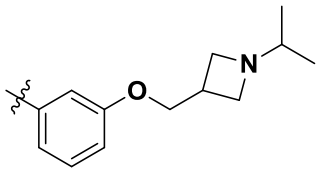
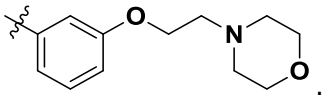
En algunas modalidades, Cy^2 es 3-pirazolilo sustituido con 1-3 apariciones de R^4. En algunas modalidades, Cy^2 es 3-pirazolilo sustituido con 1 aparición de R^4. En algunas modalidades, R^4

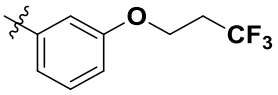
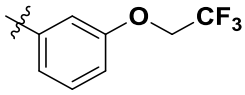
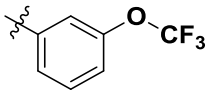
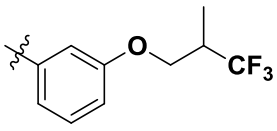
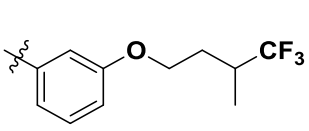
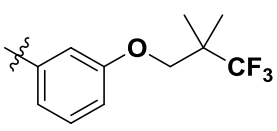
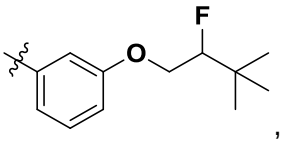
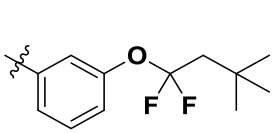
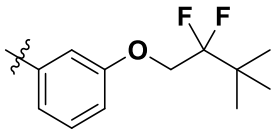
es alquilo C_{1-6} (p. ej., isopropilo). En algunas modalidades, Cy^2 es 3-pirazolilo sustituido con 2 apariciones de R^4. En algunas modalidades, un R^4 es alquilo C_{1-6} (p. ej., isopropilo) y un R^4 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluoroalquilo). En algunas modalidades, Cy^2 es  o  .

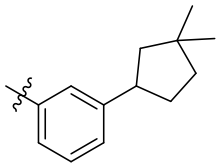
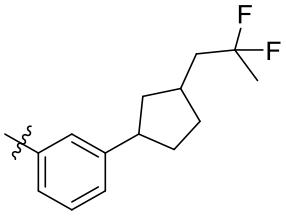
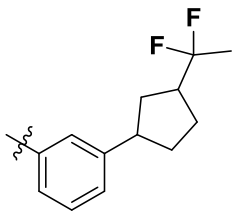
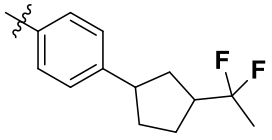
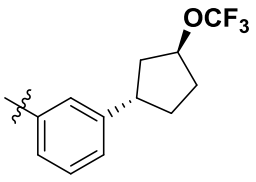
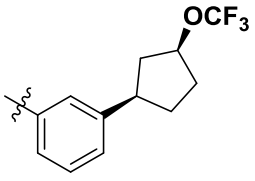
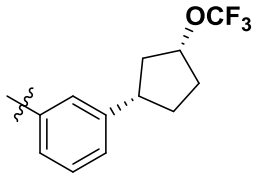
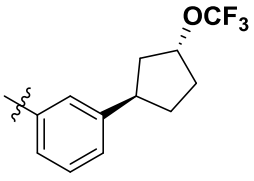
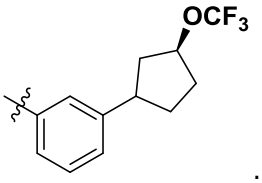
En algunas modalidades, Cy^1 es arilo sustituido con 0-3 apariciones de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 es fenilo sustituido con 0-3 apariciones de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 es fenilo sustituido con 0 apariciones de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 es fenilo sustituido con 1 aparición de R^3. En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-8} (p. ej., *o*-isopropilo) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, R^3 es haloalquilo C_{1-8} (p. ej., *m*-trifluorometilo, *m*-1,1-difluoro-3,3-dimetilbutilo o *m*-1,1-difluoro-4,4-dimetilpentilo) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., *m*-metoxi, *m*-3,3-dimetilbutoxi, *p*-3,3-dimetilbutoxi, *m*-neopentiloxi, *m*-2-etilbutoxi, *m*-(4,4-dimetilpentan-2-il)oxi o *m*-(3,3-dimetilpentil)oxi) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

En algunas modalidades, R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., metoxi o etoxi) sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades R^3 es metoxi sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo de 5-6 miembros (p. ej., 5-tiazolilo) sustituido además con 0 apariciones de R^8. En algunas modalidades, R^7 es heterocicloalquilo de 4-10 miembros (p. ej., 2-azetidinilo) sustituido con 1 aparición de R^8. En algunas modalidades, R^8 es alquilo C_{1-4} (p. ej., isopropilo), C(O)(alquilo C_{1-4}) (p. ej., C(O)-t-butilo) o C(O)N(R^a)(alquilo C_{1-4}) (p. ej., C(O)-NH-t-butilo). En algunas modalidades R^3 es etoxi sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es heterocicloalquilo (p. ej., N-morfolinilo) sustituido con 0 apariciones de R^8.

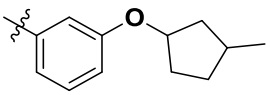
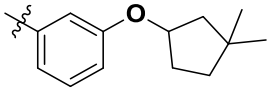
En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,

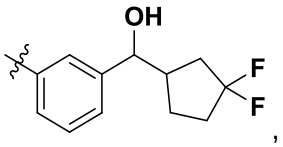
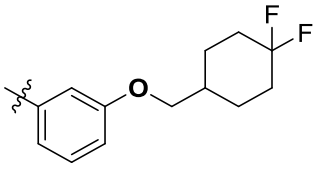
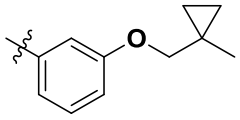
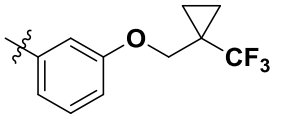
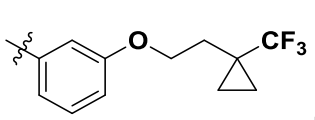


o  .

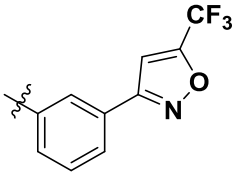
En algunas modalidades, R^3 es haloalcoxi C_{1-8} (p. ej. *m*-trifluorometoxi, *m*-2,2,2-trifluoroetoxi, *m*-3,3,3-trifluoropropoxi, *m*-3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi, *m*-4,4,4-trifluoro-3-metilbutoxi, *m*-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi, *m*-2-fluoro-3,3-dimetilbutoxi, *m*-1,1-difluoro-3,3-dimetilbutoxi o *m*-2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopentilo) sustituido además con 0-3 apariciones de R^7. En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

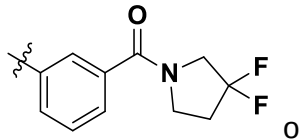
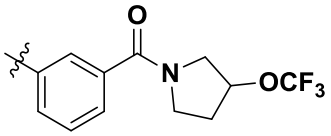
En algunas modalidades R^3 es m-ciclopentilo o p-ciclopentilo sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es haloalcoxi C_{1-4} (p. ej., trifluorometoxi). En algunas modalidades, R^7 es haloalquilo C_{1-4} (p. ej., 1,1-difluoroetilo o 2-2-difluoropropilo). En algunas modalidades R^3 es m-ciclopentilo sustituido con 2 apariciones de R^7. En algunas modalidades, ambos R^7 es alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

En algunas modalidades, R^3 es cicloalcoxi C_{3-9} (p. ej., ciclopentoxi) sustituido además con 0-3 apariciones de R^7. En algunas modalidades R^3 es m-ciclopentoxi sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo). En algunas modalidades R^3 es m-

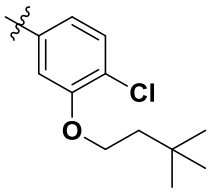
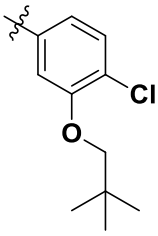
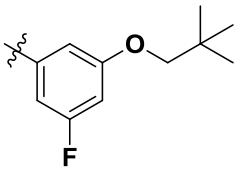
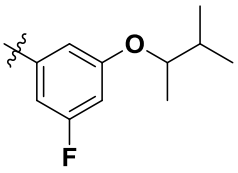
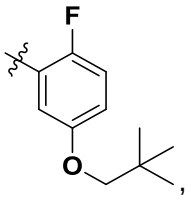
ciclopentoxi sustituido con 2 apariciones de R^7. En algunas modalidades, ambos R^7 es alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, Cy ^{1} es  o  .

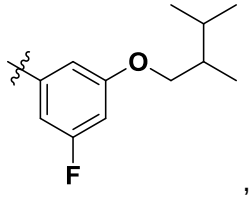
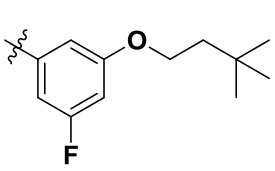
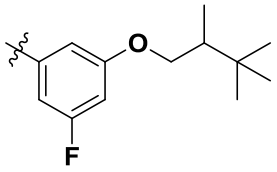
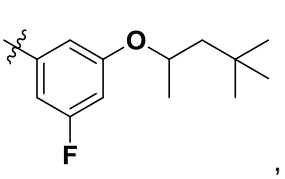
En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopentilmetilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^7. En algunas modalidades R^3 es ciclopentilmetilo sustituido con 3 apariciones de R^7. En algunas modalidades, dos R^7 son halo (p. ej., fluoro) y el otro R^7 es hidroxi. En algunas modalidades, R^3 es alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclohexilmetoxi, ciclopropilmetoxi o 2-ciclopropiletoxi) sustituido con 0-3 apariciones de R^7. En algunas modalidades R^3 es ciclopropilmetoxi sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, R^7 es haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo). En algunas modalidades R^3 es 2-ciclopropiletoxi sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo). En algunas modalidades, R^3 es ciclohexilmetoxi sustituido con 2 apariciones de R^7. En algunas modalidades, ambos R^7 son halo (p. ej., fluoro). En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  ,  o  .

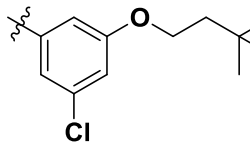
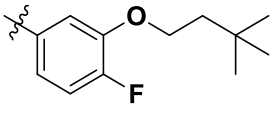
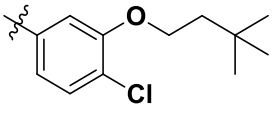
En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo (p. ej., 3-isoxazolilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^7. En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo (p. ej., 3-isoxazolilo) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo (p. ej., 3-isoxazolilo) sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo). En algunas modalidades, R^3 es -C(O)-R^7. En algunas modalidades, R^7 es heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^8. En algunas modalidades, R^7 es heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 0 apariciones de R^8. En algunas modalidades, R^7 es heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 1 aparición de R^8. En algunas modalidades, R^8 es haloalcoxi C_{1-4} (p. ej., trifluorometoxi). En algunas modalidades, R^7 es heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 2 apariciones de R^8. En algunas modalidades, cada R^8 es halo (p. ej., fluoro). En algunas modalidades, Cy ^{1} es 

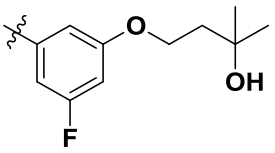
En algunas modalidades, Cy^1 es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^3. En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro o cloro) y el otro R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., metoxy, etoxy, 3,3-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, neopentiloxi, (3-metilbutanil-2-il)oxi, 2,3,3-trimetilbutoxi o (4,4-dimetilpentan-2-il)oxi) sustituido además con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, Cy^1 es

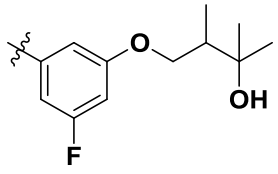
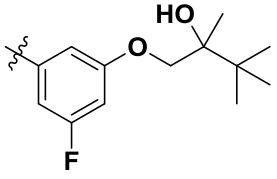






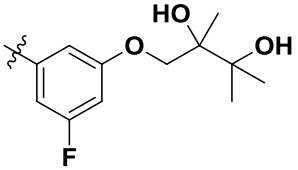




En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro o cloro) y el otro R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., isopentioxi, 2,3,3-trimetilbutoxi o 2,3-dimetilbutoxi) sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es hidroxilo. En algunas modalidades, Cy^1 es

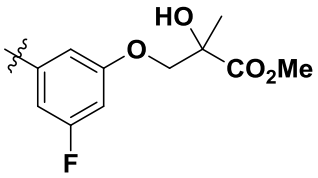


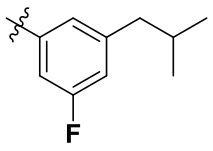
En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro o cloro) y el otro R^8 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., propoxi o 2,3-dimetilbutoxi) sustituido con 2 apariciones de R^7. En algunas modalidades, ambos R^7 son hidroxilo. En algunas modalidades, un R^7 es hidroxilo y el otro R^7 es -C(O)-O-alquilo C_{1-4} (p. ej., $-CO_2Me$). En algunas modalidades, Cy^1 es

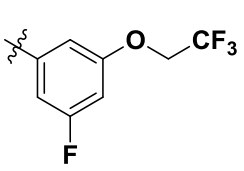
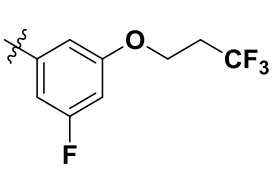
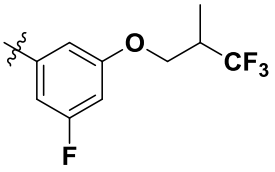
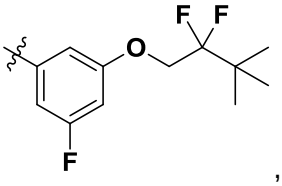
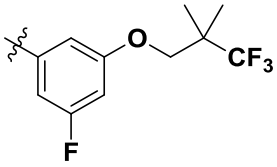
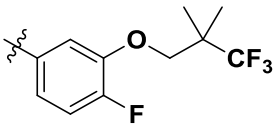
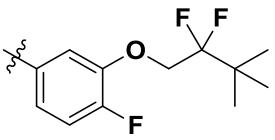
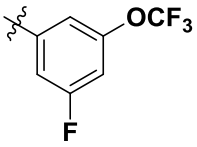


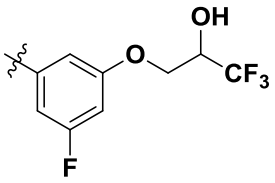
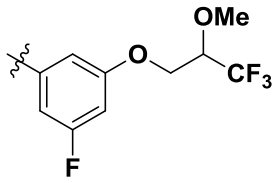
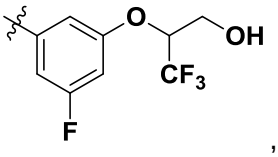
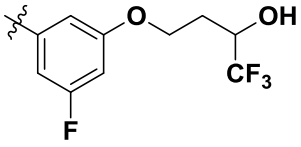
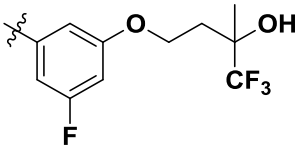
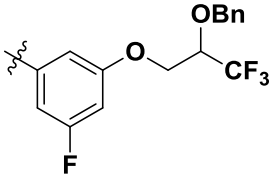
o



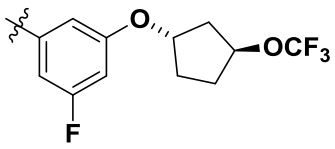
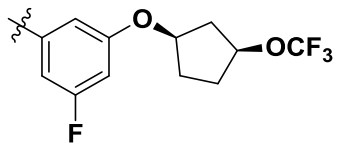
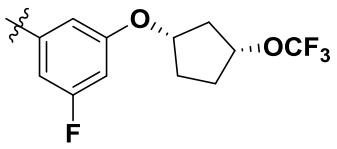
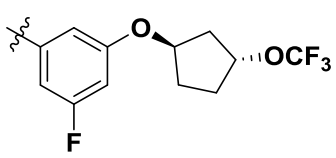
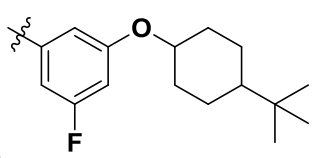
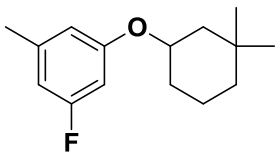
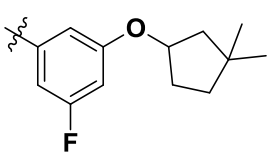
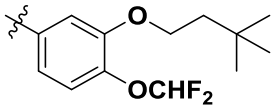
.

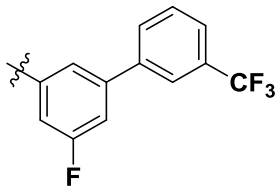
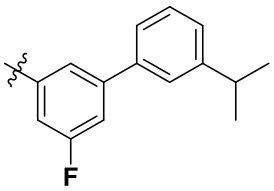
En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro o cloro) y el otro R^3 es alquilo C_{1-8} (p. ej., metilo, etilo, isobutilo o neopentilo) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, Cy^1 es  .

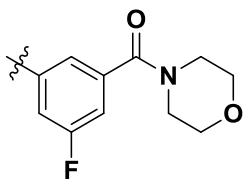
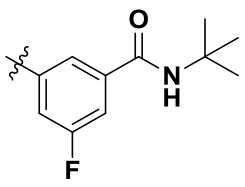
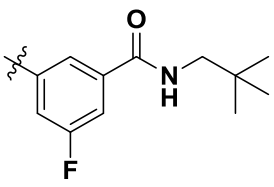
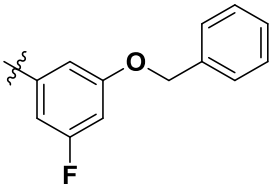
En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro o cloro) y el otro R^3 es haloalcoxi C_{1-8} (p. ej., trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi o 3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro o cloro) y el otro R^3 es haloalcoxi C_{1-8} (p. ej., 3,3,3-trifluoropropoxi, (1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi o 4,4,4-trifluoro-3-metilbutoxi) sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es hidroxilo. En algunas modalidades, R^7 es alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi). En algunas modalidades, R^7 es aralcoxi (p. ej., benzoxi). En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  o  .

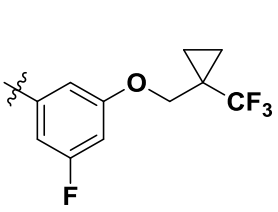
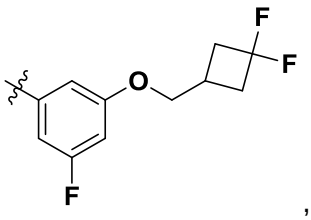
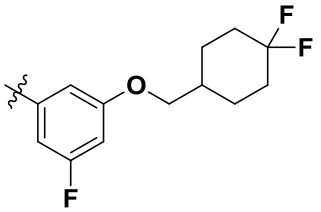
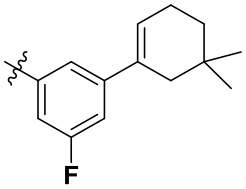
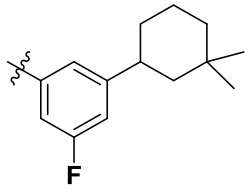
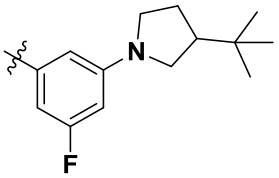
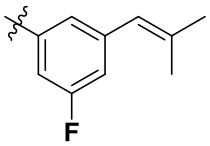
En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro o cloro) y el otro R^3 es alcoxi C_{3-9} (p. ej., ciclopentoxi o ciclohexiloxi) sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es haloalcoxi C_{1-4} (p. ej., trifluorometoxi). En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-4} (p. ej., t-butilo). En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro o cloro) y el otro R^3 es alcoxi C_{3-9} (p. ej., ciclopentoxi o ciclohexiloxi) sustituido con 2 apariciones de R^7. En algunas modalidades, ambos

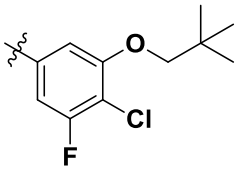
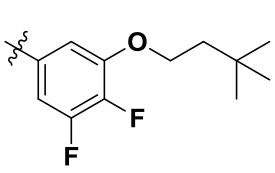
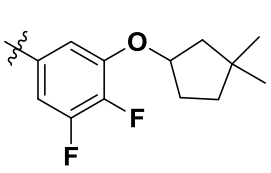
R^7 son alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, un R^3 es haloalquilo C_{1-8} (p. ej., difluorometilo) sustituido con 0 apariciones de R^7 y el otro R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., 3,3-dimetilbutoxi) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro o cloro) y el otro R^3 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclohexilo) sustituido con 2 apariciones de R^7. En algunas modalidades, ambos R^7 son alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es arilo (p. ej., fenilo) sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-4} (p. ej., isopropilo). En algunas modalidades, R^7 es haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo). En algunas modalidades, Cy^1 es  o  .

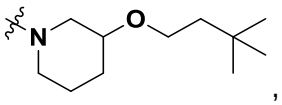
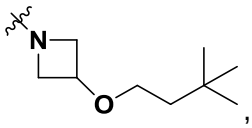
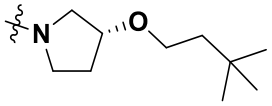
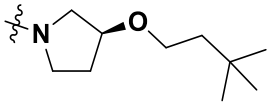
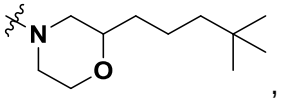
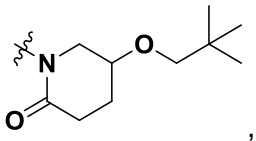
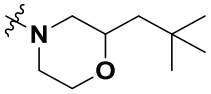
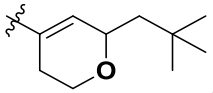
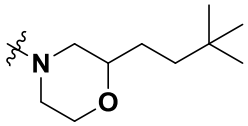
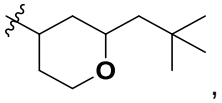
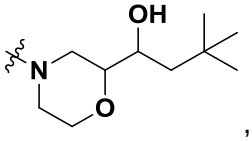
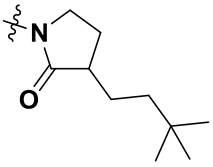
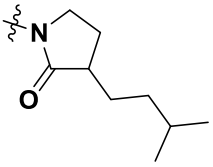
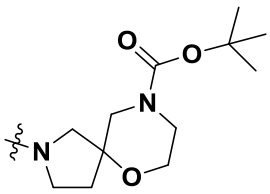
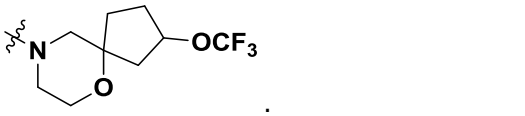
En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es $-C(O)R^7$. En algunas modalidades, R^7 es heterocicloalquilo (p. ej., morfolinilo) sustituido con 0 apariciones de R^8. En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es $-C(O)N(R^a)(R^7)$. En algunas modalidades, R^a es H y R^7 es alquilo C_{1-5} (p. ej., tert-butilo o neopentilo). En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es aralcoxi (p. ej., benciloxi). En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  o  .

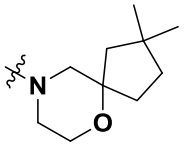
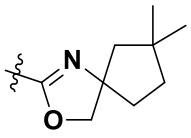
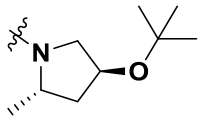
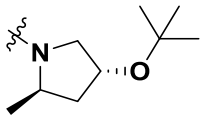
En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es cicloalquilo C_{3-9} sustituido con 2 apariciones de R^7. En algunas modalidades, ambos R^7 son alquilo C_{1-5} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es haloalquilo C_{1-5} (p. ej., trifluorometilo). En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} (metoxiciclobutilo o metoxiciclohexilo) sustituido con 2 apariciones de R^7. En

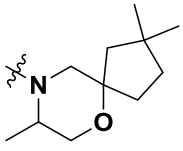
algunas modalidades, ambos R^7 son halo (p. ej., fluoro). En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., cloro) y otro R^3 es cicloalquenilo C_{3-9} (p. ej., ciclohexenilo) sustituido con 2 apariciones de R^7. En algunas modalidades, ambos R^7 son alquilo C_{1-5} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es alquenilo C_{1-8} (p. ej., 2-metilprop-1-en-1-ilo). En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es heterocicloalquilo (p. ej., pirrolidinilo) sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-5} (p. ej., tert-butilo). En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

En algunas modalidades, Cy^1 es fenilo sustituido con 3 apariciones de R^3. En algunas modalidades, dos R^3 son halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., neopentiloxi o 3,3-dimetilbutoxi) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, dos R^3 son halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es cicloalcoxi C_{3-9} (p. ej., ciclopentoxi) sustituido con 2 apariciones de R^7. En algunas modalidades, ambos R^7 son alquilo C_{1-5} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  o  .

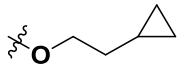
En algunas modalidades, Cy^1 heterocicloalquilo sustituido con 0-3 apariciones de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 heterocicloalquilo sustituido con 0 apariciones de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 heterocicloalquilo sustituido con 1 aparición de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 es heterocicloalquilo (p. ej., N-azetidinilo, N-pirrolidinilo, N-morfolinilo, N-piperidinilo, N-piperidin-2-onli, N-pirrolidin-2-onli, 3-tetrahidropiranilo, 3-(3,6-dihidro-2H-piranilo), 2N-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decanilo o 2N-6-oxa-2,9-diazaespiro[4.5]decanilo) sustituido con 1 aparición de R^3. En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-8} (p. ej., neopentilo, 4,4-dimetilpentilo, 3-metilbutilo o 3,3-dimetilbutilo) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-8} (p. ej., 3,3-dimetilbutilo) sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es hidroxilo. En algunas modalidades, R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., 3.3-dimetilbutoxi, neopentiloxi o tert-

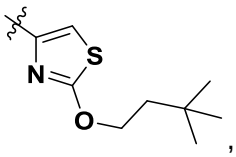
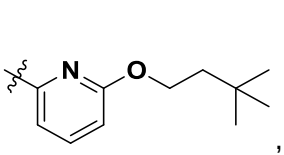
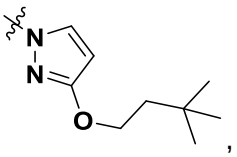
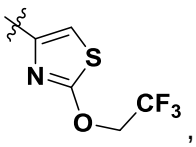
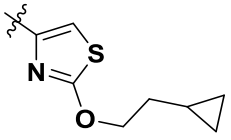
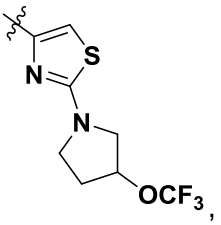
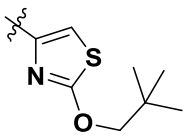
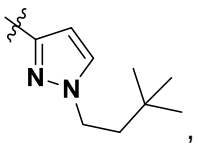
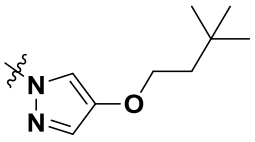
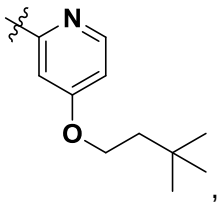
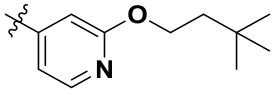
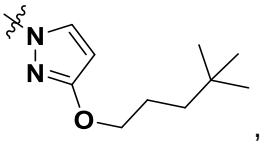
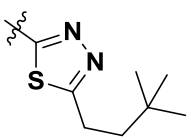
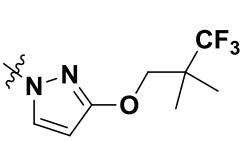
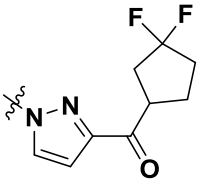
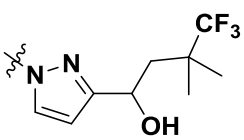
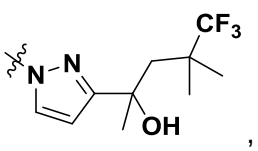
butoxi) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, R^3 es haloalcoxi C_{1-8} (p. ej., trifluorometoxi). En algunas modalidades, R^3 es -C(O)-R^7. En algunas modalidades, R^7 es alcoxi C_{1-5} (p. ej., tert-butoxi). En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

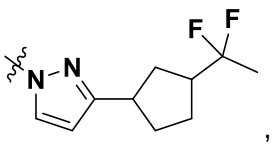
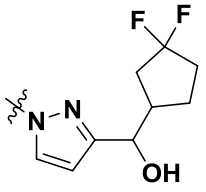
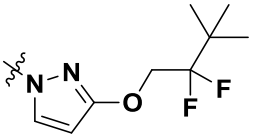
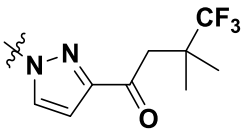
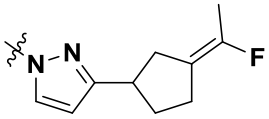
En algunas modalidades, Cy^1 es heterocicloalquilo (p. ej., N-piperidinilo, 9-(oxa-9-azaespiro[4,5]decanilo) o 2-(3-oxa-1-azaespiro[4,4]non-1-enilo)) sustituido con 2 apariciones de R^3 sustituido. En algunas modalidades, un R^3 es alquilo C_{1-8} (p. ej., metilo) y el otro R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., tert-butoxi). En algunas modalidades, ambos R^3 son alquilo C_{1-8} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  o  .

En algunas modalidades, Cy^1 es heterocicloalquilo (p. ej., 9-(oxa-9-azaespiro[4.5]decanilo)) sustituido con 3 apariciones de R^3 sustituido. En algunas modalidades, tres R^3 son alquilo C_{1-8} (p. ej., metilo). En algunas modalidades, Cy^1 es  .

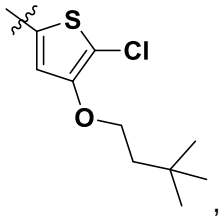
En algunas modalidades, Cy^1 es heteroarilo con 0-3 apariciones de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 es heteroarilo con 0 apariciones de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 es heteroarilo sustituido con 1 aparición de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 es heteroarilo (p. ej., 4-tiazolilo, 2-piridinilo, 4-piridinilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-tiofenilo, 4-pirazolilo o 2-(1,3,4-tiadiazolilo)) sustituido con 1 aparición de R^3 sustituido. En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-8} (p. ej., 3,3-dimetilbutilo) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., 3.3-dimetilbutoxi, neopentiloxi o 4,4-dimetilpentiloxi) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas

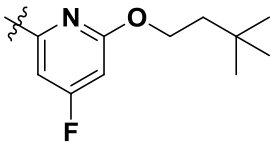
modalidades, R^3 es haloalcoxi C_{1-8} (p. ej., 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi y 2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, R^3 es haloalquilo C_{1-8} (p. ej., 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutilo o 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentan-2-ilo) sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es hidroxilo. En algunas modalidades, R^3 es heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es haloalcoxi C_{1-5} (p. ej., trifluorometoxi). En algunas modalidades, R^3 es alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, R^3 es  . En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} sustituido con 3 apariciones de R^7. En algunas modalidades, dos R^7 son halo (p. ej., fluoro) y un R^7 es hidroxilo. En algunas modalidades, R^3 es  . En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclohexilo) sustituido con 1 aparición de R^7. En algunas modalidades, R^7 es haloalquilo C_{1-5} (p. ej., 1,1-difluoroetilo). En algunas modalidades, R^7 es haloalquenilo C_{1-5} (p. ej., 1-fluoroetilidenilo). En algunas modalidades, R^3 es $-C(O)R^7$. En algunas modalidades, R^7 es 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo. En algunas modalidades, R^7 es cicloalquilo C_{3-7} (p. ej., ciclopentilo) sustituido con 2 apariciones de R^8. En algunas modalidades, ambos R^8 son halo (p. ej., fluoro).

En algunas modalidades, Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .





o

.

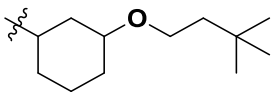
En algunas modalidades, Cy^1 es heteroarilo con 2 apariciones de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 es 2-piridinilo sustituido con 2 apariciones de R^3. En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., 3,3-dimetilbutoxi) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, un R^3 es haloalquilo C_{1-8} (p. ej., trifluorometilo) sustituido con 0 apariciones de R^7 y el otro R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., 3,3-dimetilbutoxi) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, Cy^1 es 2-tiofenilo sustituido con 2 apariciones de R^3. En algunas modalidades, un R^3 es halo (p. ej., cloro) y el otro R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., 3,3-dimetilbutoxi) sustituido con 0 apariciones de R^7. En algunas modalidades, Cy^1 es


,


o

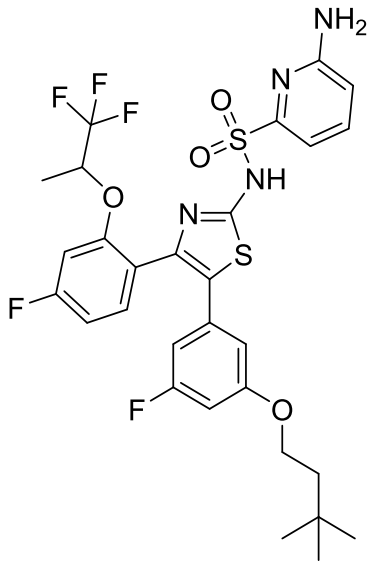
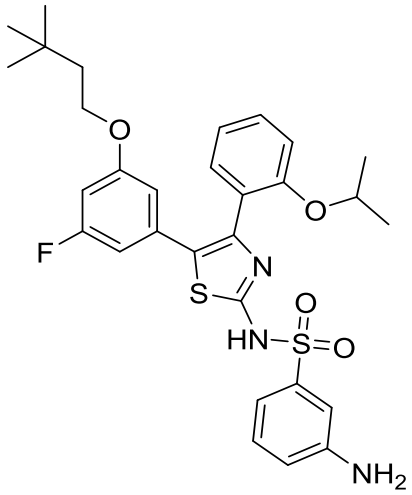
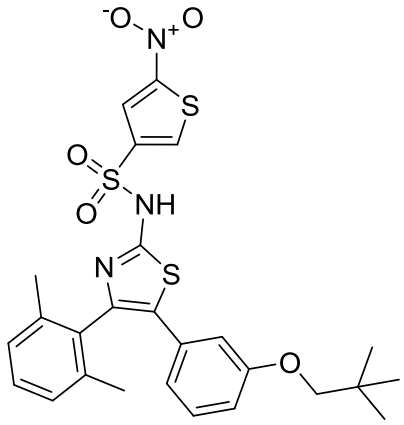
.

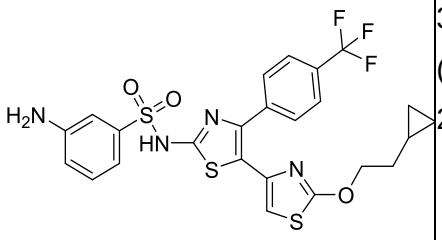
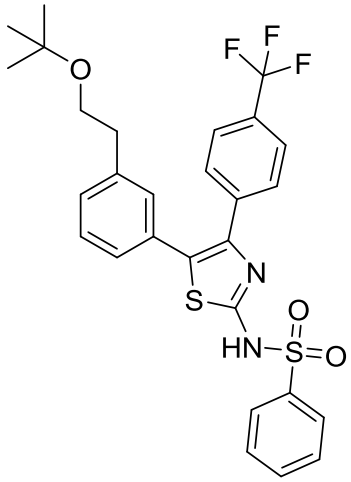
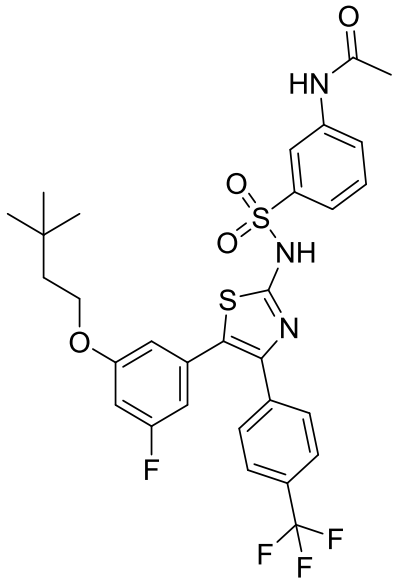
En algunas modalidades, Cy^1 es cicloalquilo C_{3-9} sustituido con 0-3 apariciones de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclohexilo) sustituido con 0 apariciones de R^3. En algunas modalidades, Cy^1 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclohexilo o ciclopentilo) sustituido con 1 aparición de R^3. En algunas modalidades, R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., 3,3-dimetilbutoxi). En algunas modalidades, Cy^1 es

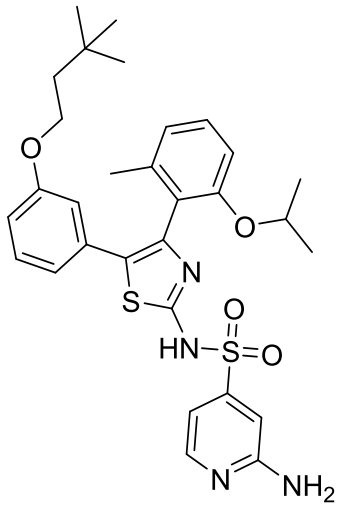
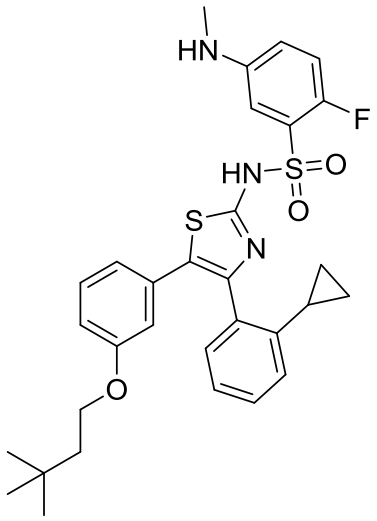
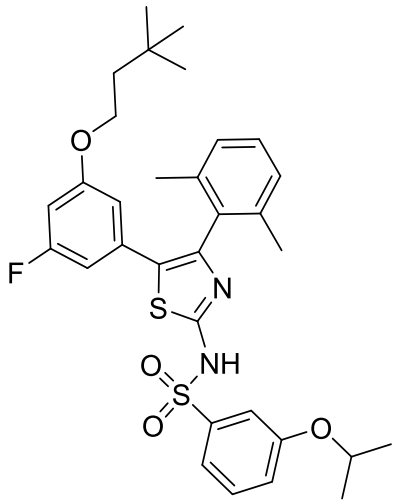

.

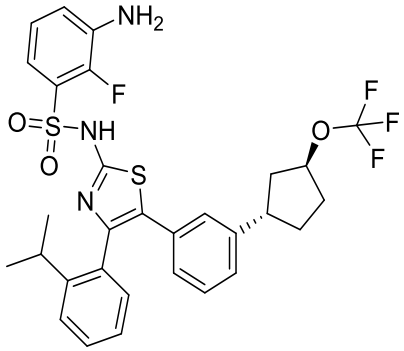
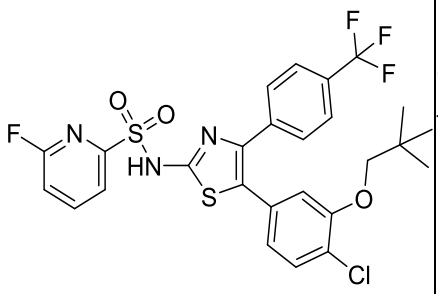
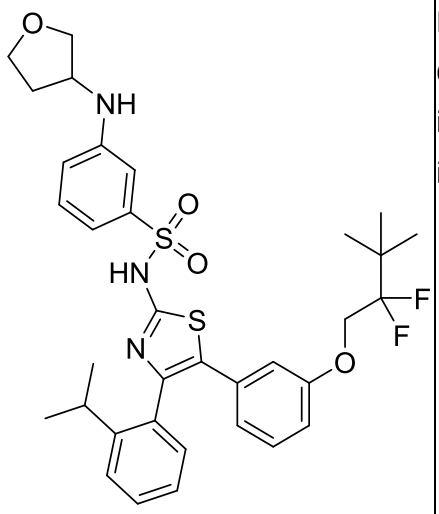
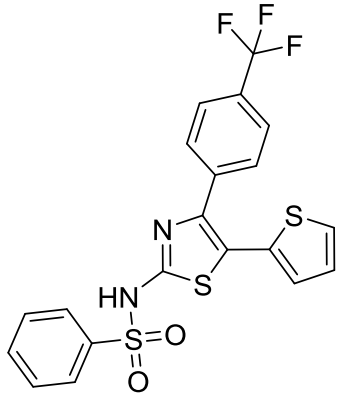
En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (I) se selecciona de entre los siguientes compuestos representados en la **Tabla 1** a continuación:

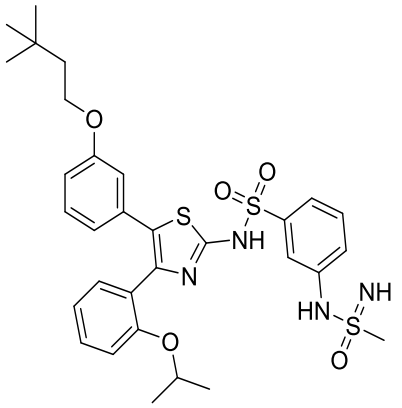
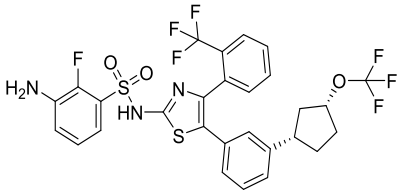
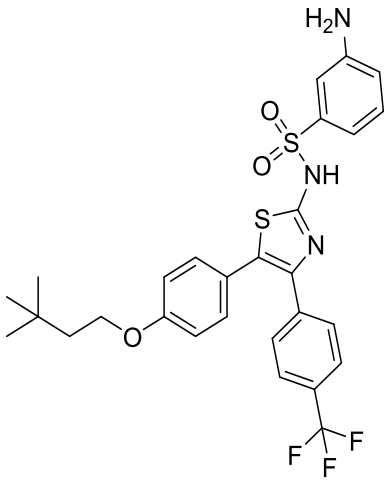
Tabla 1

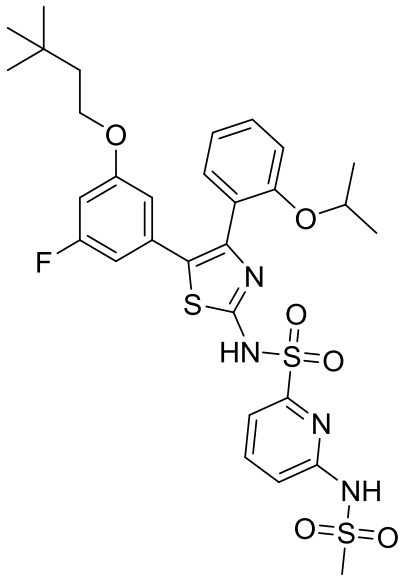
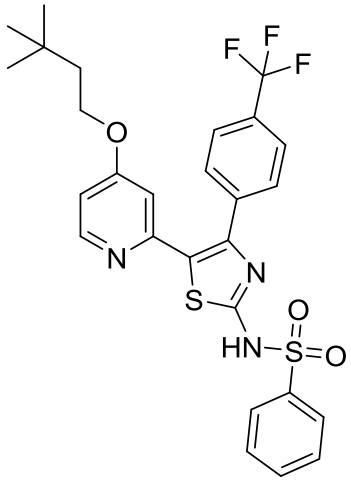
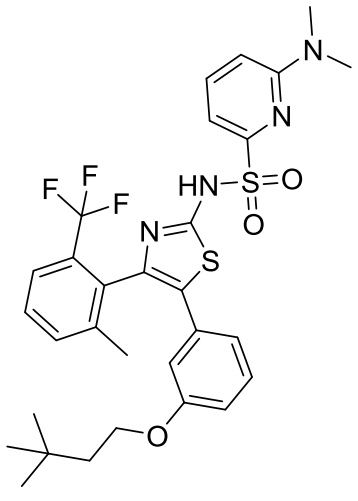
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
186		6-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-il)piridin-2-sulfonamida
97		3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropoxifenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
510		N-(4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)-5-nitrotiofeno-3-sulfonamida

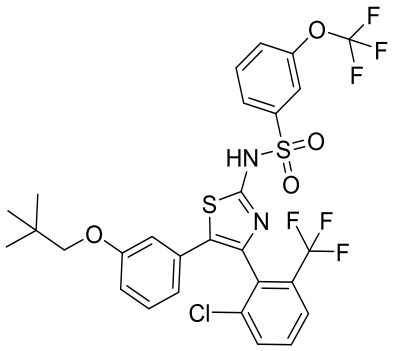
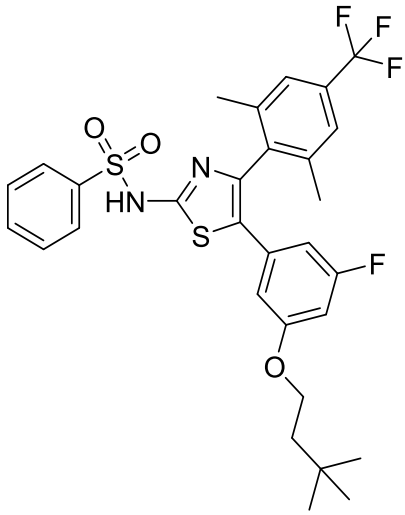
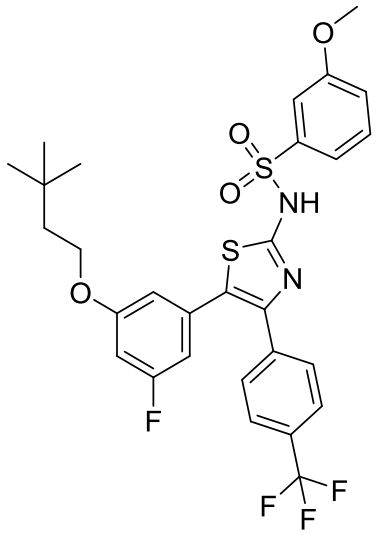
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
81		3-amino-N-(2-(2-ciclopropiletoxi)-4'-(4-(trifluorometil)fenil)-[4,5'-bitiazol]-2'-il)bencenosulfonamida
80		N-[5-[3-[2-[(2-metilpropan-2-il)oxi]etil]fenil]-4-[4-(trifluorometilo)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
167		N-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]acetamida

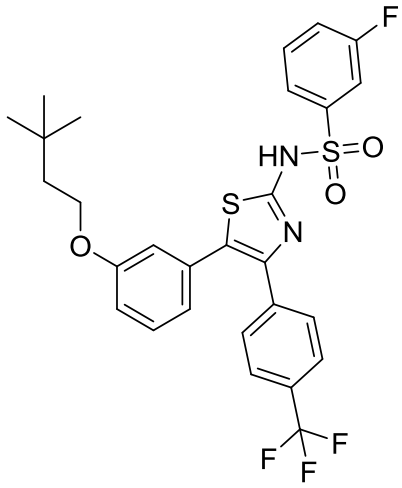
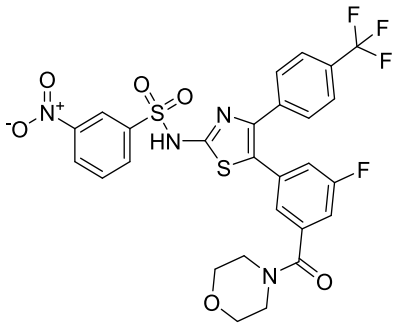
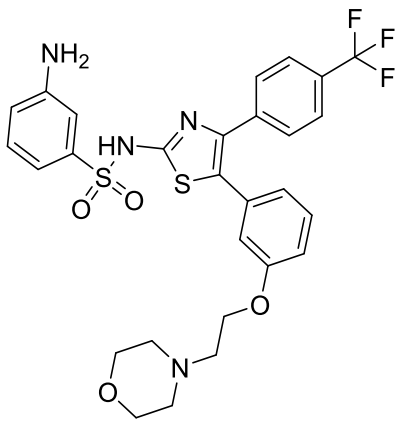
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
363		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-metil-6-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
348		N-[4-(2-ciclopropilfenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-fluoro-5-(metilamino)bencenosulfonamida
262		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-propan-2-iloxibencenosulfonamida

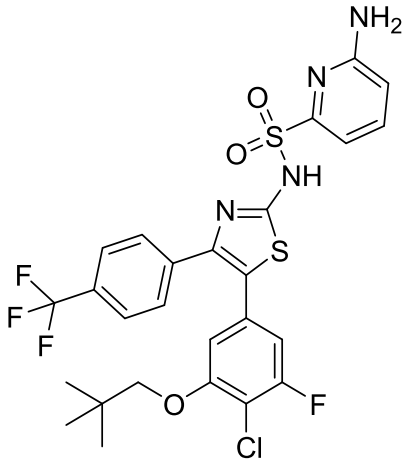
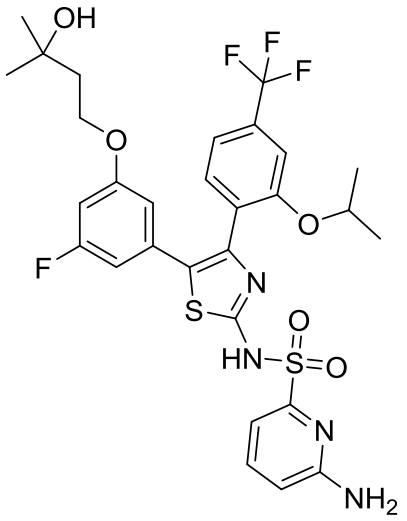
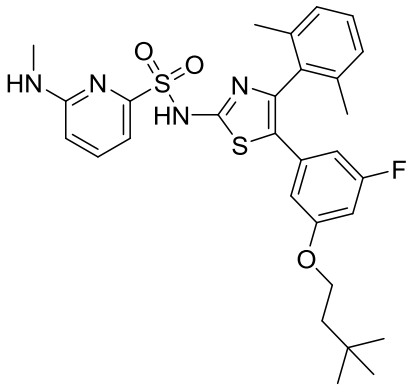
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
48A2		3-amino-2-fluoro-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[(1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
511		N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-6-fluoropiridin-2-sulfonamida
496		N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(oxolan-3-ilamino)bencenosulfonamida
512		N-(5-(tiofen-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

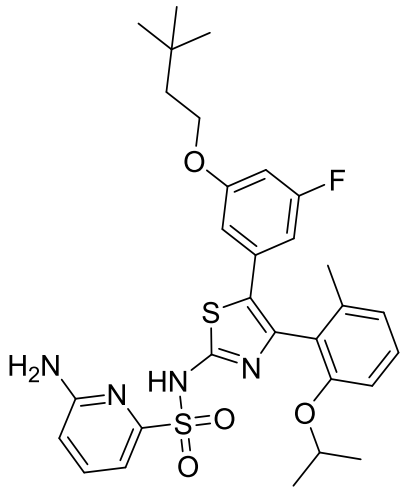
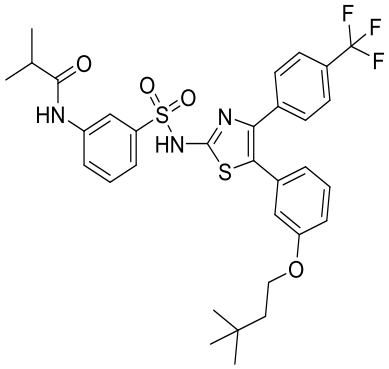
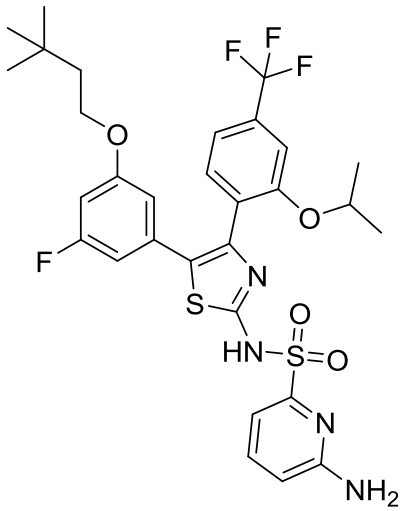
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
379		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propanol-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[(metilsulfonimidol)amino]bencenosulfonamida
47B1		3-amino-2-fluoro-N-[5-[3-[(1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometilo)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
513		3-amino-N-(5-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

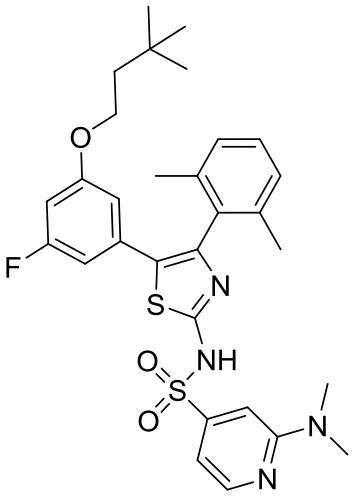
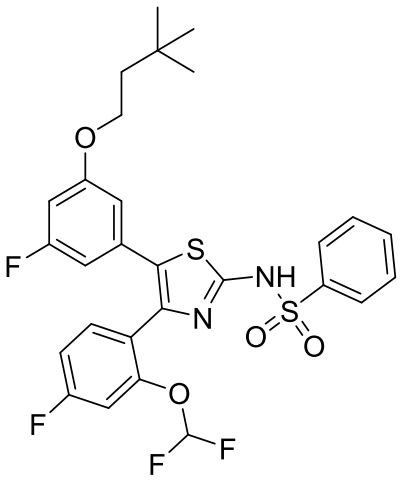
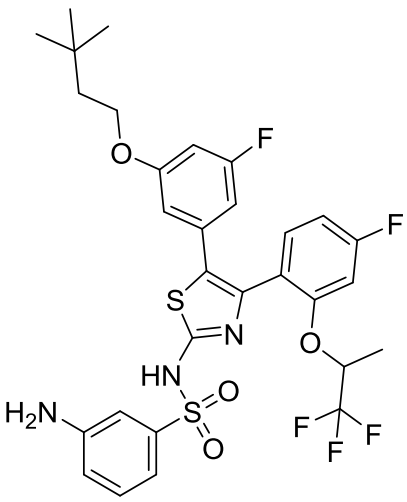
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
145		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propanol-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-(metanosulfonamido)piridin-2-sulfonamida
96		N-[5-[4-(3,3-dimetilbutoxi)piridin-2-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
381		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

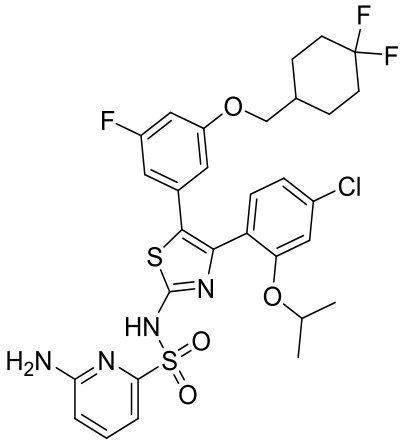
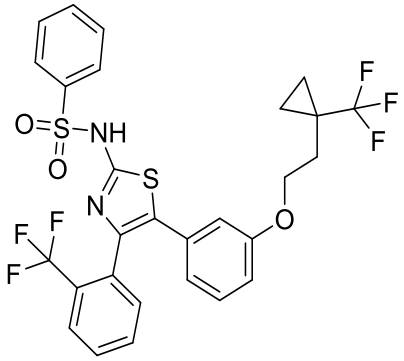
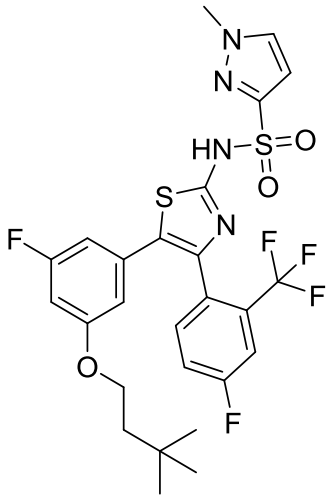
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
305		N-[4-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida
268		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
100		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-metoxibencenosulfonamida

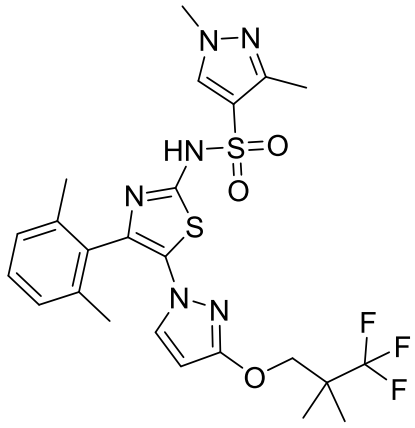
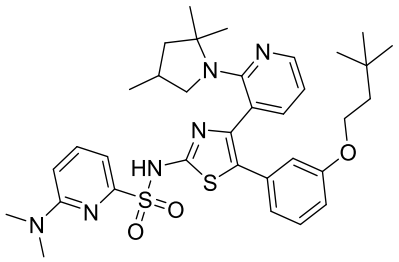
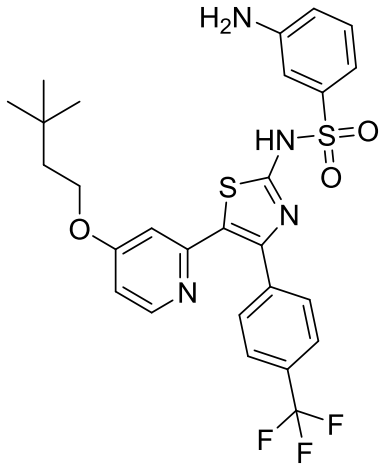
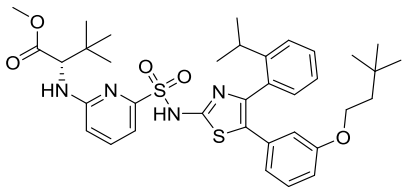
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
83		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-fluorobencenosulfonamida
514		N-(5-(3-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida
233		3-amino-N-[5-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

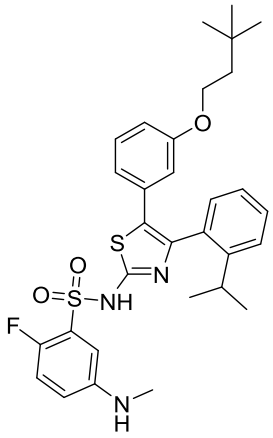
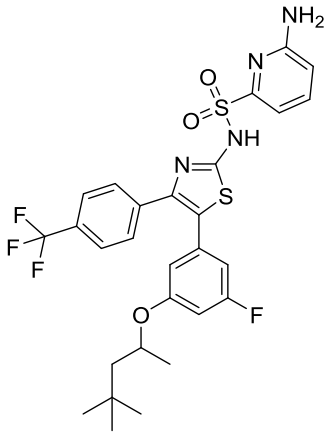
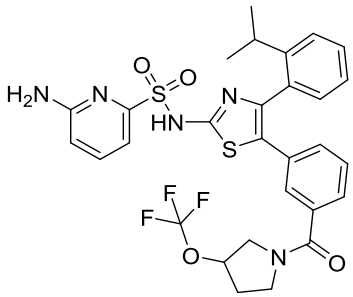
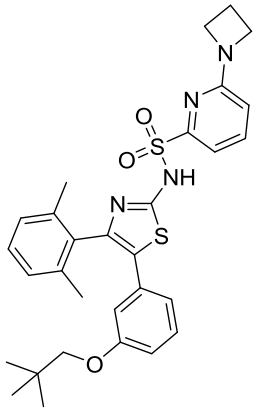
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
174		6-amino-N-[5-[4-cloro-3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
196		6-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil]-4-[2-propan-2-iloxi-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
239		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6(metilamino)piridin-2-sulfonamida

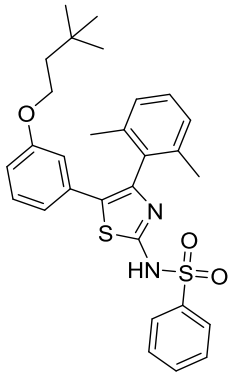
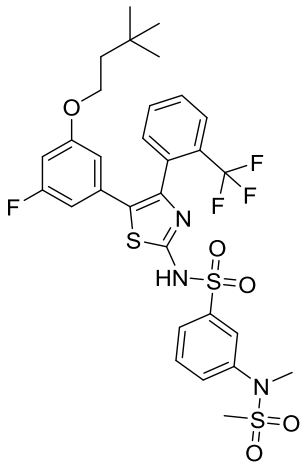
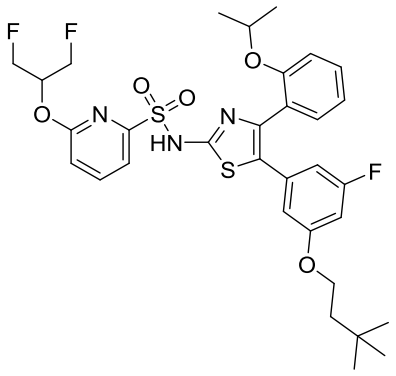
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
290		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-metil-6-propan-2-iloxifenilo)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
211		N-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]-2-metilpropanamida
183		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-propan-2-iloxi-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

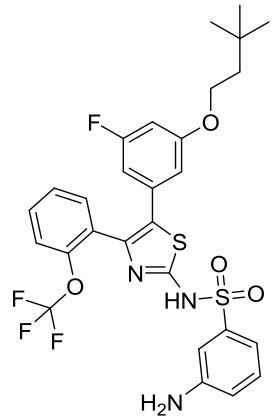
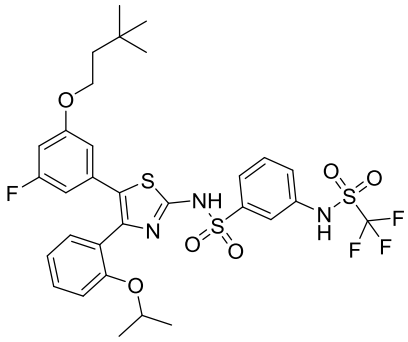
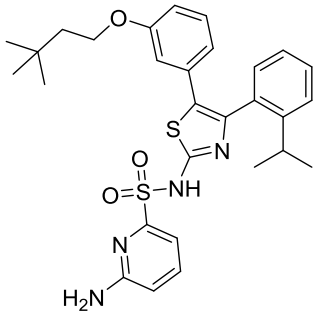
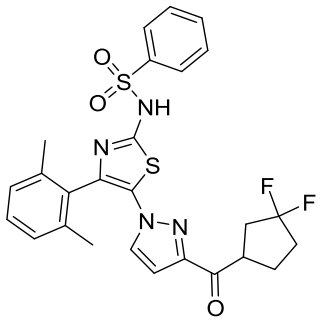
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
251		2-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
218		N-[4-[2-difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
160		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

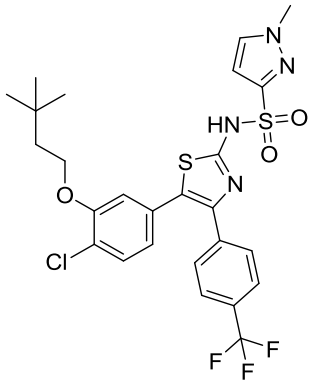
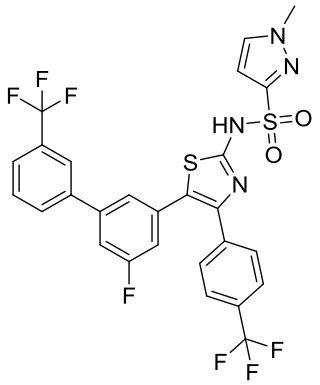
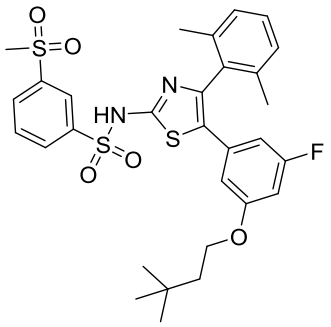
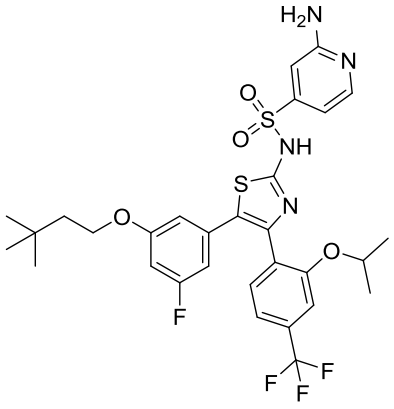
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
410		6-amino-N-[4-(4-cloro-2-propan-2-iloxienfenil)-5-[3-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
416		N-[5-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
199		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirazol-3-sulfonamida

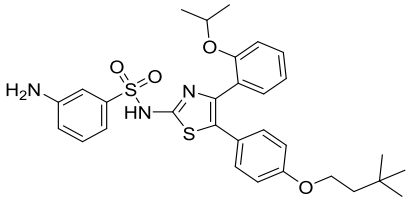
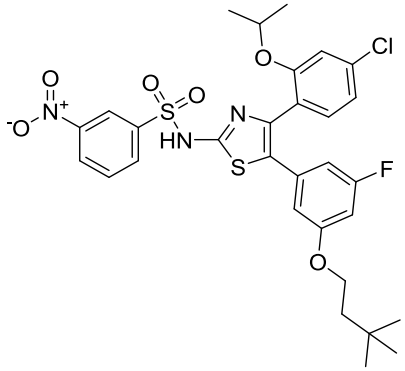
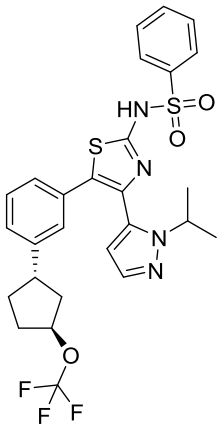
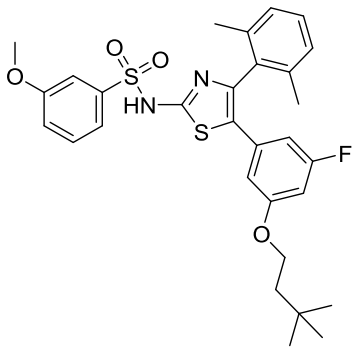
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
515		N-(4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida
191		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
102		3-amino-N-[5-[4-(3,3-dimetilbutoxi)piridin-2-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
458		Metil-(2S)-2-[[6-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]amino]-3,3-dimetilbutanoato

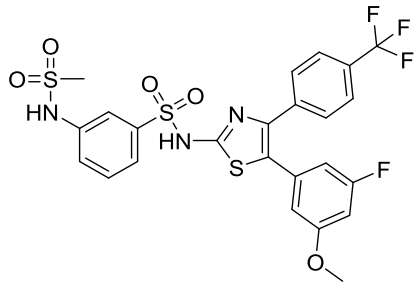
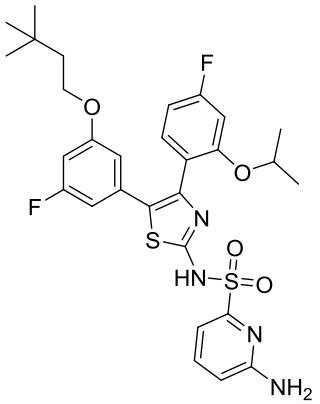
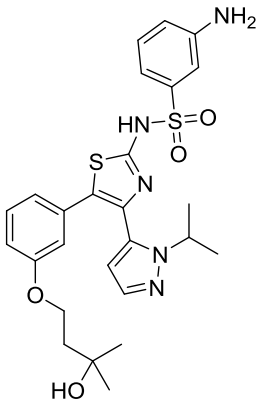
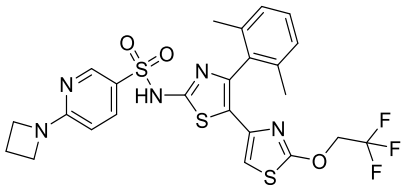
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
353		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluoro-5-(metilamino)bencenosulfonamida
203		6-amino-N-[5-[3-(4,4-dimetilpentan-2-iloxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
488		6-amino-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carbonil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
299		6-(azetidin-1-il)-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

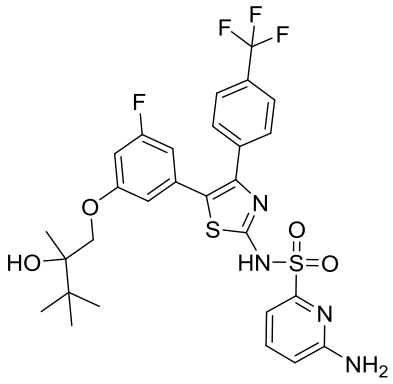
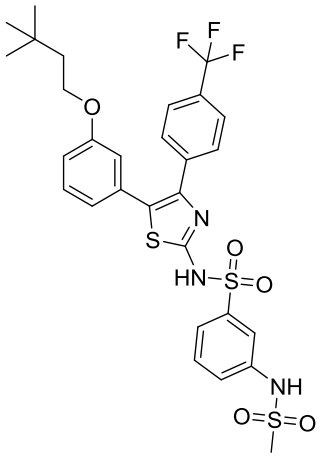
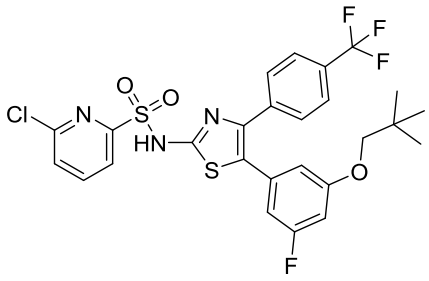
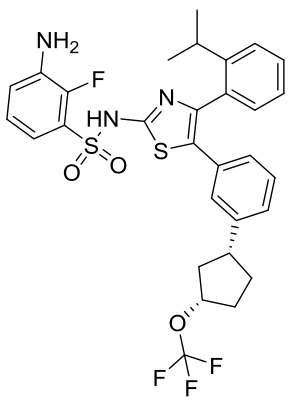
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
16		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
136		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-[metil(metilsulfonil)amino]bencenosulfonamida
328		6-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

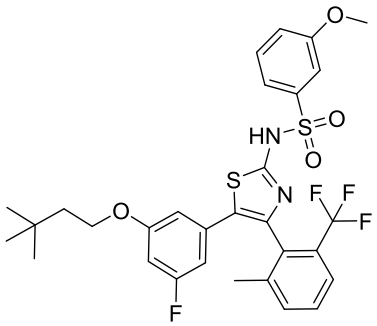
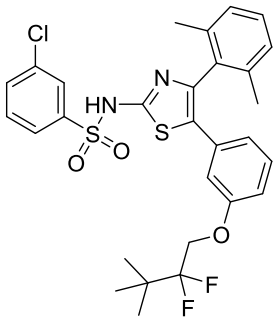
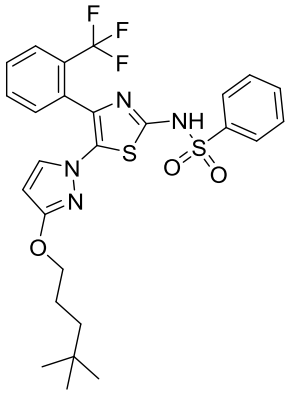
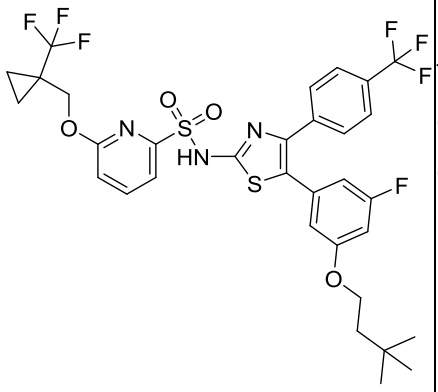
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
200		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
139		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(trifluorometilsulfonilamino)bencenosulfonamida
30		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
452		N-[5-[3-(3,3-difluorociclopentanocarbonil)pirazol-1-il]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

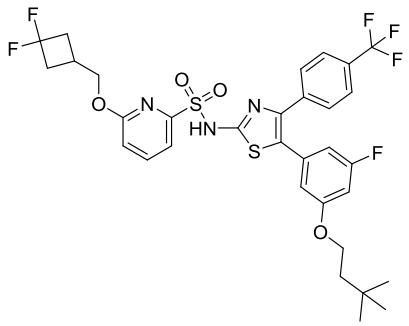
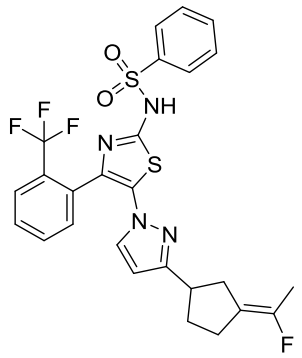
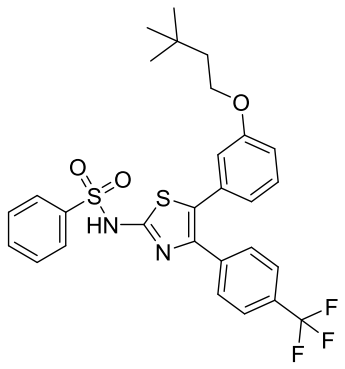
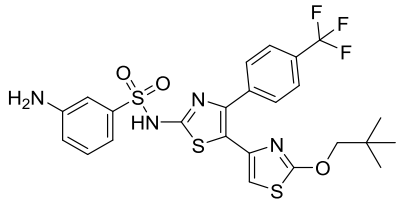
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
73		N-[5-[4-cloro-3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirazol-3-sulfonamida
252		N-[5-[3-fluoro-5-[3-(trifluorometil)fenil]fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirazol-3-sulfonamida
242		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-metilsulfonilbencenosulfonamida
261		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-propan-2-iloxi-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida

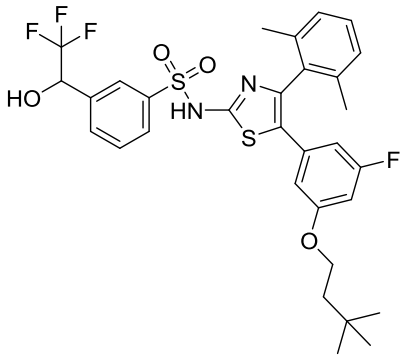
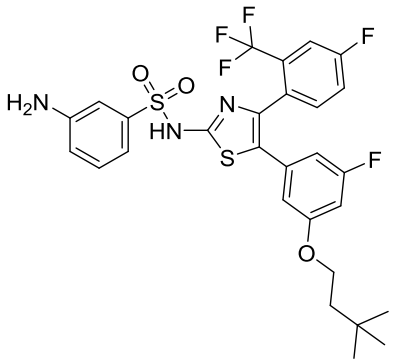
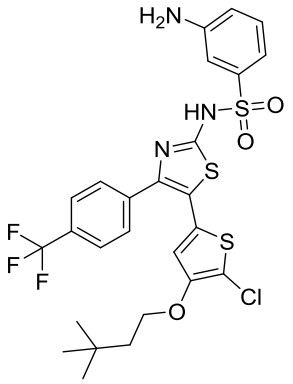
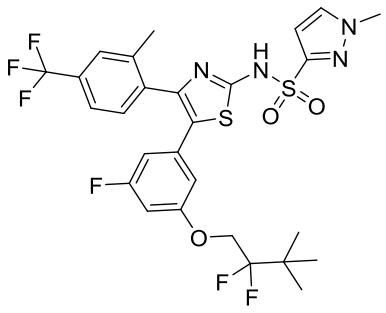
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
516		3-amino-N-(5-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropoxifenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
517		N-(4-(4-cloro-2-isopropoxifenil)-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida
518		N-(4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-((1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
117		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-metoxibencenosulfonamida

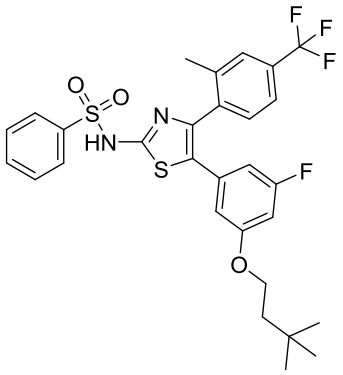
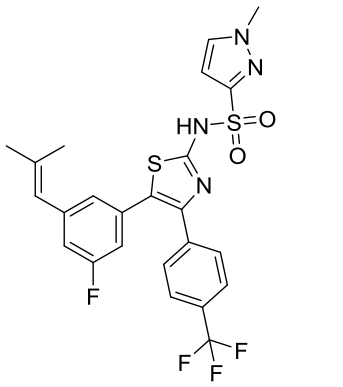
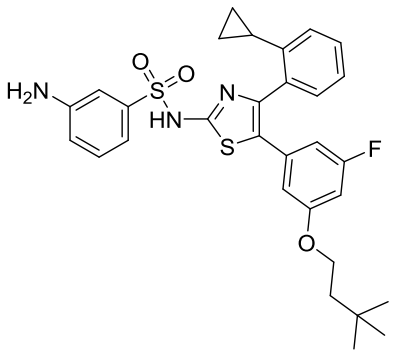
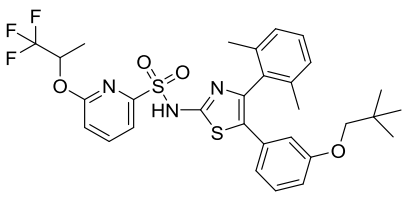
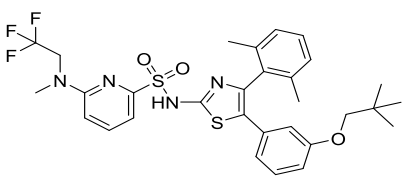
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
519		N-(5-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-(metilsulfonamido)bencenosulfonamida
164		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(4-fluoro-2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
520		3-amino-N-(5-(3-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
321		6-(azetidin-1-il)-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3-tiazol-4-il]-1,3-tiazol-2-il]piridin-3-sulfonamida

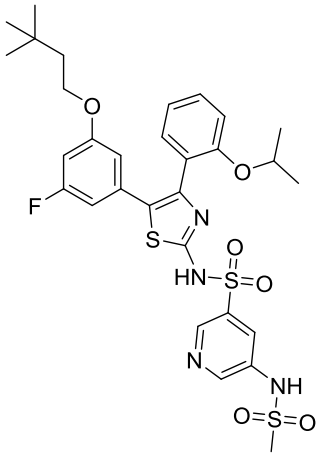
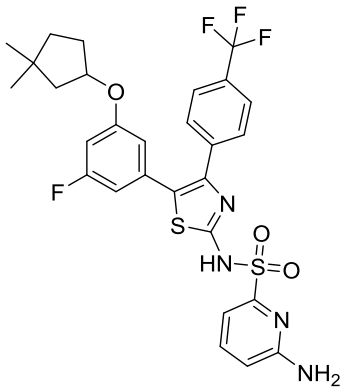
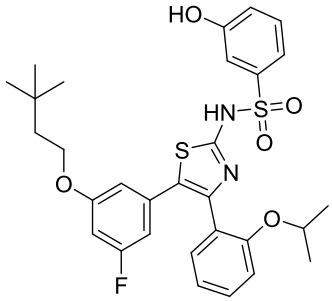
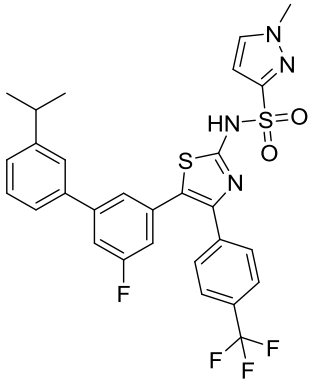
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
221		6-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
85		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
64		6-cloro-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
48B1		3-amino-2-fluoro-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[(1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

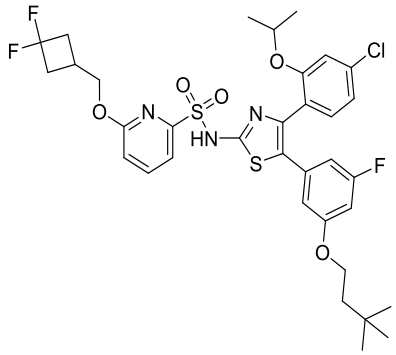
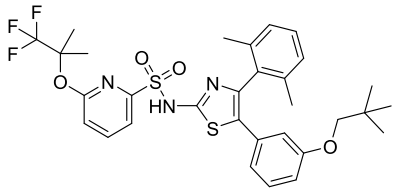
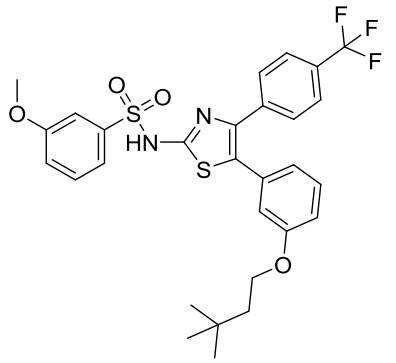
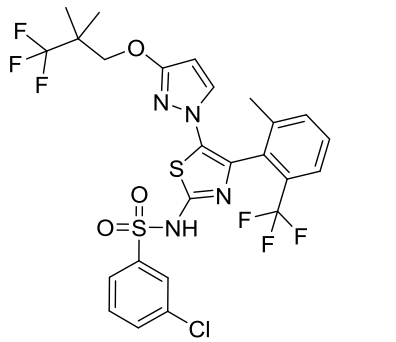
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
253		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-metoxibencenosulfonamida
497		3-cloro-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
40		N-[5-[3-(4,4-dimetilpentoxi)pirazol-1-il]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
521		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-6-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piridin-2-sulfonamida

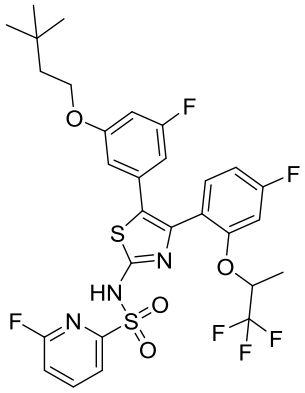
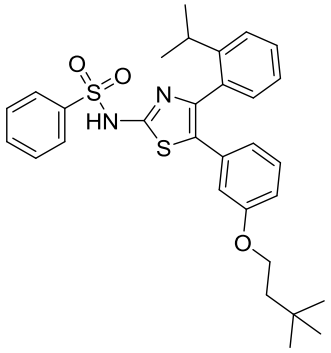
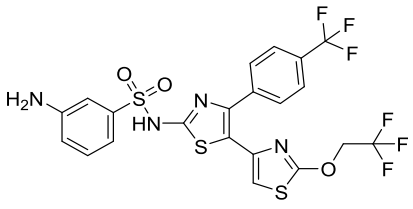
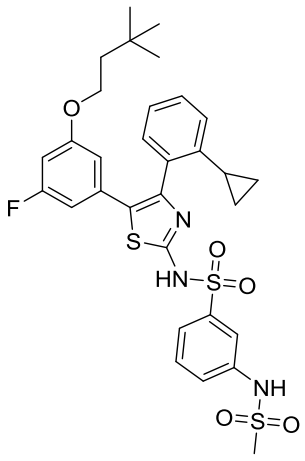
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
437		6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
505		N-[5-[3-[(3E)-3-(1-fluoroetilideno)ciclopentil]pirazol-1-il]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
55		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
82		3-amino-N-[5-[2-(2,2-dimetilpropoxi)-1,3-tiazol-4-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

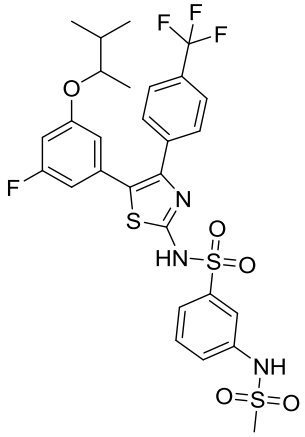
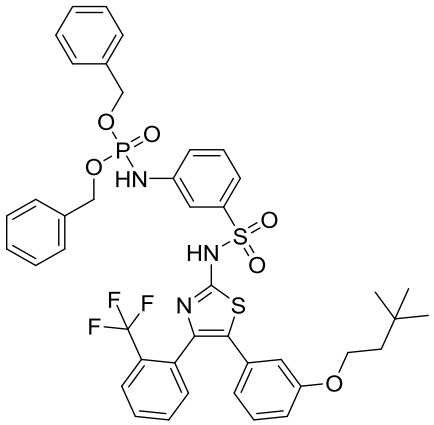
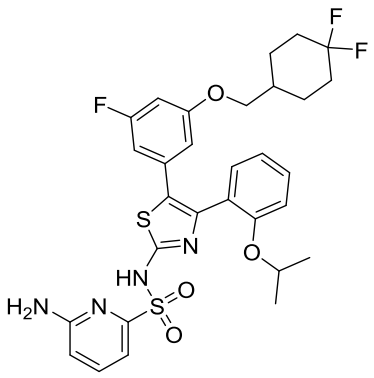
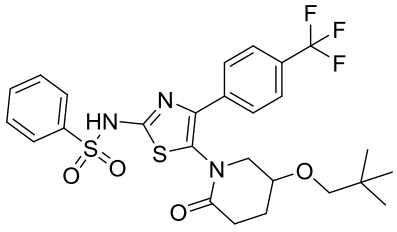
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
270		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)bencenosulfonamida
152		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
99		3-amino-N-[5-[5-cloro-4-(3,3-dimetilbutoxi)tiofen-2-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
217		N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirazol-3-sulfonamida

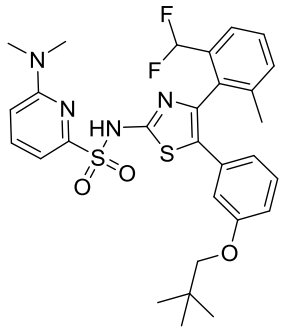
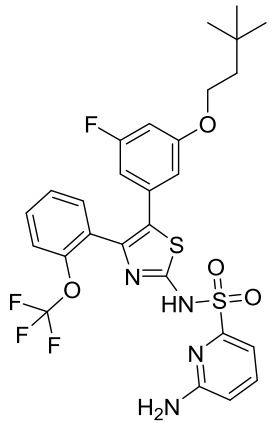
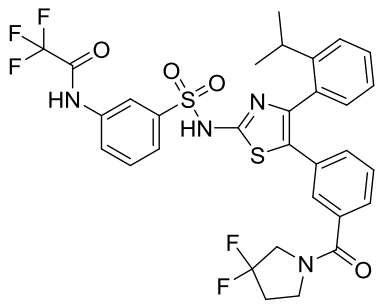
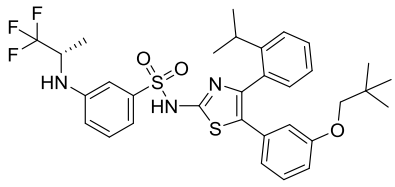
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
219		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
522		N-(5-(3-fluoro-5-(2-metilprop-1-en-1-il)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida
156		3-amino-N-[4-(2-ciclopropilfenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
401		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-2-sulfonamida
407		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-sulfonamida

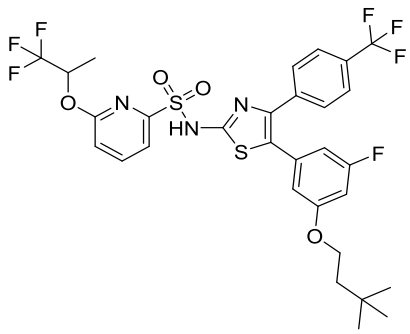
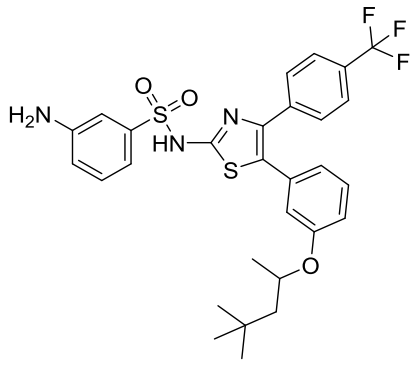
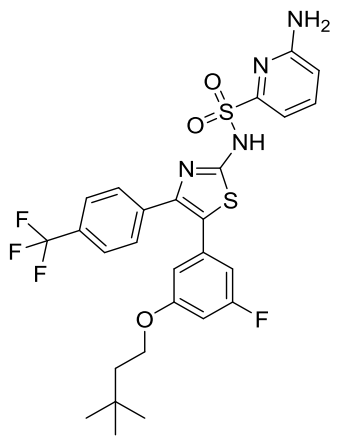
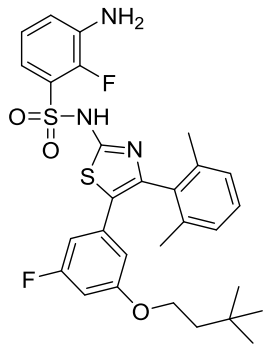
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
155		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(metanosulfonamido)piridin-3-sulfonamida
215		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxi-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
122		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-hidroxibencenosulfonamida
256		N-[5-[3-fluoro-5-(3-propan-2-ilfenil)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirazol-3-sulfonamida

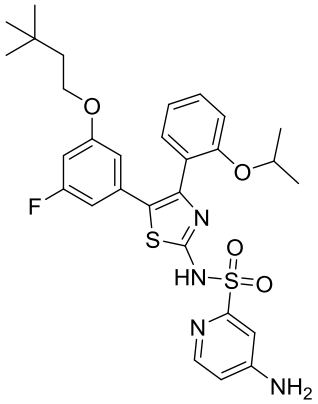
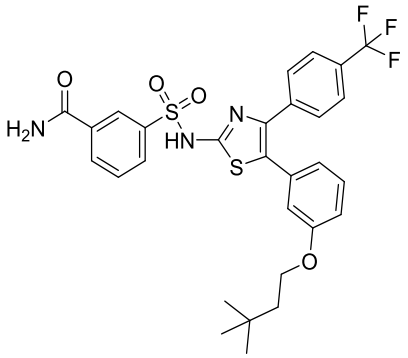
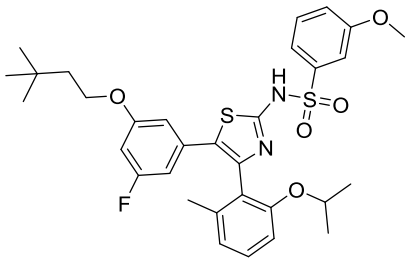
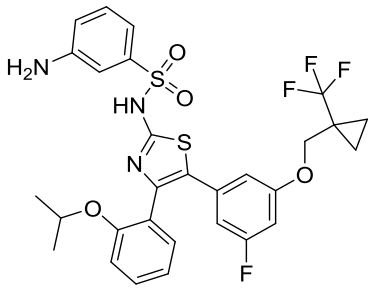
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
440		N-[4-(4-cloro-2-propan-2-iloxifenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]piridin-2-sulfonamida
418		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxipiridin-2-sulfonamida
523		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-metoxibencenosulfonamida
524		3-cloro-N-(4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

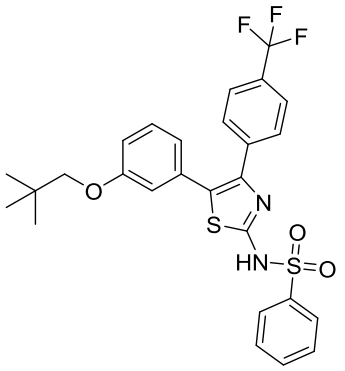
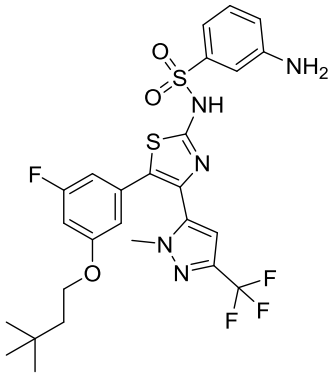
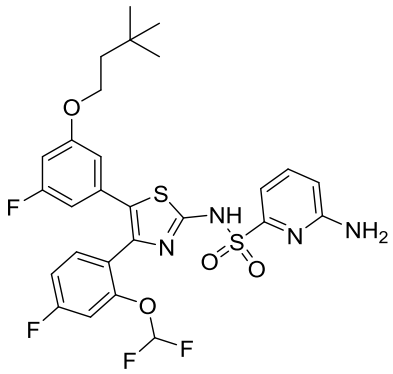
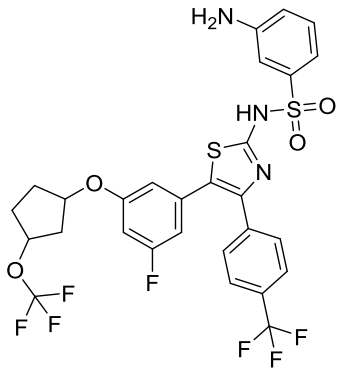
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
185		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-fluoropiridin-2-sulfonamida
357		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
79		3-amino-N-[5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3-tiazol-4-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
128		N-[4-(2-ciclopropilfenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida

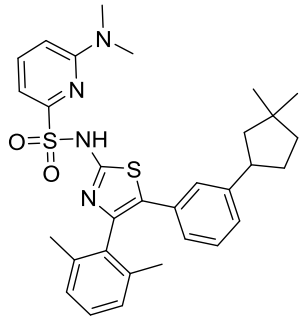
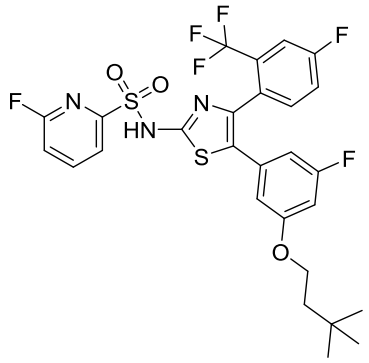
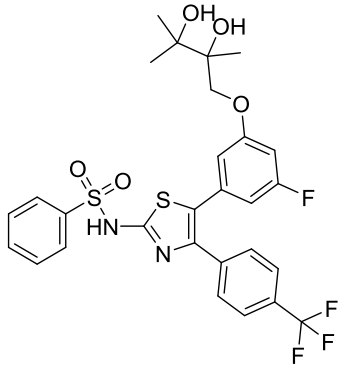
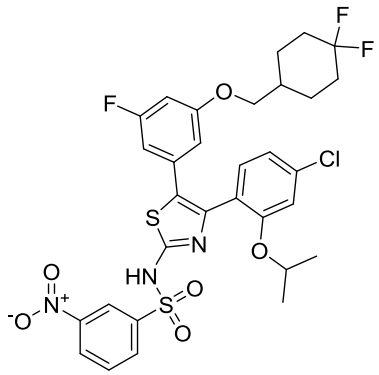
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
63		N-[5-[3-fluoro-5-(3-metilbutan-2-iloxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
525		(3-(N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)sulfamoil)fenil)fosforamidato dibencílico
368		6-amino-N-[5-[3-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
250		N-[5-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-2-oxopiperidin-1-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

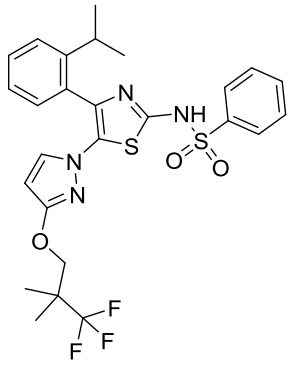
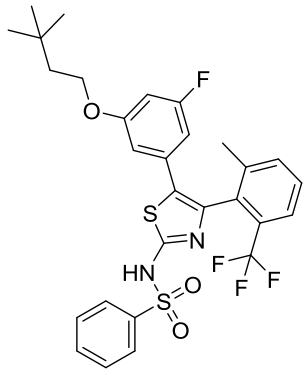
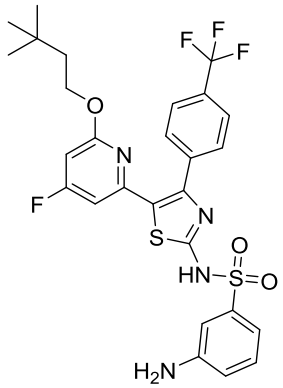
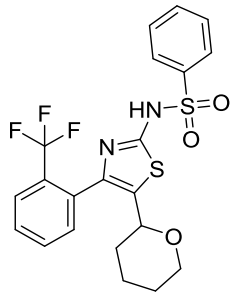
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
351		N-[4-[2-(difluorometil)-6-metilfenil]-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-(dimetilamino)piridin-2-sulfonamida
205		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
482		N-[3-[[5-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida
430		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]amino]bencenosulfonamida

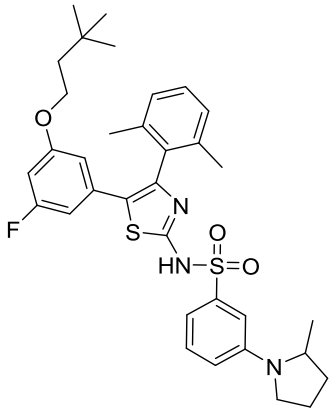
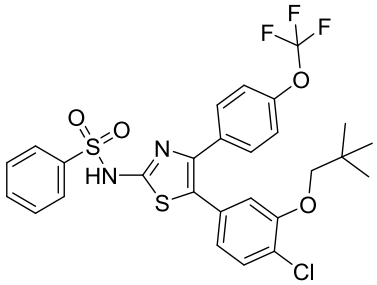
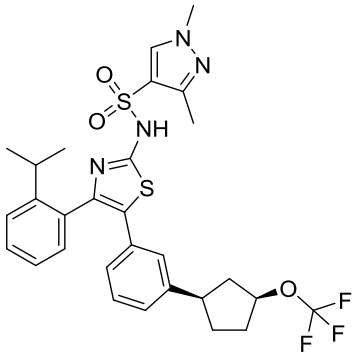
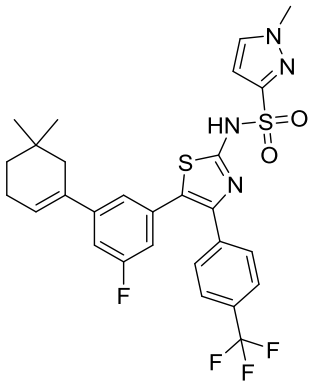
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
526		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-sulfonamida
527		3-amino-N-(5-(3-((4,4-dimetilpentan-2-il)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
154		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
25		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida

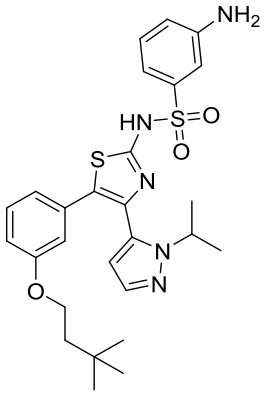
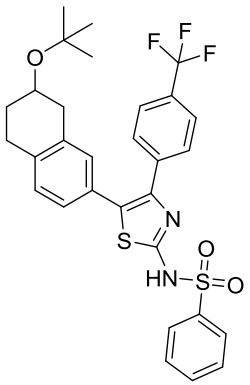
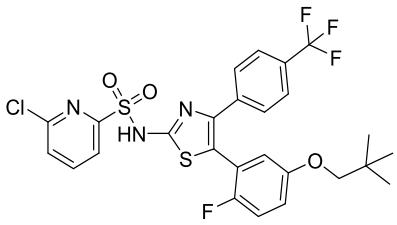
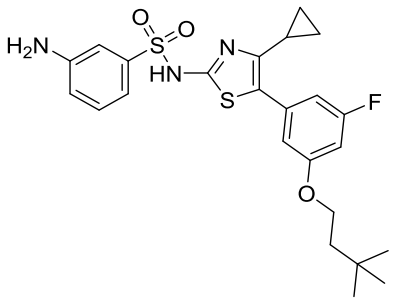
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
187		4-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
528		3-(N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)sulfamoil)benzamida
275		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-metil-6-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-metoxibencenosulfonamida
131		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]fenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

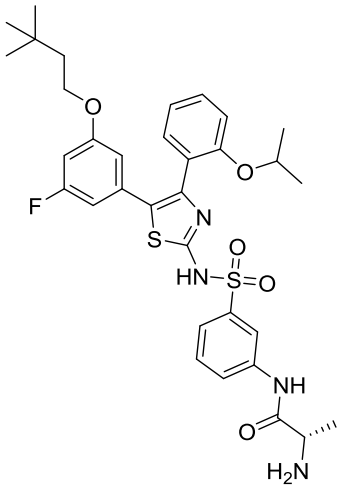
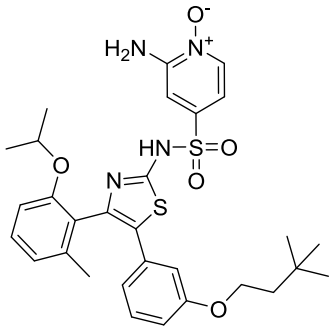
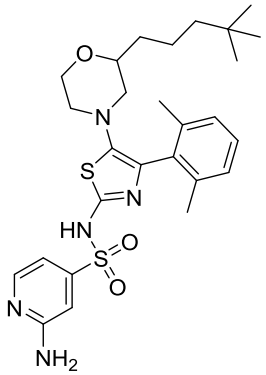
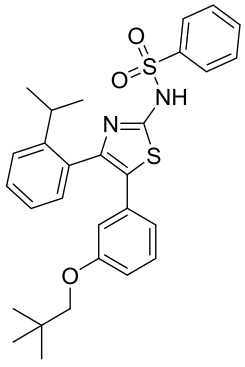
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
257		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
529		3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
228		6-amino-N-[4-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
43B		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-[3-(trifluorometoxi)ciclopentil]oxifenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

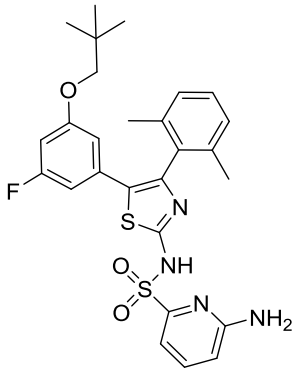
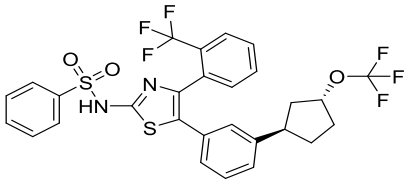
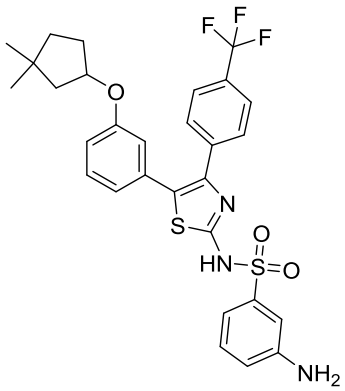
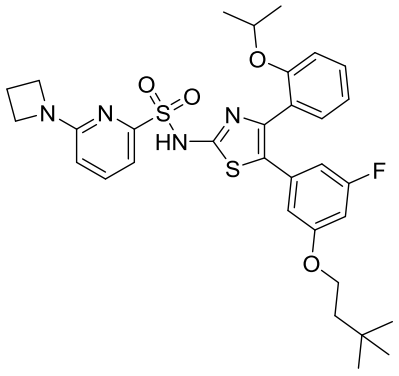
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
342		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
163		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-fluoropiridin-2-sulfonamida
295		N-[5-[3-(2,3-dihidroxi-2,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
530		N-(4-(4-cloro-2-isopropoxifenil)-5-(3-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)-5-fluorofenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida

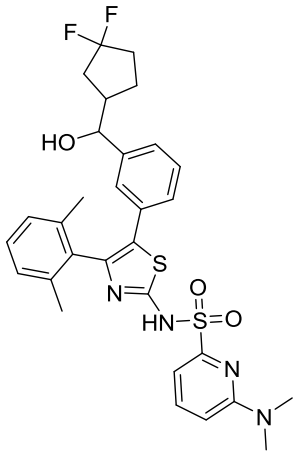
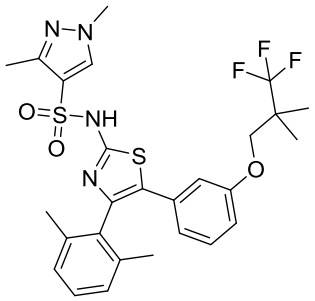
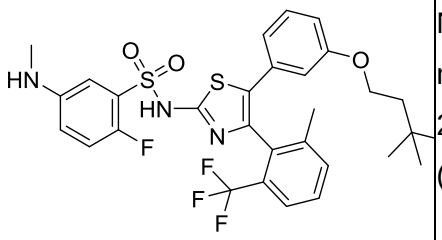
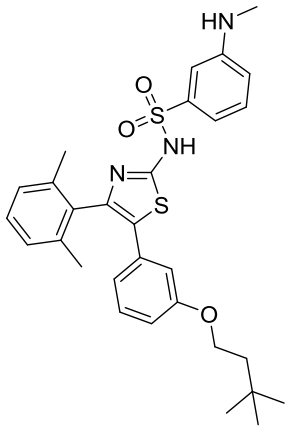
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
442		N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
2		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
126		3-amino-N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)-4-fluoropiridin-2-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
531		N-(5-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

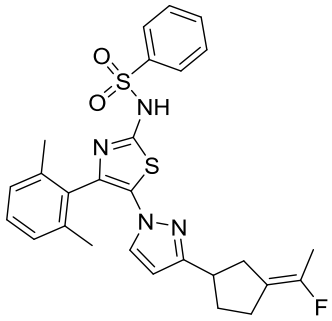
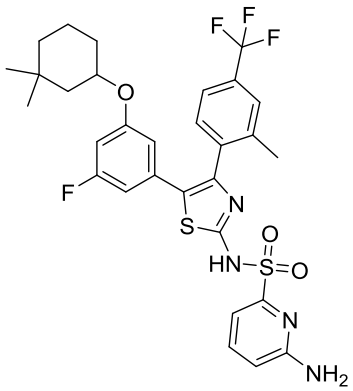
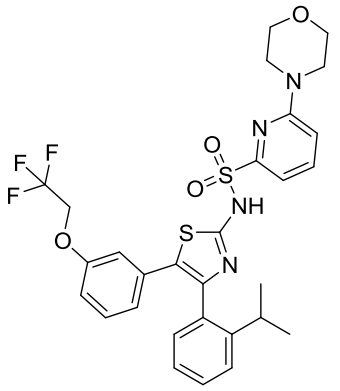
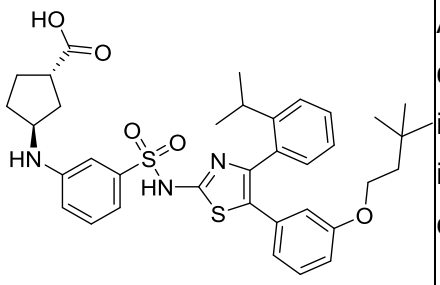
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
266		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2-metilpirrolidin-1-il)bencenosulfonamida
532		N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
46A1		1,3-dimetil-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[(1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida
533		N-(5-(5-fluoro-3',3'-dimetil-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida

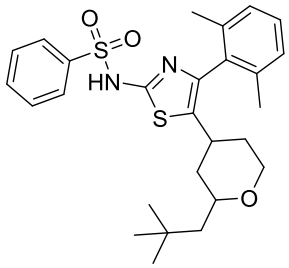
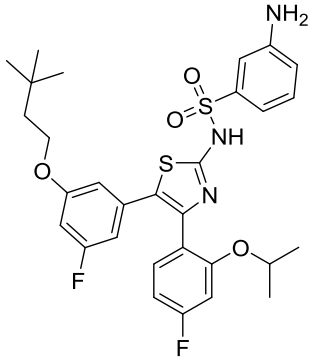
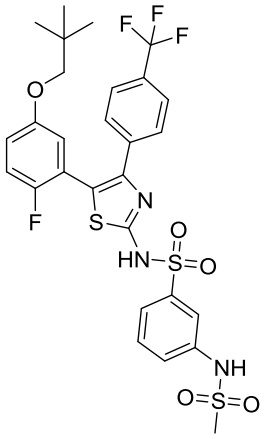
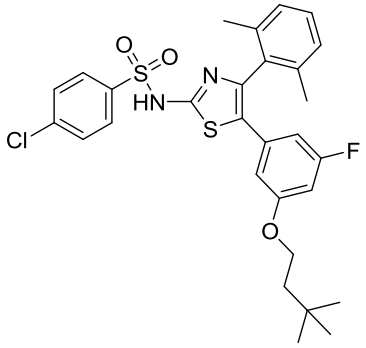
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
534		3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
89		N-[5-[7-[(2-metilpropan-2-il)oxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
62		6-cloro-N-[5-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-2-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
535		3-amino-N-(4-ciclopropil-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

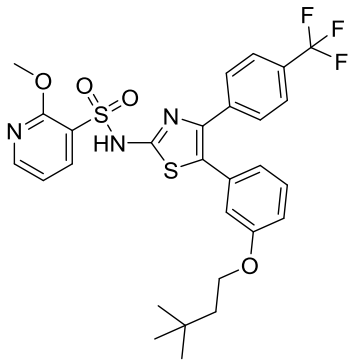
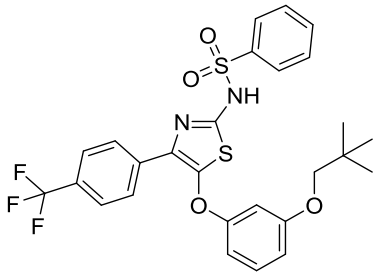
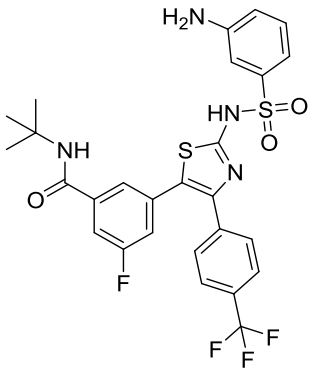
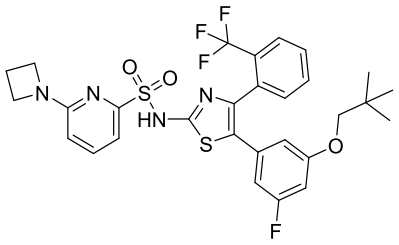
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
132		(2S)-2-amino-N-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]propanamida
371		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-metil-6-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-oxidopiridin-1-ium-4-sulfonamida
37		2-amino-N-[5-[2-(4,4-dimetilpentil)morfolin-4-il]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
278		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

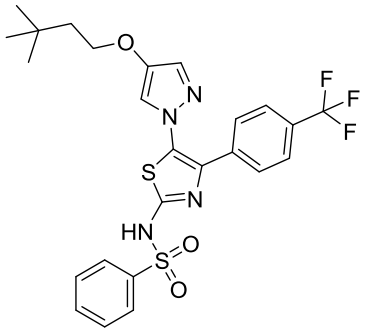
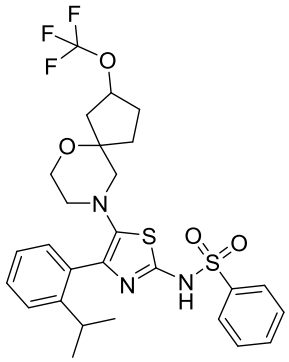
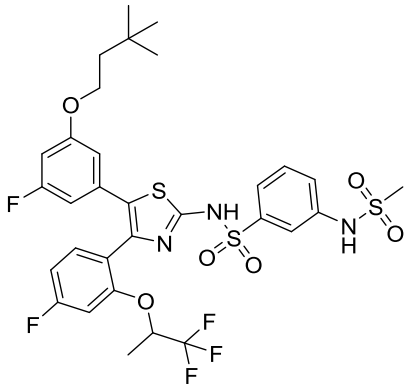
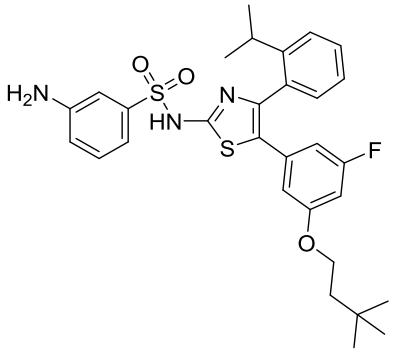
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
293		6-amino-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
44B2		N-[5-[3-[(1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
84		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxifenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
277		6-(azetidin-1-il)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

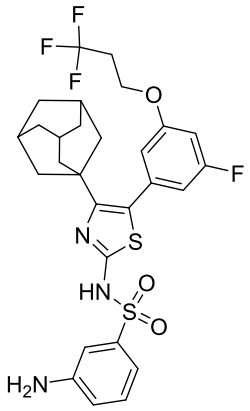
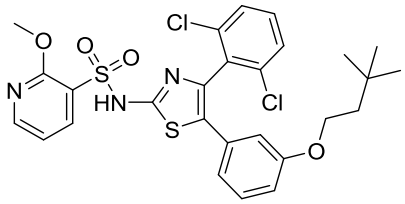
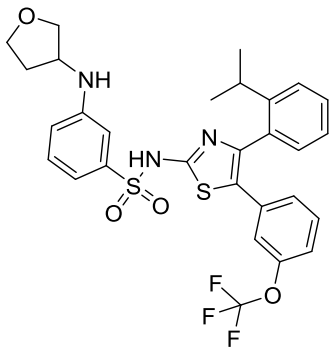
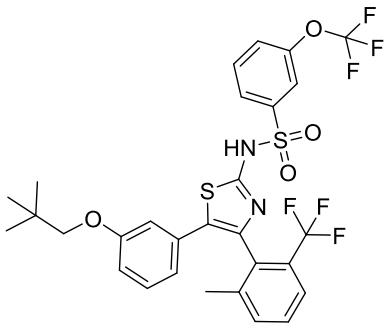
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
395		N-[5-[3-[(3,3-difluorociclopentil)-hidroximetil]fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-(dimetilamino)piridin-2-sulfonamida
6		N-(4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida
389		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-fluoro-5-(metilamino)bencenosulfonamida
27		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metilamino)bencenosulfonamida

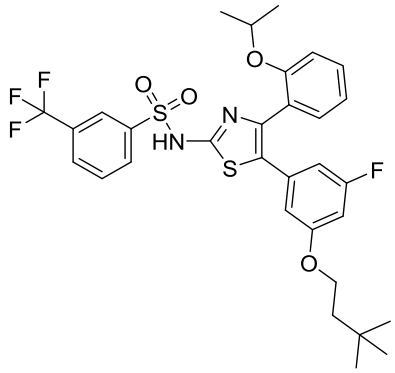
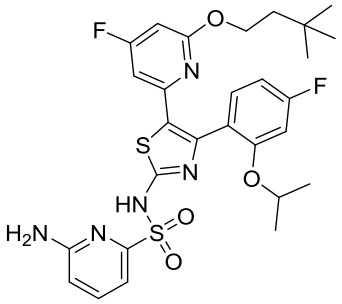
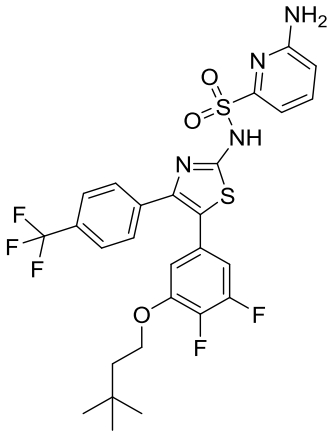
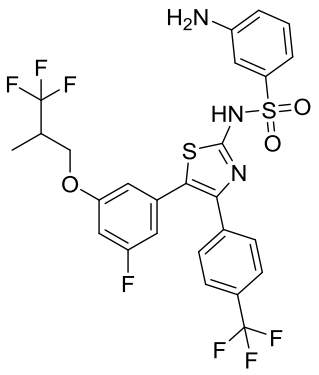
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
507		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-[(3E)-3-(1-fluoroetilideno)ciclopentil]pirazol-1-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
225		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclohexil)oxi-5-fluorofenil]-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
450		6-morfolin-4-il-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
424		Ácido (1S,3S)-3-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]anilino]ciclopentano-1-carboxílico

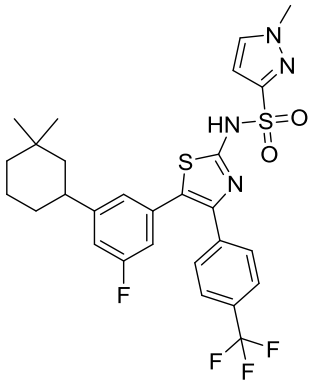
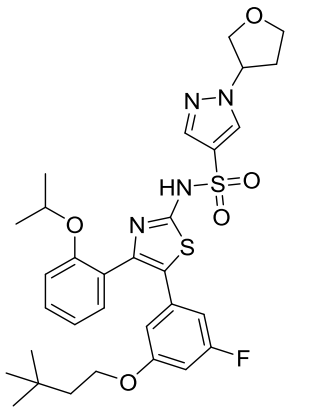
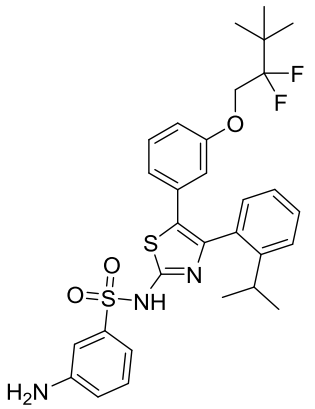
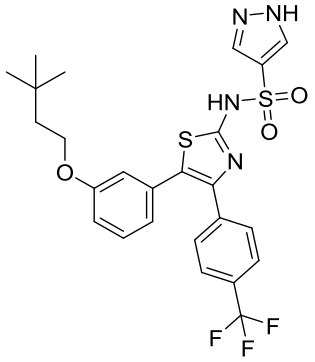
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
384		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[2-(2,2-dimetilpropil)oxan-4-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
272		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(4-fluoro-2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
58		N-[5-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-2-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
536		4-cloro-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

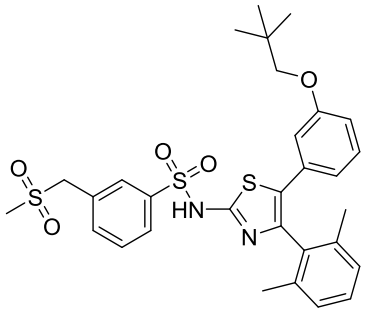
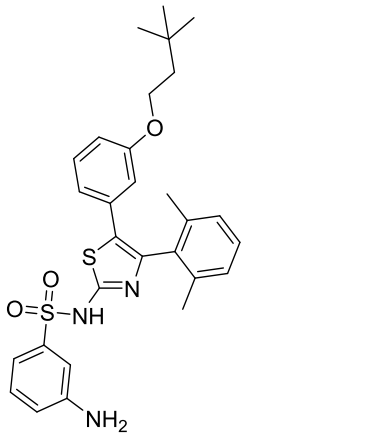
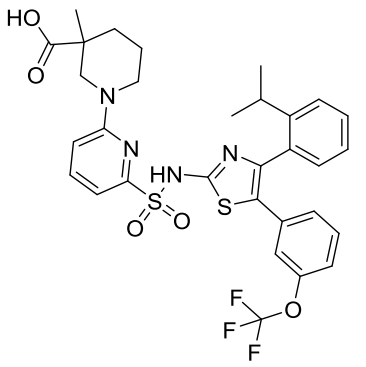
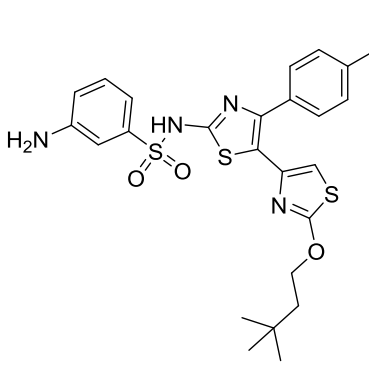
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
537		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida
74		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenoxi]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
238		3-[2-[(3-aminofenil)sulfonilamino]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]-N-(tert-butil-5-fluorobenzamida
282		6-(azetidin-1-il)-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

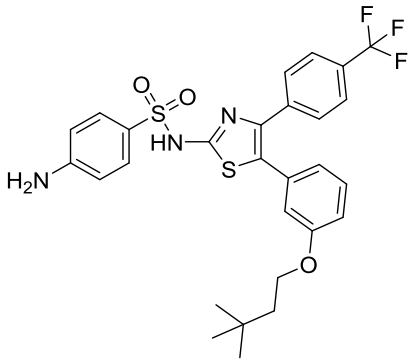
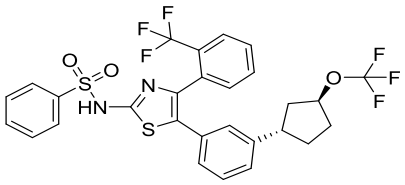
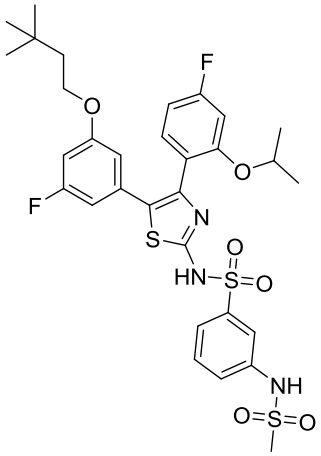
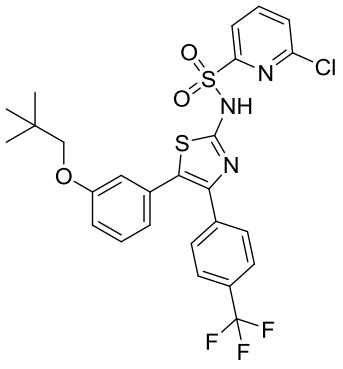
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
94		N-[5-[4-(3,3-dimetilbutoxi)pirazol-1-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
493		N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(trifluorometoxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
148		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
11		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

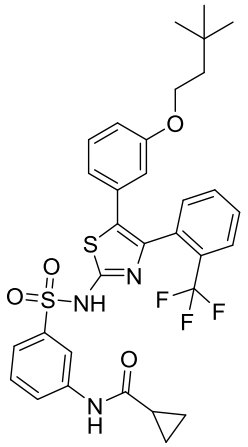
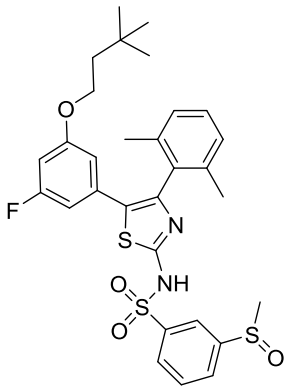
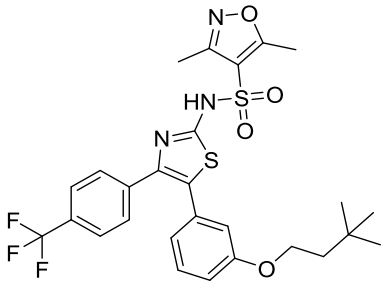
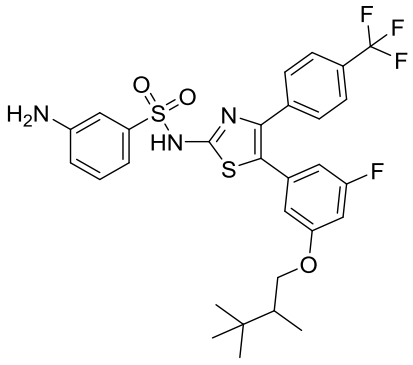
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
538		N-(4-(adamantan-1-il)-5-(3-fluoro-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)tiazol-2-il)-3-aminobencenosulfonamida
264		N-[4-(2,6-diclorofenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-metoxipiridin-3-sulfonamida
494		3-(oxolan-3-ilamino)-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
314		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

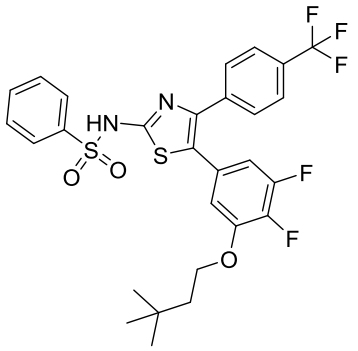
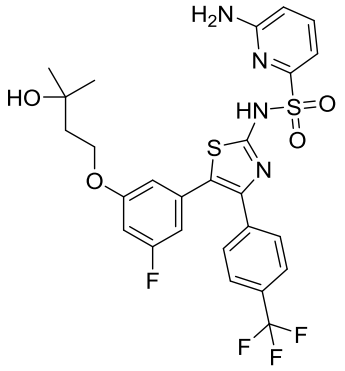
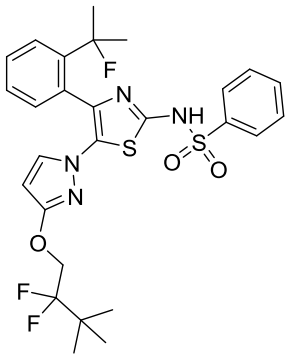
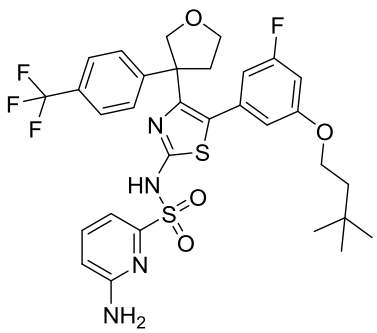
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
539		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropoxifenil)tiazol-2-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida
180		6-amino-N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)-4-fluoropiridin-2-il]-4-(4-fluoro-2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
222		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-4,5-difluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
202		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

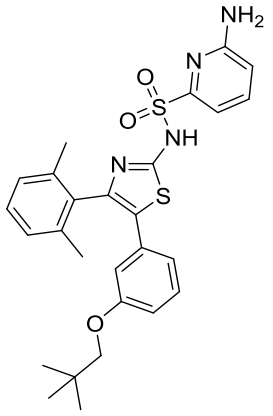
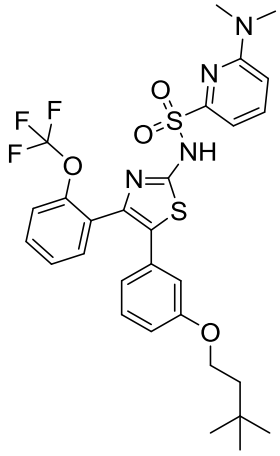
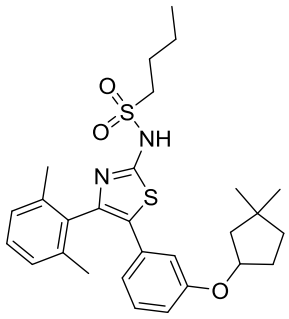
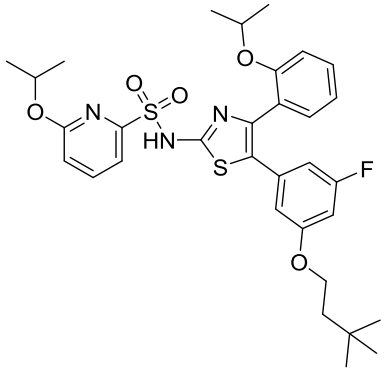
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
540		N-(5-(3-(3,3-dimetilciclohexil)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida
112		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-1-(oxolan-3-il)pirazol-4-sulfonamida
490		3-amino-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
541		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-sulfonamida

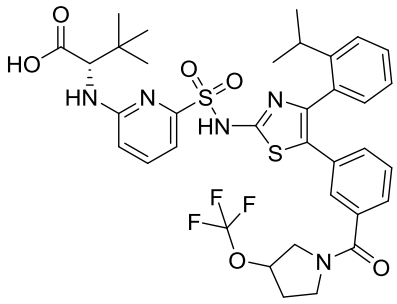
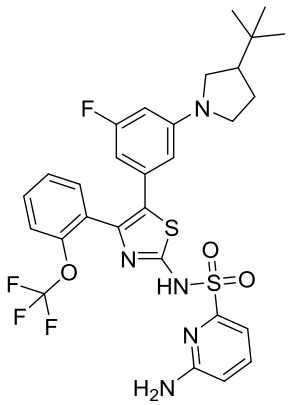
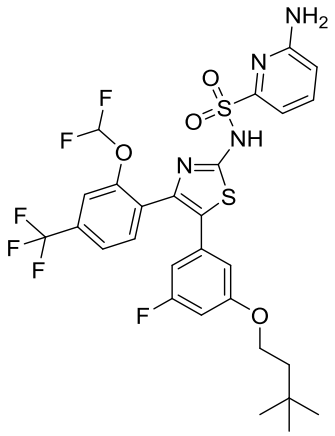
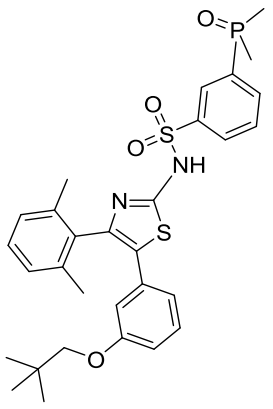
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
336		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metilsulfonilmetil)bencenosulfonamida
364		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
504		Ácido 3-metil-1-[6-[[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]piperidin-3-carboxílico
542		3-amino-N-(2-(3,3-dimetilbutoxi)-4'-(4-(trifluorometil)fenil)-[4,5'-bitiazol]-2'-il)bencenosulfonamida

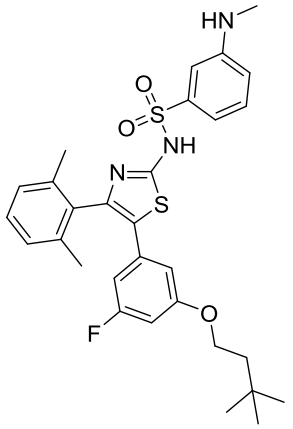
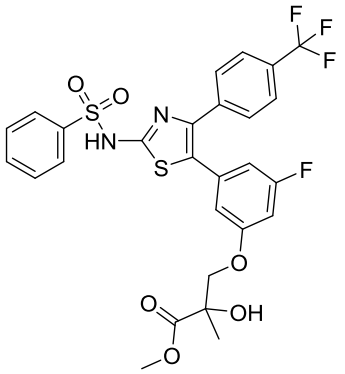
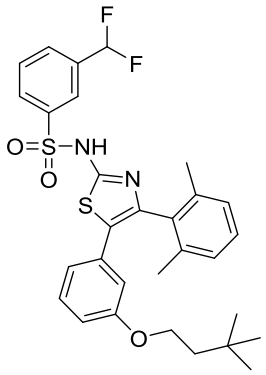
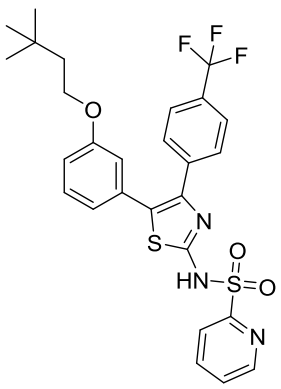
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
543		4-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
44A2		N-[5-[3-[(1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
133		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(4-fluoro-2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
57		6-cloro-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

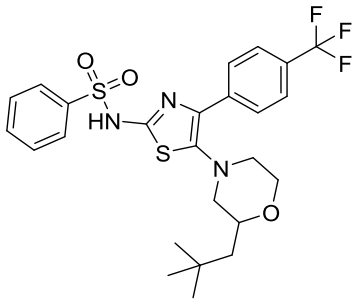
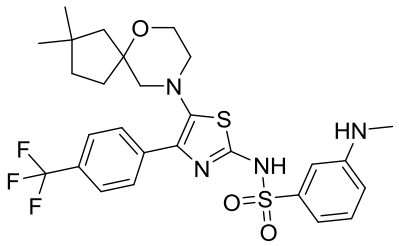
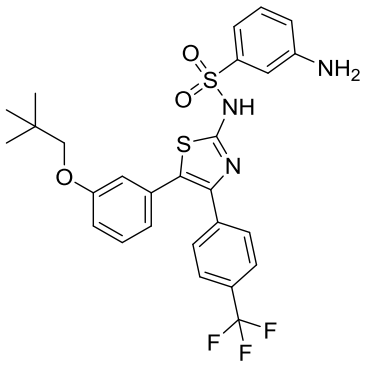
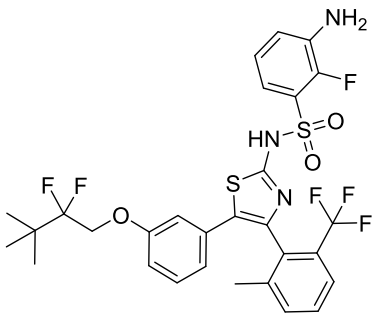
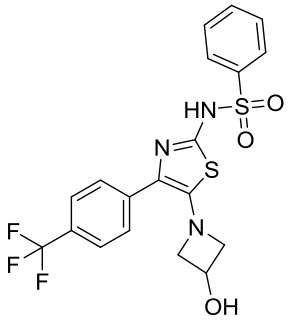
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
19		N-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]ciclopropanocarboxamida
259		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-metilsulfinilbencenosulfonamida
75		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3,5-dimetil-1,2-oxazole-4-sulfonamida
544		3-amino-N-(5-(3-fluoro-5-(2,3,3-trimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

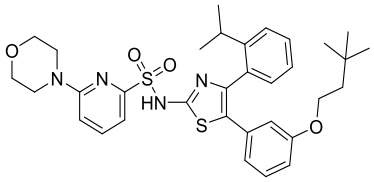
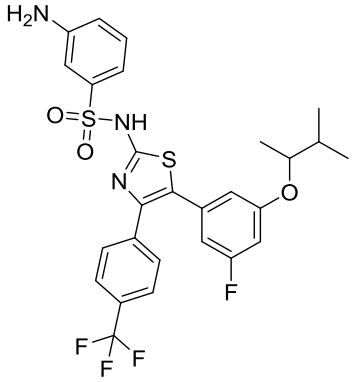
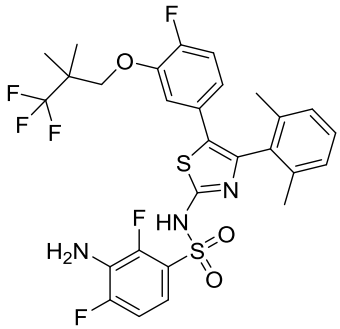
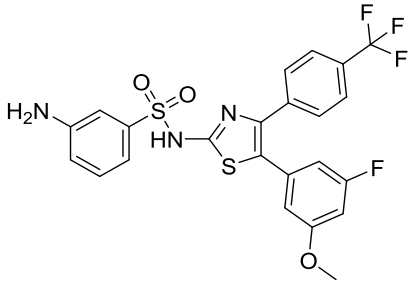
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
212		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-4,5-difluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
201		6-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
470		N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)pirazol-1-il]-4-[2-(2-fluoropropan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
545		6-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-2-il)piridin-2-sulfonamida

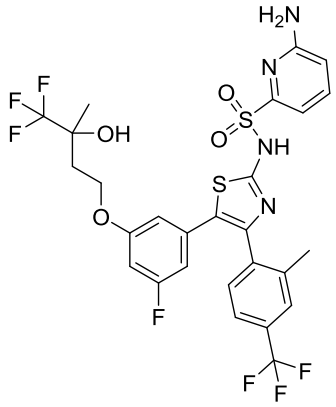
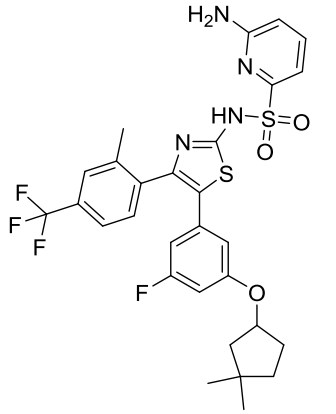
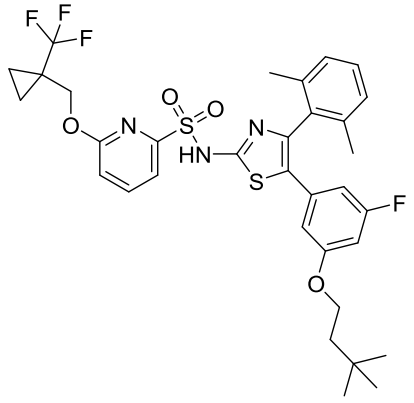
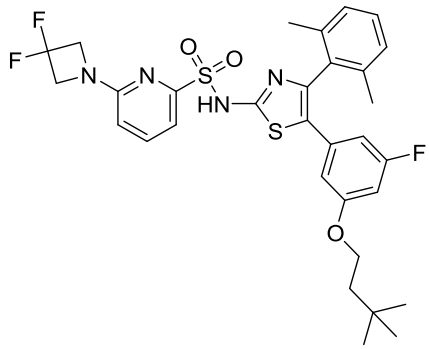
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
303		6-amino-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
332		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
546		N-(5-(3-((3,3-dimetilciclopentil)oxi)fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)butano-1-sulfonamida
323		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-propan-2-iloxipiridin-2-sulfonamida

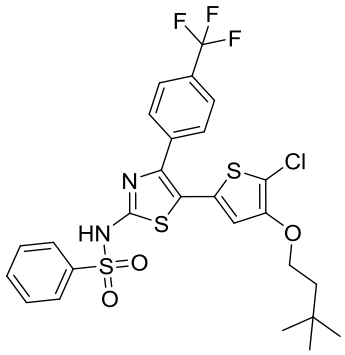
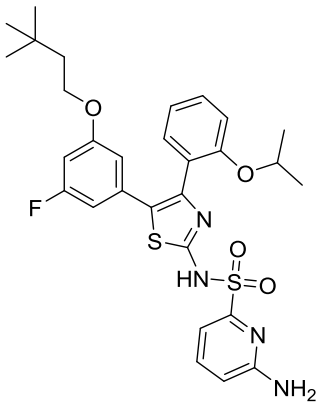
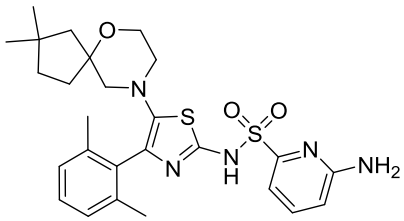
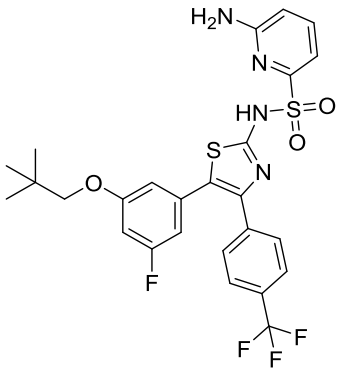
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
484		Ácido (2S)-3,3-dimetil-2-[[6-[[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carbonil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]amino]butanoico
291		6-amino-N-[5-[3-(3-tert-butilpirrolidin-1-il)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
209		6-amino-N-[4-[2-(difluorometoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
298		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-dimetilfosforilbencenosulfonamida

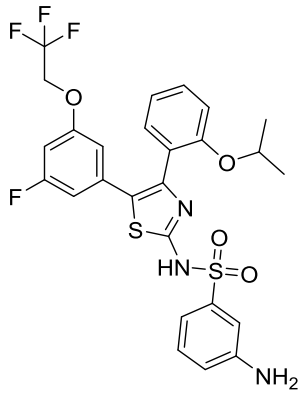
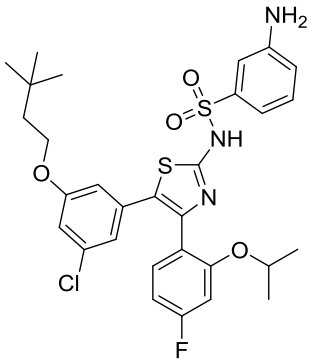
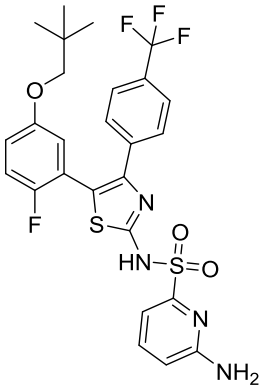
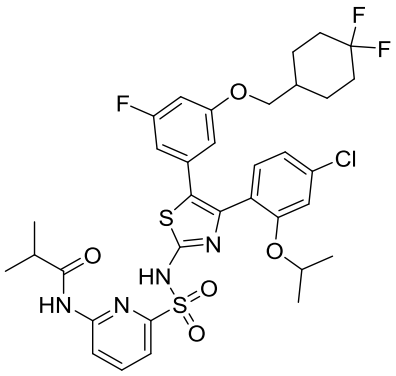
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
230		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metilamino)bencenosulfonamida
279		3-[3-[2-(bencenosulfonamido)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]-5-fluorofenoxi]-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo
22		3-(difluorometil)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
116		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

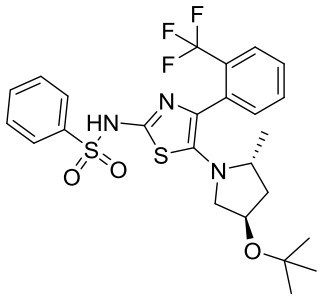
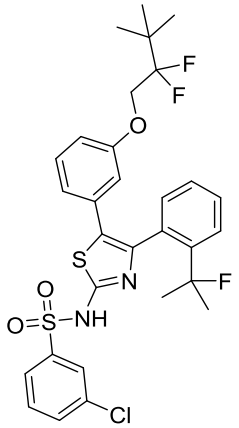
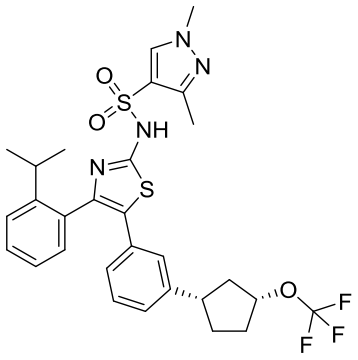
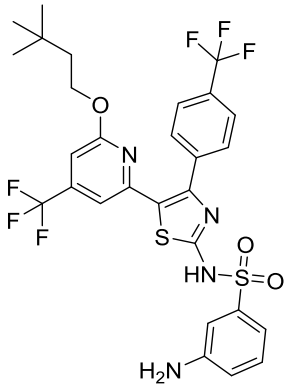
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
263		N-[5-[2-(2,2-dimetilpropil)morfolin-4-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
377		N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metilamino)bencenosulfonamida
60		3-amino-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
396		3-amino-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida
547		N-(5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

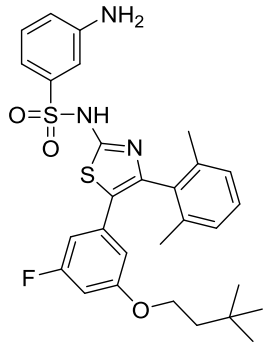
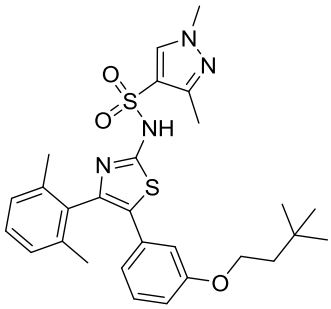
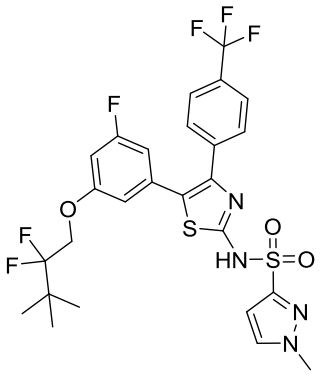
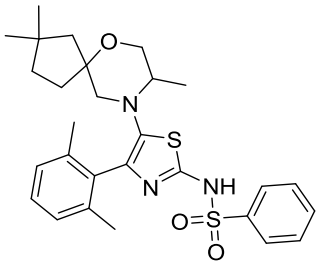
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
443		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-morfolin-4-ilpiridin-2-sulfonamida
53		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3-metilbutan-2-iloxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
454		3-amino-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[4-fluoro-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2,4-difluorobencenosulfonamida
548		3-amino-N-(5-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

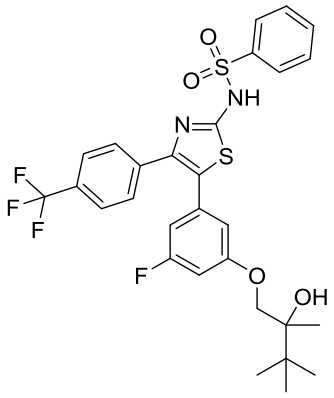
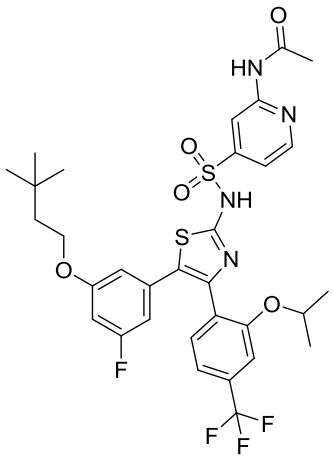
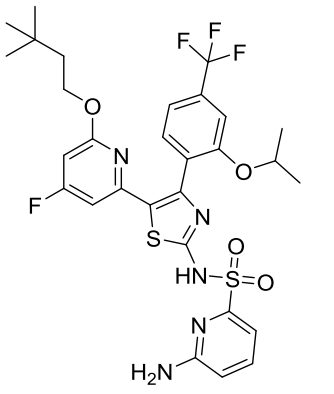
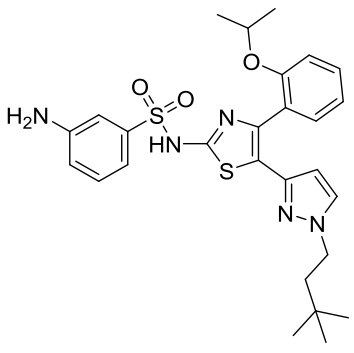
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
207		6-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil]-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
226		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxi-5-fluorofenil]-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
449		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]piridin-2-sulfonamida
457		6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

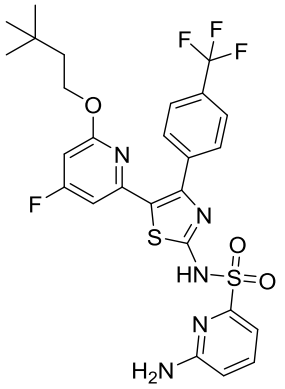
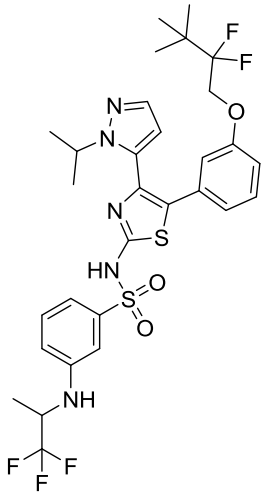
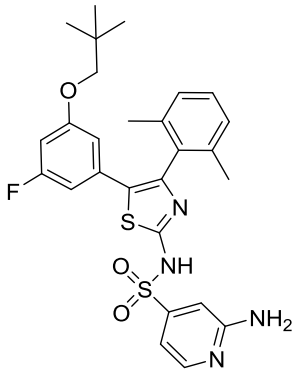
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
91		N-[5-[5-cloro-4-(3,3-dimetilbutoxi)tiofen-2-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
144		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
316		6-amino-N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
70		6-amino-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

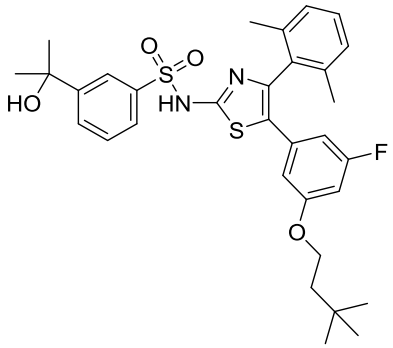
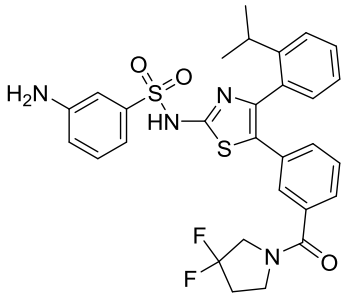
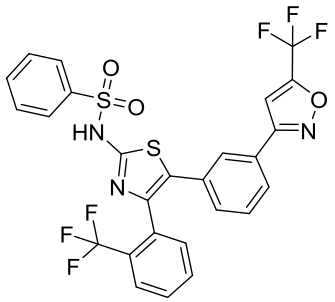
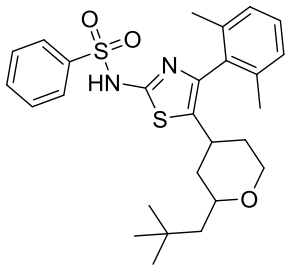
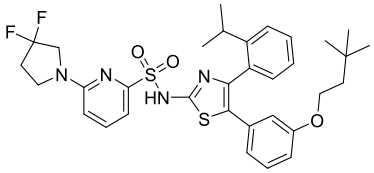
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
119		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
276		3-amino-N-[5-[3-cloro-5-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(4-fluoro-2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
61		6-amino-N-[5-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-2-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
549		N-(6-(N-(4-(4-cloro-2-isopropoxifenil)-5-(3-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)-5-fluorofenil)tiazol-2-il)sulfamoil)piridin-2-il)isobutiramida

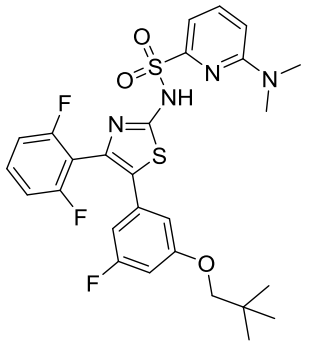
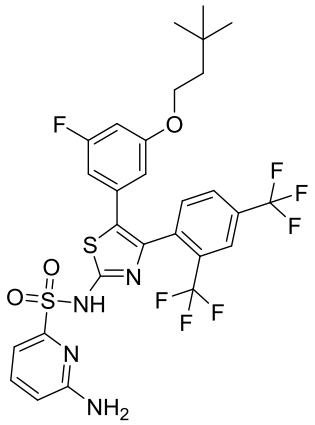
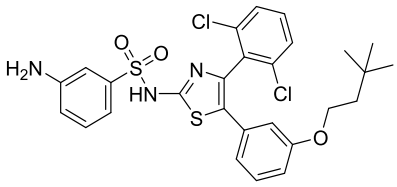
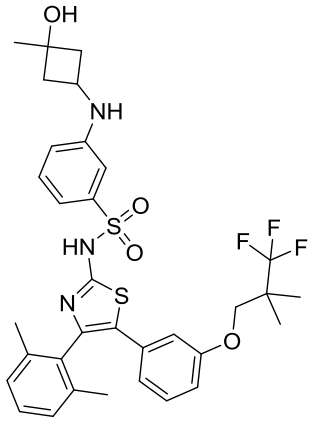
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
503		N-[5-[(2R,4R)-2-metil-4-[(2-metilpropan-2-il)oxi]pirrolidin-1-il]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
508		3-cloro-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(2-fluoropropan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
46B1		1,3-dimetil-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[(1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida
138		3-amino-N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

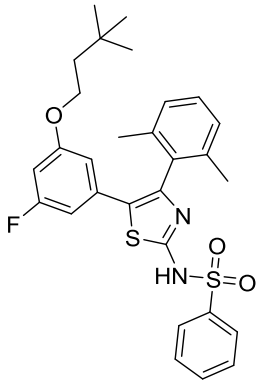
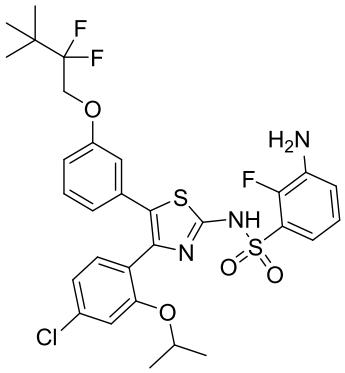
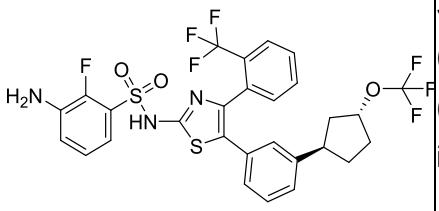
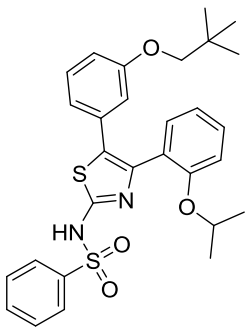
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
7		3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
413		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida
213		N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirazol-3-sulfonamida
403		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3,3,8-trimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

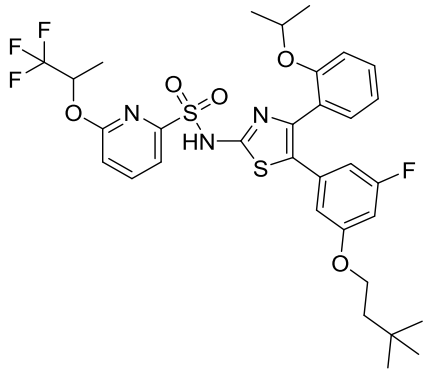
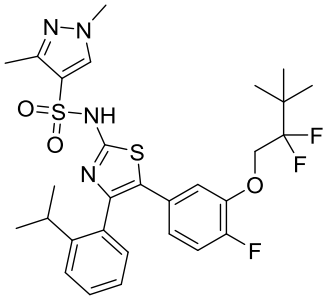
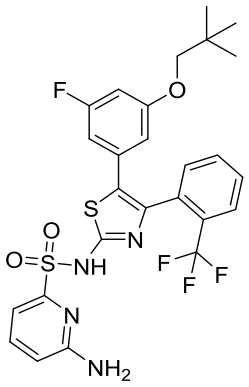
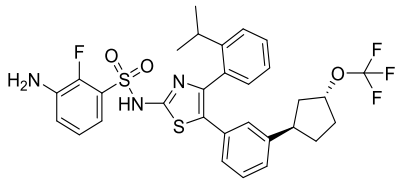
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
206		N-[5-[3-fluoro-5-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
246		N-[4-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-propan-2-iloxi-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]acetamida
178		6-amino-N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)-4-fluoropiridin-2-il]-4-[2-propan-2-iloxi-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
115		3-amino-N-[5-[1-(3,3-dimetilbutil)pirazol-3-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

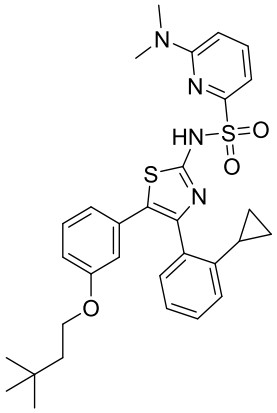
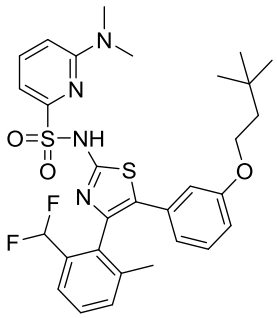
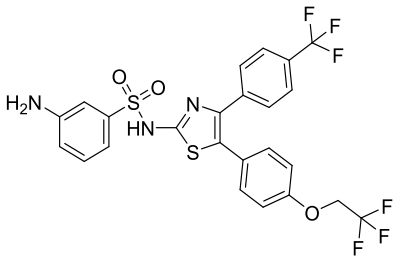
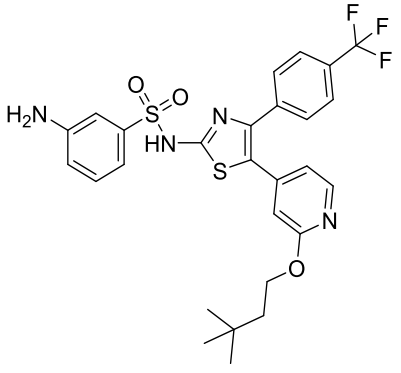
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
172		6-amino-N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)-4-fluoropiridin-2-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
550		N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tiazol-2-il)-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)bencenosulfonamida
296		2-amino-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida

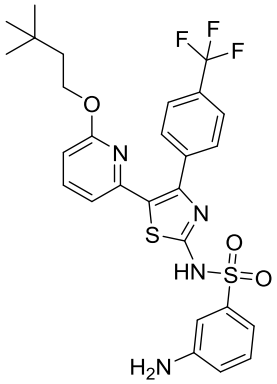
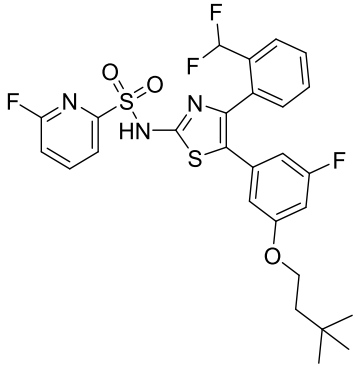
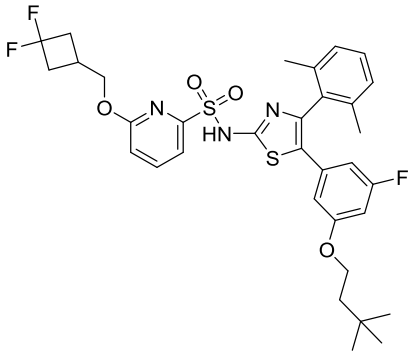
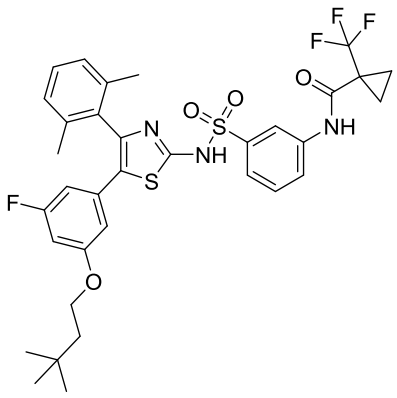
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
243		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida
472		3-amino-N-[5-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
421		N-[5-[3-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
383		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[2-(2,2-dimetilpropil)oxan-4-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
463		6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

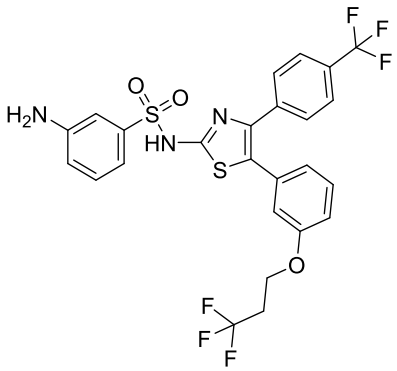
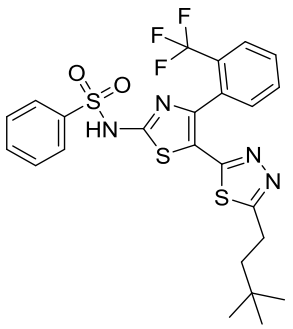
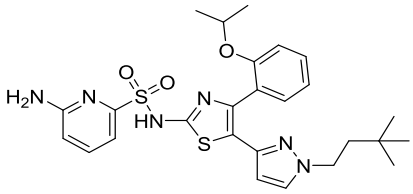
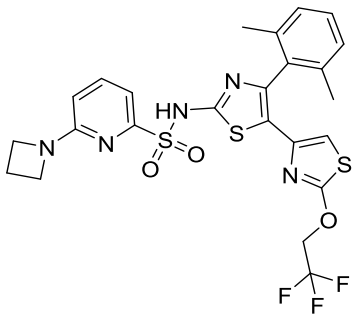
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
333		N-[4-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-(dimetilamino)piridin-2-sulfonamida
204		6-amino-N-[4-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
280		3-amino-N-[4-(2,6-diclorofenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
13		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino]bencenosulfonamida

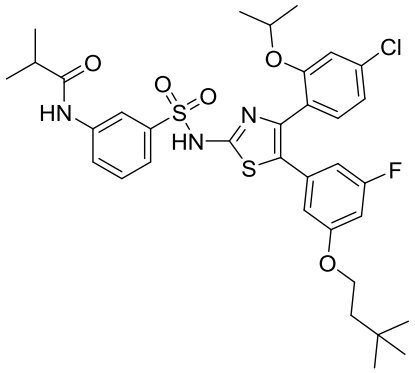
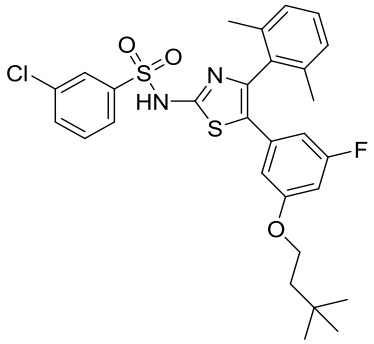
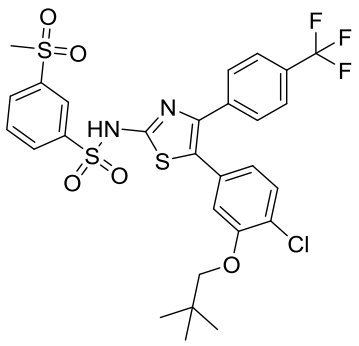
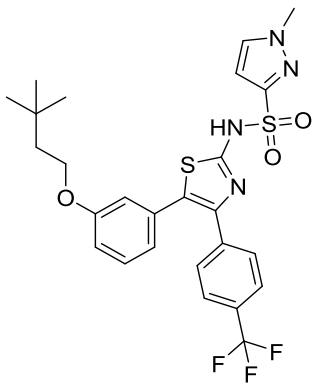
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
17		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
382		6-amino-N-[5-[1-(3,3-dimetilbutil)pirazol-3-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
47A2		3-amino-2-fluoro-N-[5-[3-[(1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometilo)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
4		N-(4-(2-isopropoxifenil)-5-(3-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

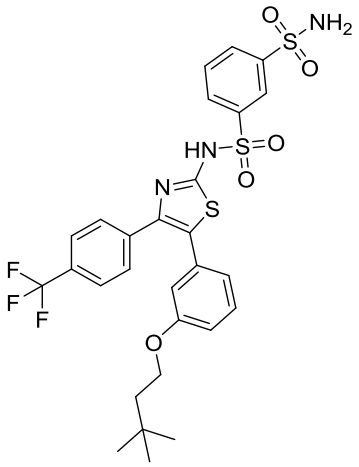
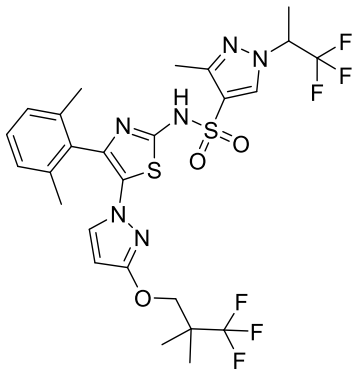
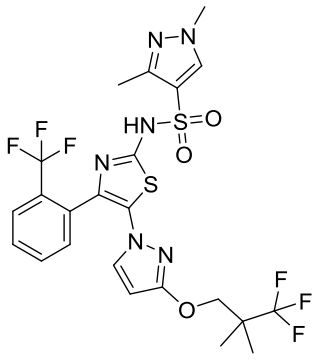
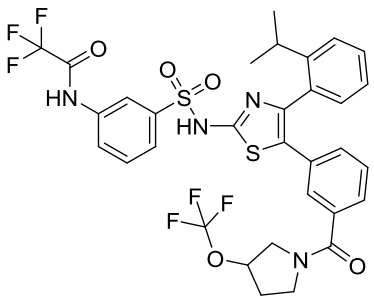
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
414		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-2-sulfonamida
432		N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida
283		6-amino-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
48B2		3-amino-2-fluoro-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[(1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

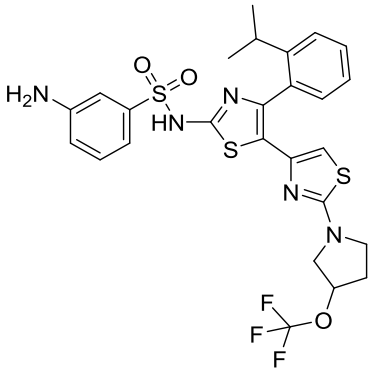
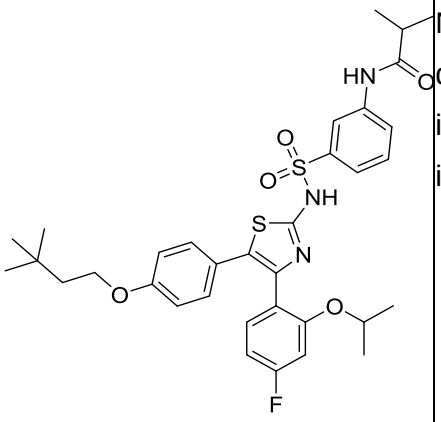
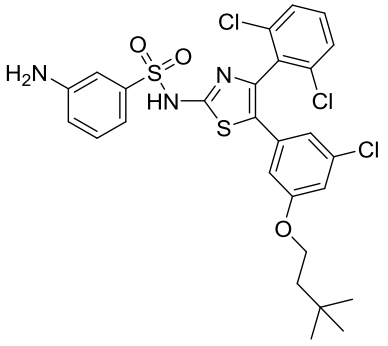
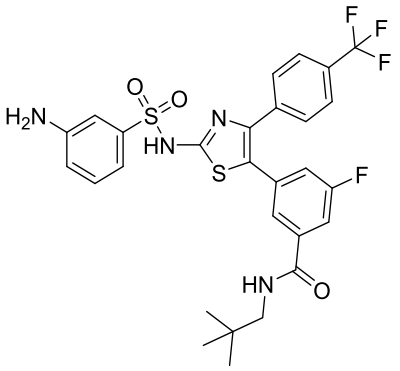
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
340		N-[4-(2-ciclopropilfenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-(dimetilamino)piridin-2-sulfonamida
365		N-[4-[2-(difluorometil)-6-metilfenil]-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-(dimetilamino)piridin-2-sulfonamida
551		3-amino-N-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
552		3-amino-N-(5-(2-(3,3-dimetilbutoxi)piridin-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

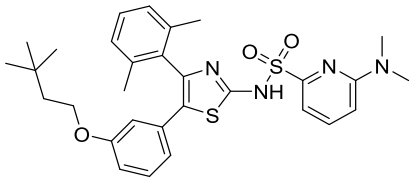
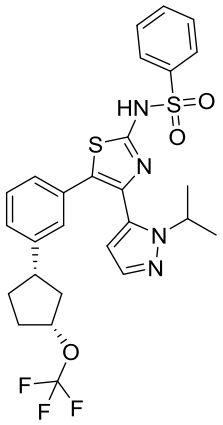
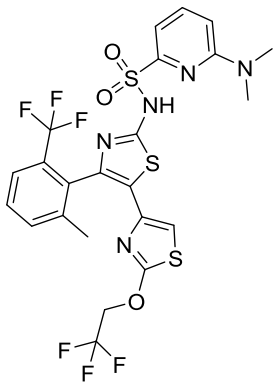
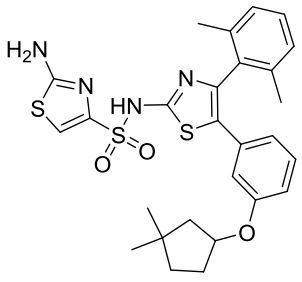
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
101		3-amino-N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)piridin-2-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
173		N-[4-[2-(difluorometil)fenil]-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-fluoropiridin-2-sulfonamida
447		6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
462		N-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida

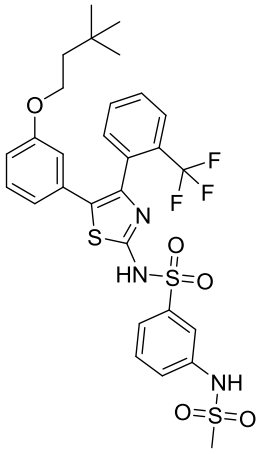
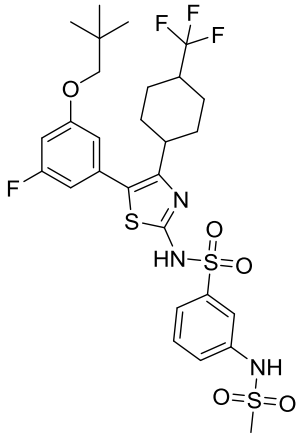
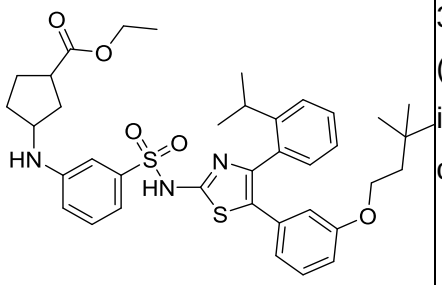
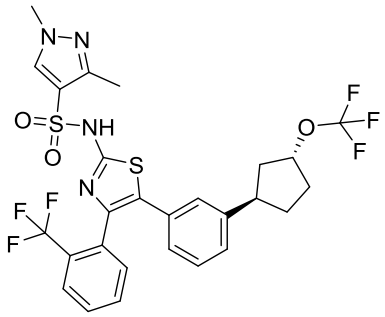
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
553		3-amino-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
425		N-[5-[5-(3,3-dimetilbutil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
182		6-amino-N-[5-[1-(3,3-dimetilbutil)pirazol-3-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
320		6-(azetidin-1-il)-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3-tiazol-4-il]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

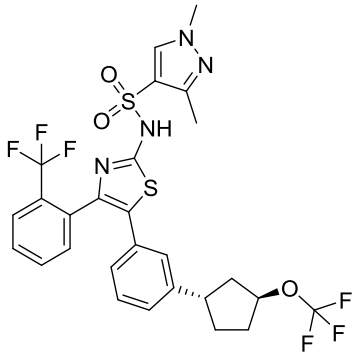
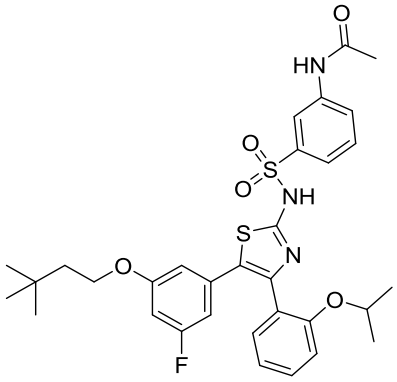
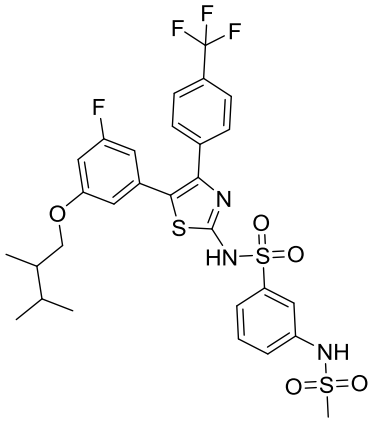
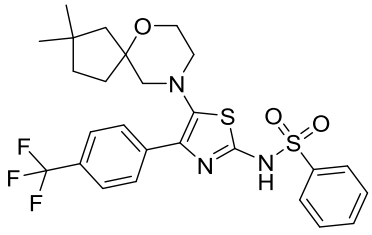
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
400		N-[3-[[4-(4-cloro-2-propan-2-iloxifenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]-2-metilpropanamida
394		3-cloro-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
289		N-[5-[4-cloro-3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-metilsulfonilbencenosulfonamida
554		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida

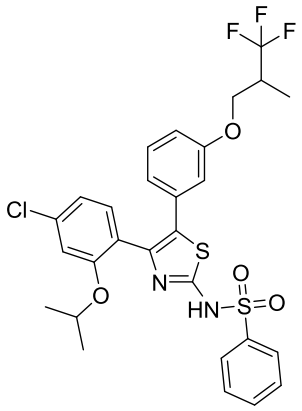
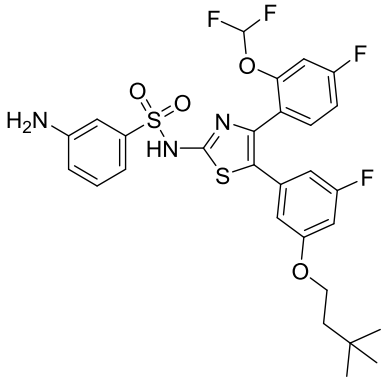
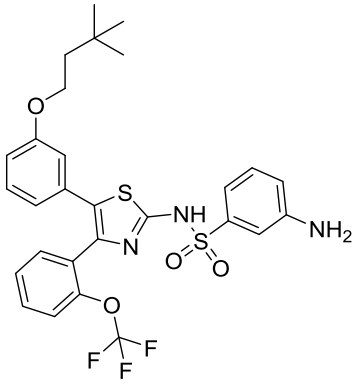
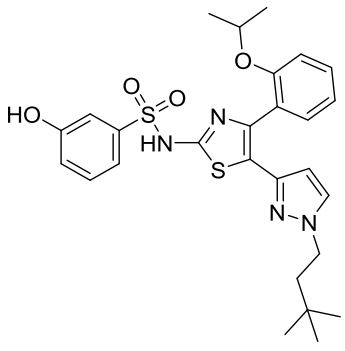
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
104		3-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]benceno-1,3-disulfonamida
555		N-(4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)tiazol-2-il)-3-metil-1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-pirazol-4-sulfonamida
426		1,3-dimetil-N-[5-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida
483		2,2,2-trifluoro-N-[3-[[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carbonil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]acetamida

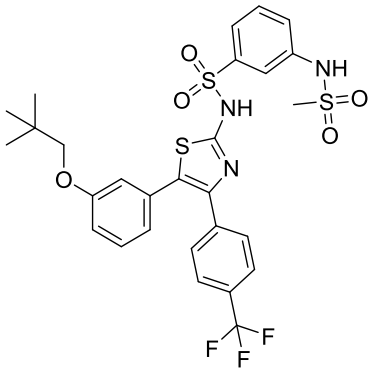
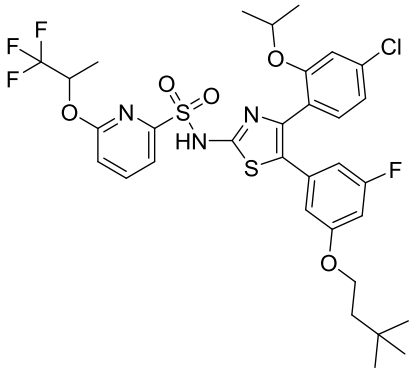
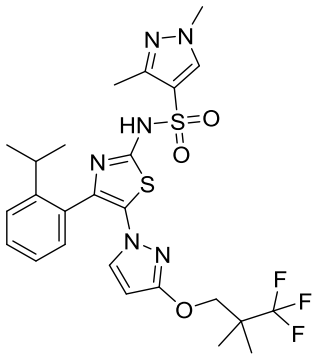
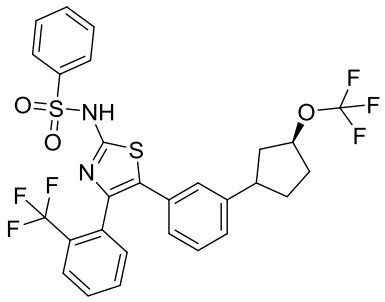
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
485		3-amino-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[2-[3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
556		N-(3-(N-(5-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)tiazol-2-il)sulfamoil)fenil)isobutiramida
287		3-amino-N-[5-[3-cloro-5-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
557		3-(2-((3-aminofenil)sulfonamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-5-il)-5-fluoro-N-neopentilbenzamida

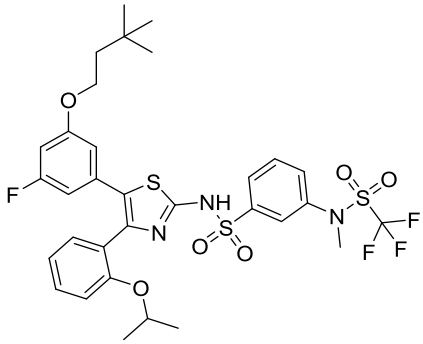
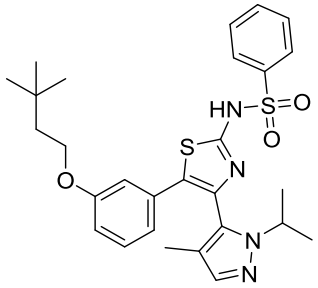
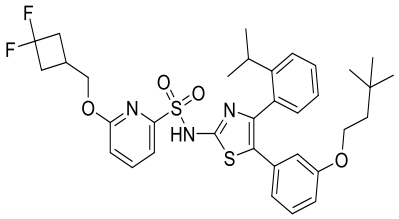
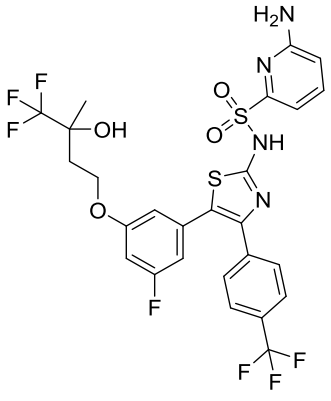
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
334		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
558		N-(4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-((1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
338		6-(dimetilamino)-N-[4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3-tiazol-4-il]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
339		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxifenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,3-tiazol-4-sulfonamida

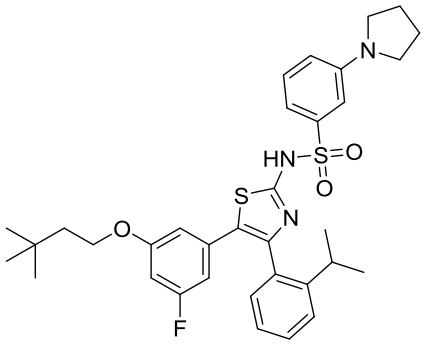
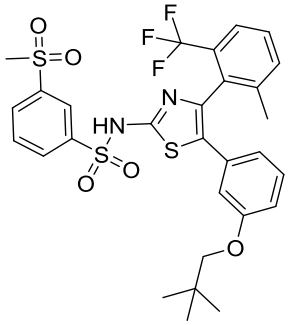
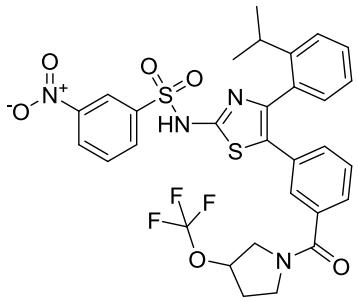
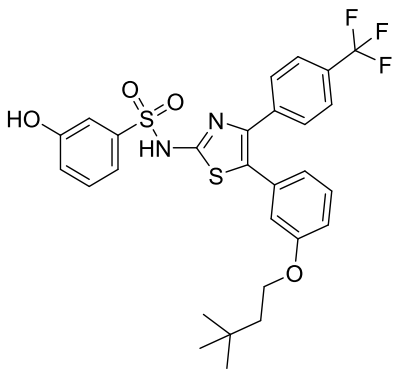
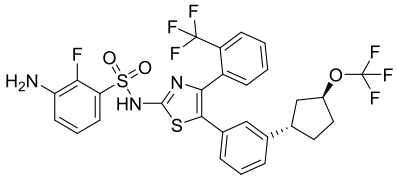
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
108		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
559		N-(5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)tiazol-2-il)-3-(metilsulfonamido)bencenosulfonamida
423		3-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]anilino]ciclopentano-1-carboxilato de etilo
45A2		1,3-dimetil-N-[5-[3-[(1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida

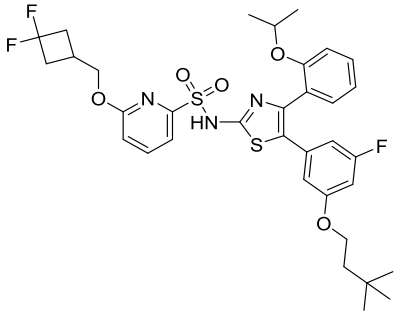
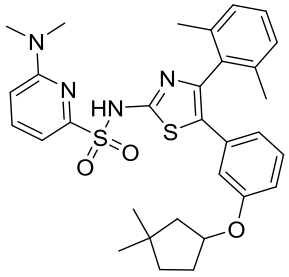
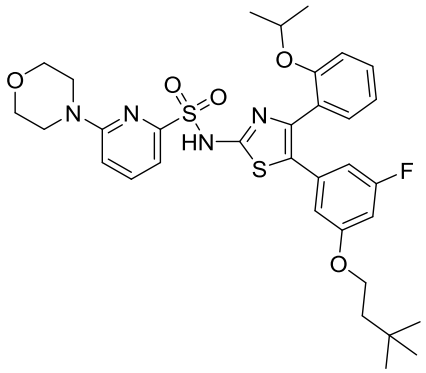
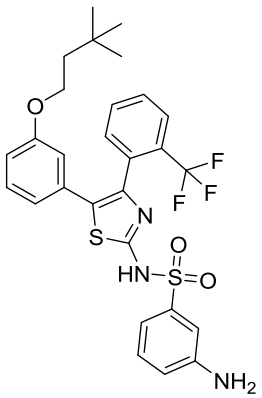
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
45B2		1,3-dimetil-N-[5-[3-[(1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida
560		N-(3-(N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropoxifenil)tiazol-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida
71		N-[5-[3-(2,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
236		N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

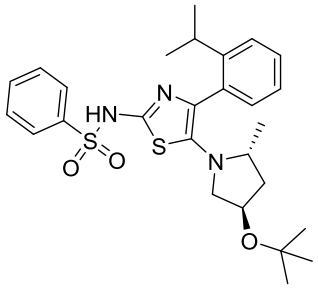
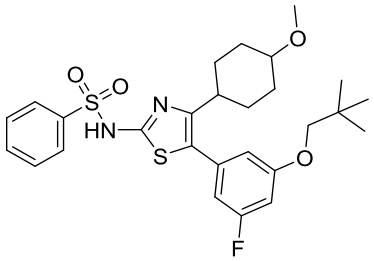
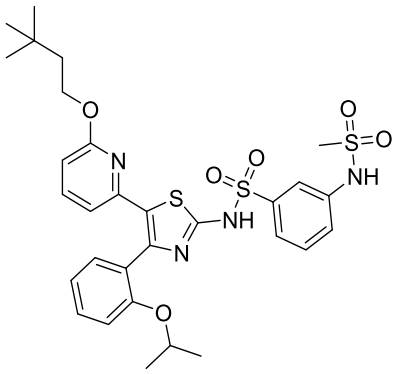
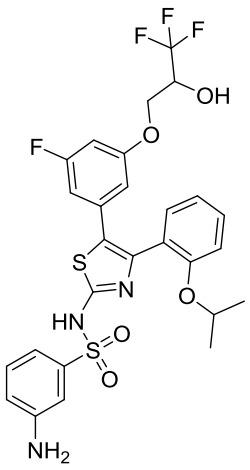
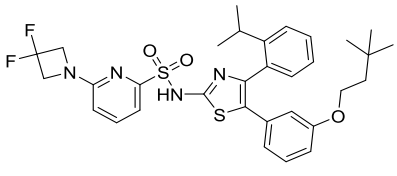
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
388		N-[4-(4-cloro-2-propan-2-iloxifenil)-5-[3-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
169		3-amino-N-[4-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
107		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
125		N-[5-[1-(3,3-dimetilbutil)pirazol-3-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-hidroxibencenosulfonamida

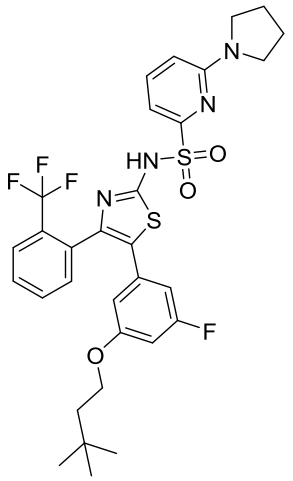
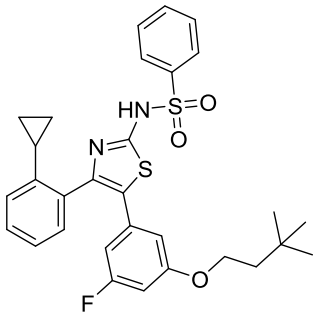
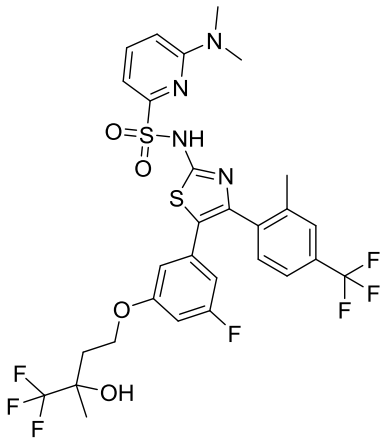
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
67		N-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]acetamida
439		N-[4-(4-cloro-2-propan-2-iloxifenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-2-sulfonamida
561		N-(4-(2-isopropilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida
562		N-(5-(3-((3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

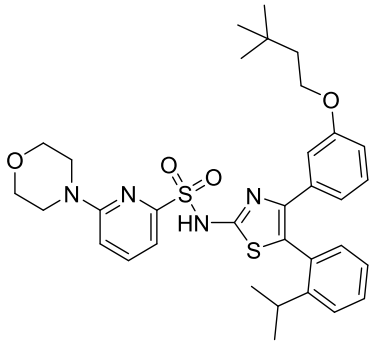
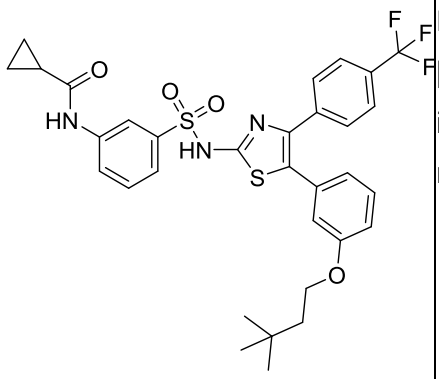
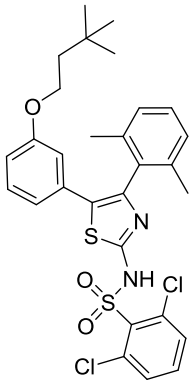
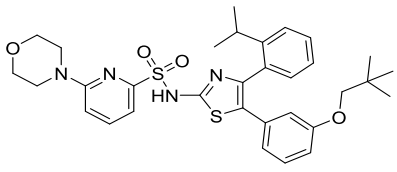
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
149		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[metil(trifluorometilsulfonil)amino]bencenosulfonamida
563		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
448		6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
229		6-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

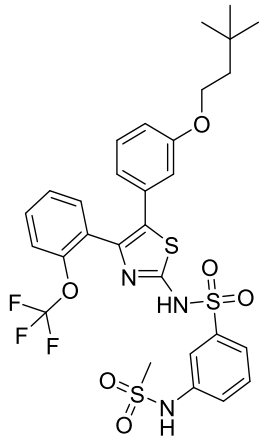
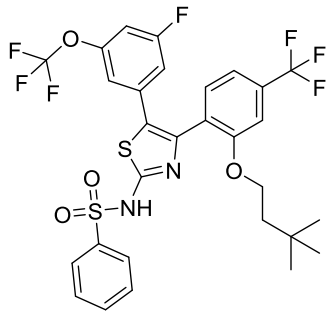
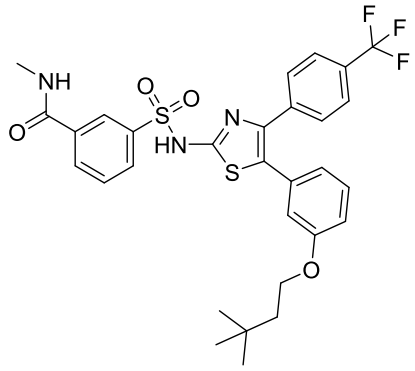
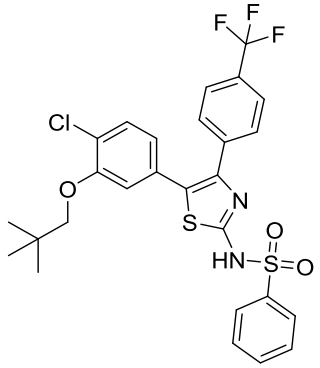
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
265		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-pirrolidin-1-ilbencenosulfonamida
331		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-metilsulfonilbencenosulfonamida
465		3-nitro-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carbonil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
564		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-hidroxibencenosulfonamida
47B2		3-amino-2-fluoro-N-[5-[3-[(1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometilo)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

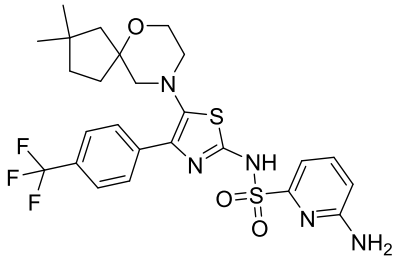
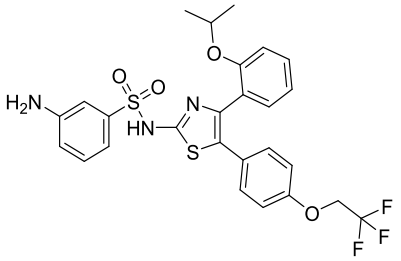
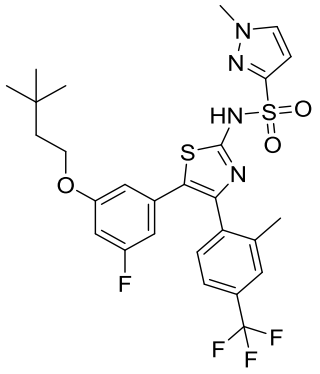
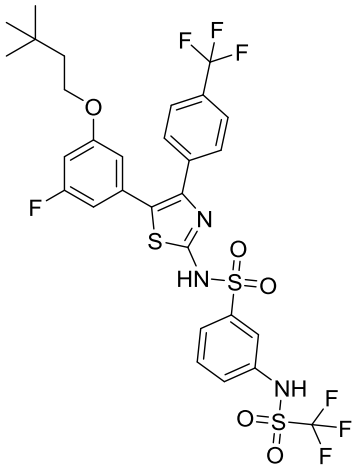
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
325		6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
358		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxifenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
428		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-morfolin-4-ilpiridin-2-sulfonamida
8		3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

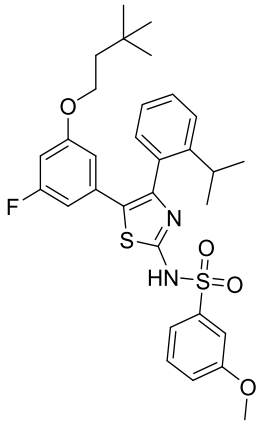
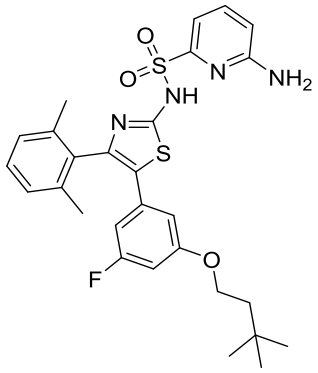
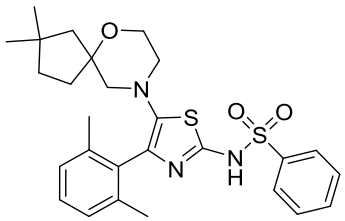
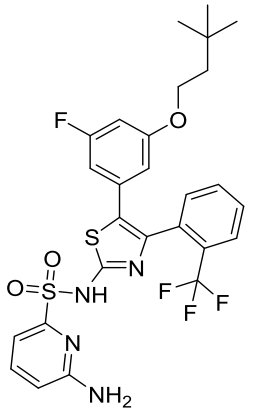
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
501		N-[5-[(2R,4R)-2-metil-4-[(2-metilpropan-2-il)oxi]pirrolidin-1-il]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
565		N-(5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-metoxiciclohexil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
134		N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)piridin-2-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
142		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
		6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-

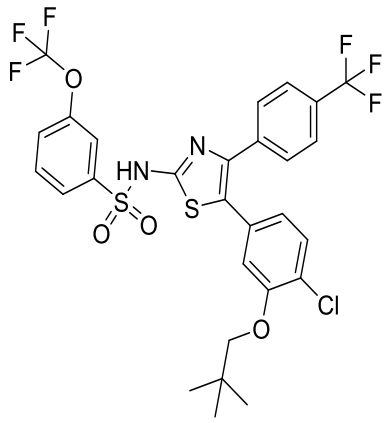
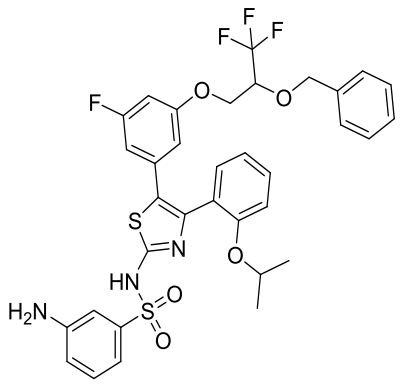
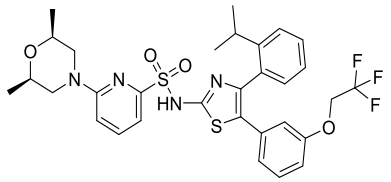
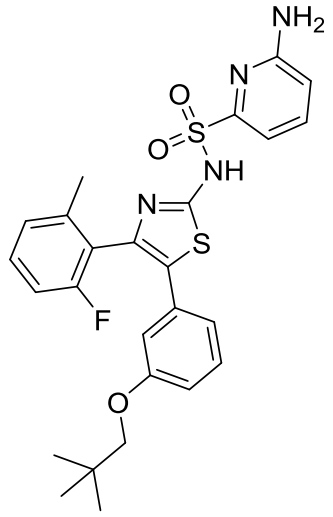
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
451		sulfonamida
245		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-sulfonamida
241		N-[4-(2-ciclopropilfenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
220		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil]-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

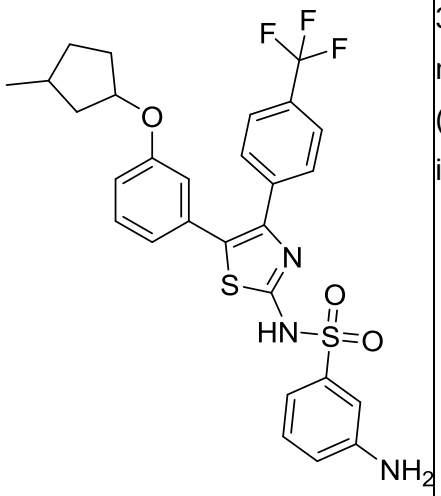
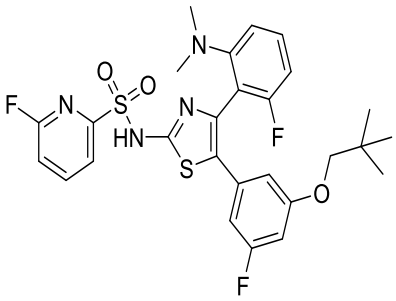
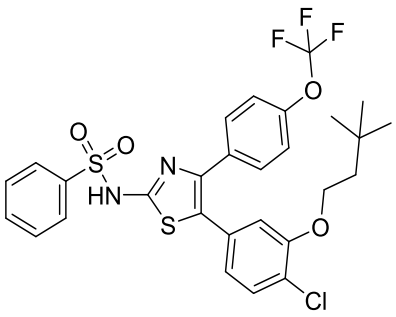
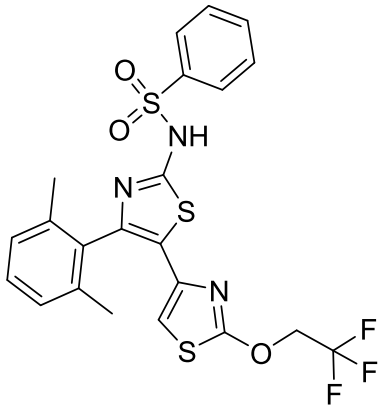
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
456		N-[4-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-5-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-morfolin-4-ilpiridin-2-sulfonamida
231		N-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]ciclopropanocarboxamida
346		2,6-dicloro-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
468		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-morfolin-4-ilpiridin-2-sulfonamida

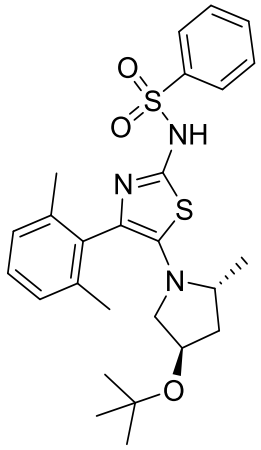
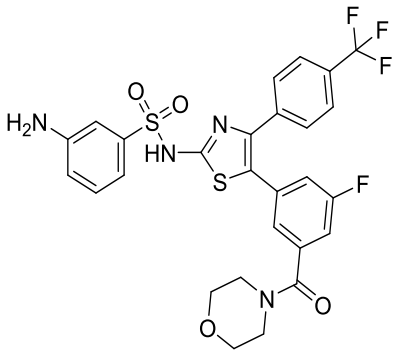
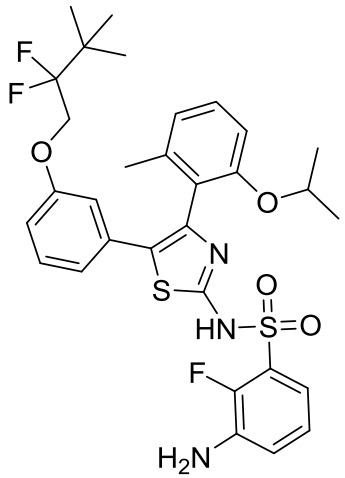
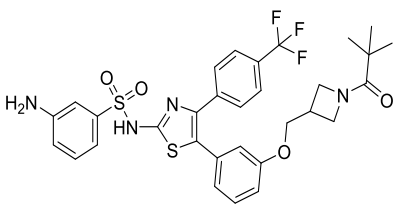
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
111		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
267		N-[4-[2-(3,3-dimetilbutoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-5-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
566		3-(N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)sulfamoil)-N-metilbenzamida
50		N-[5-[4-cloro-3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

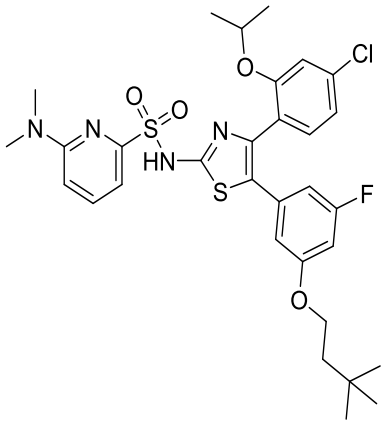
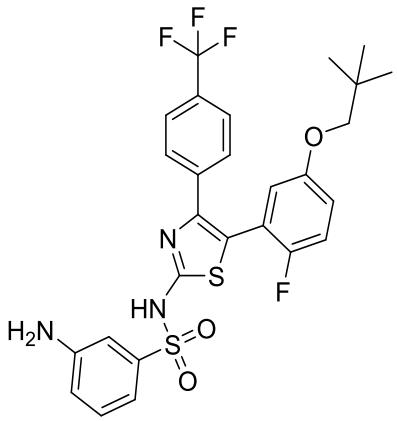
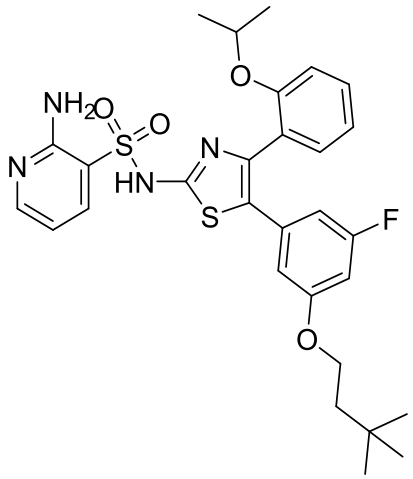
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
237		6-amino-N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
567		3-amino-N-(4-(2-isopropoxifenil)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
192		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-1-metilpirazol-3-sulfonamida
146		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(trifluorometilsulfonilamino)bencenosulfonamida

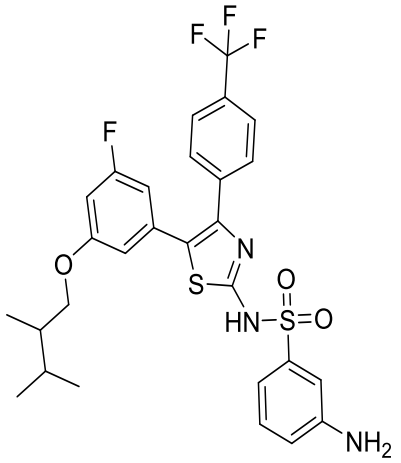
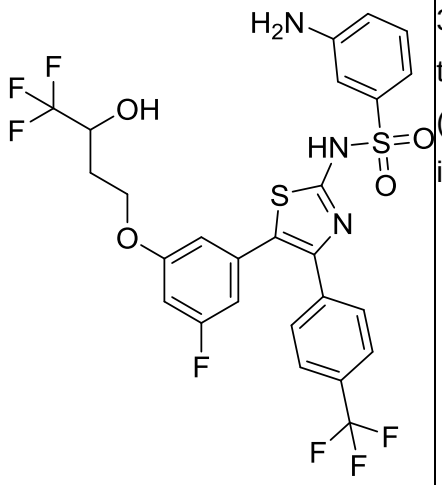
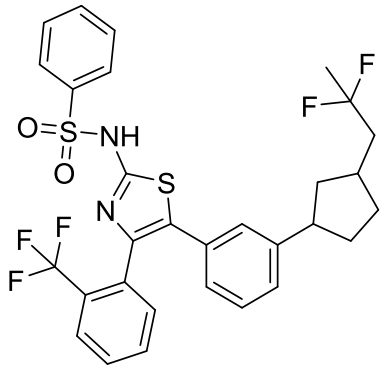
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
249		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-metoxibencenosulfonamida
31		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
302		N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
158		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

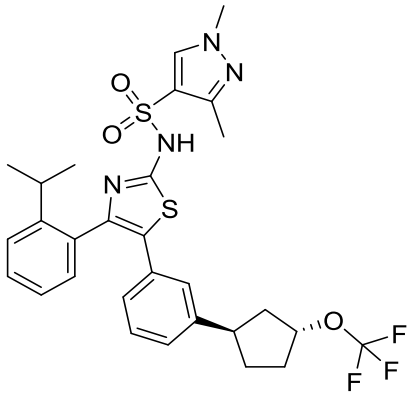
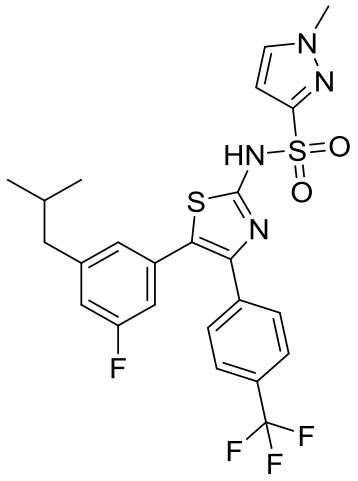
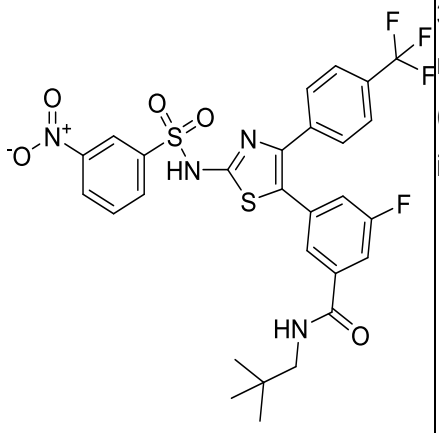
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
281		N-[5-[4-cloro-3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida
135		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3,3,3-trifluoro-2-fenilmetoxipropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
459		6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
327		6-amino-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

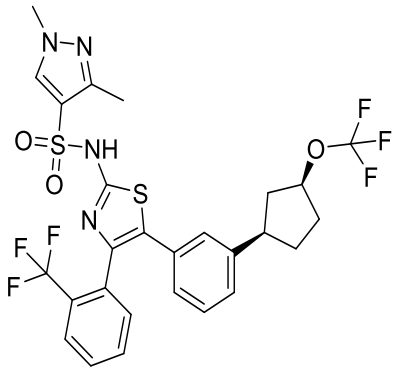
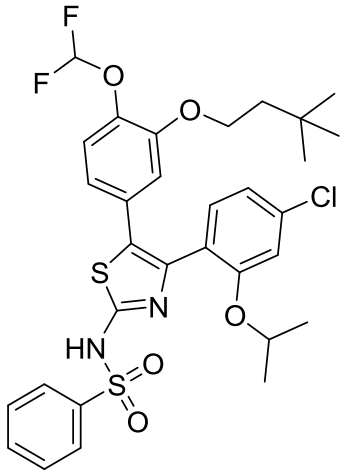
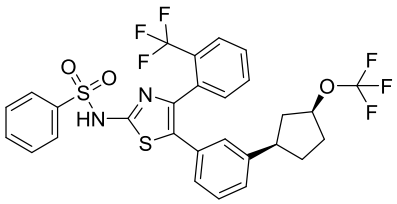
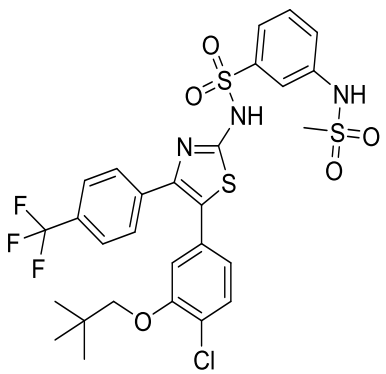
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
87		3-amino-N-[5-[3-(3-metilciclopentil)oxifenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
313		N-[4-[2-(dimetilamino)-6-fluorofenil]-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-fluoropiridin-2-sulfonamida
568		N-(5-(4-cloro-3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
308		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3-tiazol-4-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

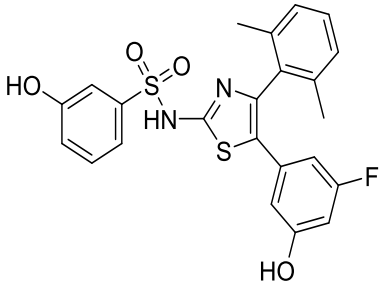
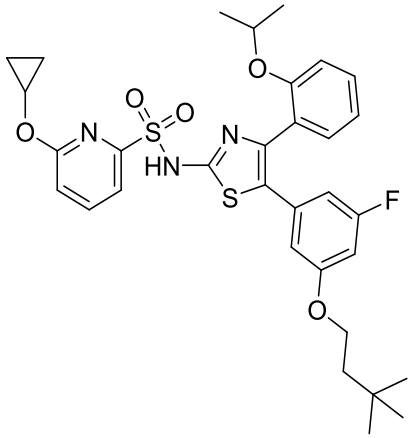
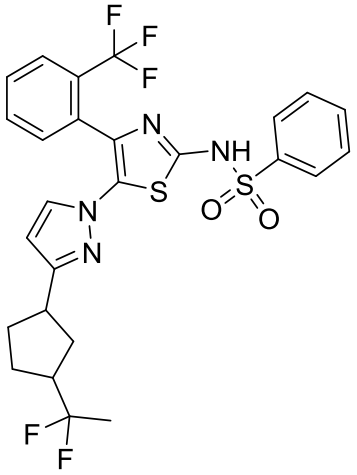
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
402		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[(2R,4R)-2-metil-4-[(2-metilpropan-2-il)oxi]pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
569		3-amino-N-(5-(3-fluoro-5-(morfolin-4-carbonil)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
391		3-amino-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-metil-6-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida
		3-amino-N-(5-(3-((1-pivaloilazetidin-3-il)metoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

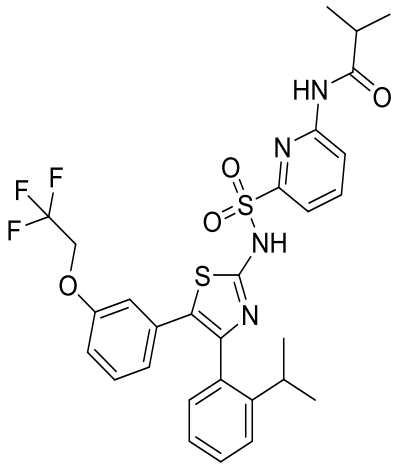
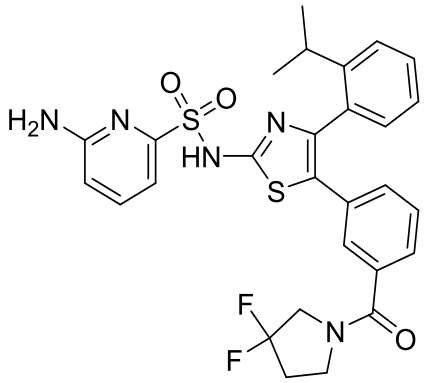
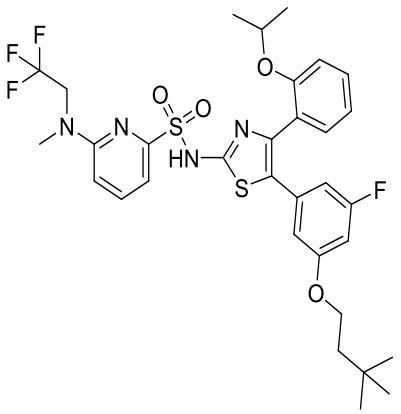
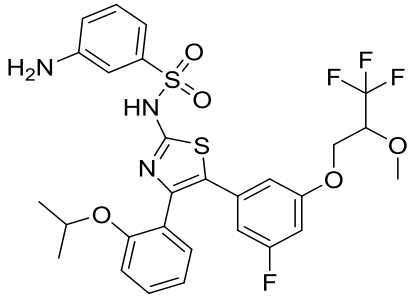
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
570		
441		N-[4-(4-cloro-2-propan-2-iloxifenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-(dimetilamino)piridin-2-sulfonamida
59		3-amino-N-[5-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-2-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
194		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-3-sulfonamida

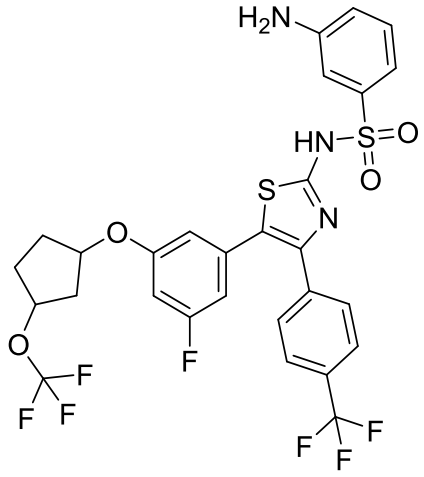
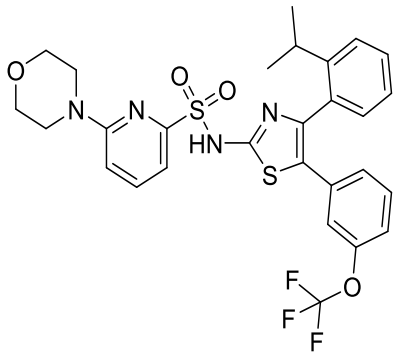
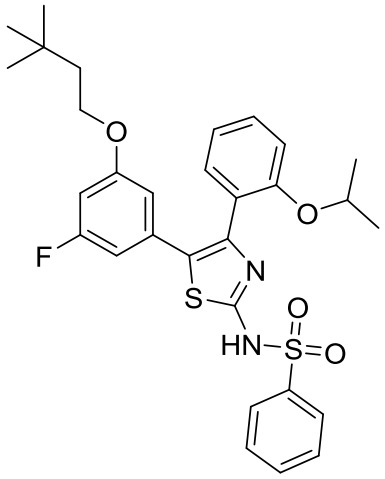
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
72		3-amino-N-[5-[3-(2,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
110		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
461		N-[5-[3-[3-(2,2-difluoropropil)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

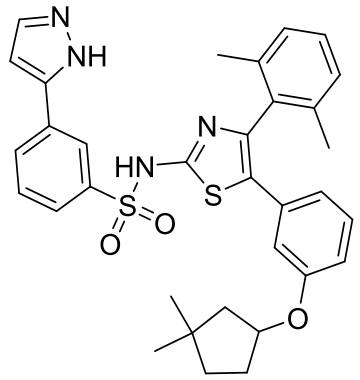
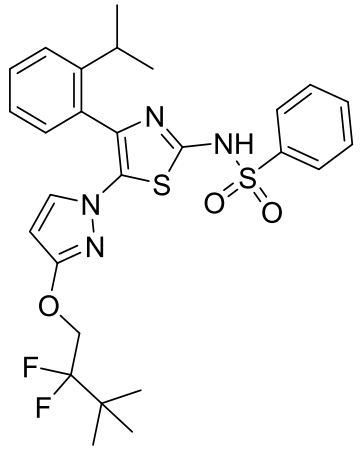
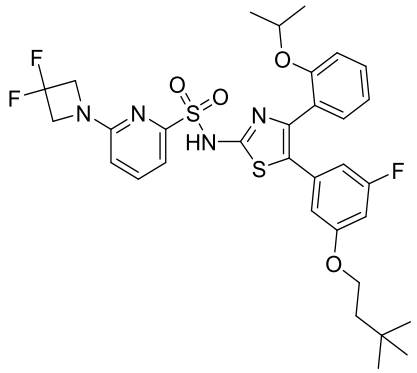
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
46A2		1,3-dimetil-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[(1R, 3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida
571		N-(5-(3-fluoro-5-isobutilfenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida
572		3-fluoro-N-neopentil-5-(2-((3-nitrofenil)sulfonamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-5-il)benzamida

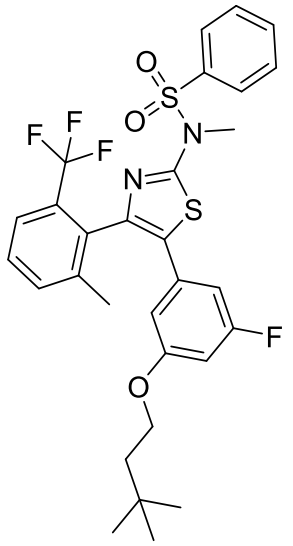
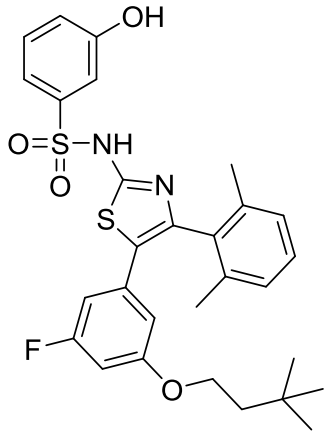
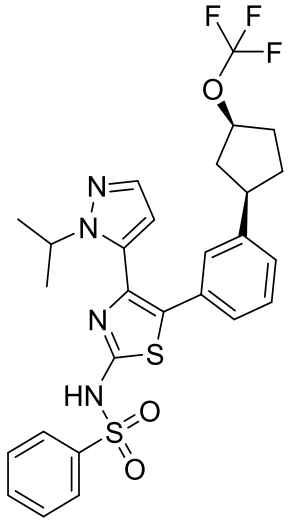
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
45A1		1,3-dimetil-N-[5-[3-[(1R, 3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida
380		N-[4-(4-cloro-2-propan-2-iloxifenil)-5-[4-(difluorometoxi)-3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
44B1		N-[5-[3-[(1S, 3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
52		N-[5-[4-cloro-3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida

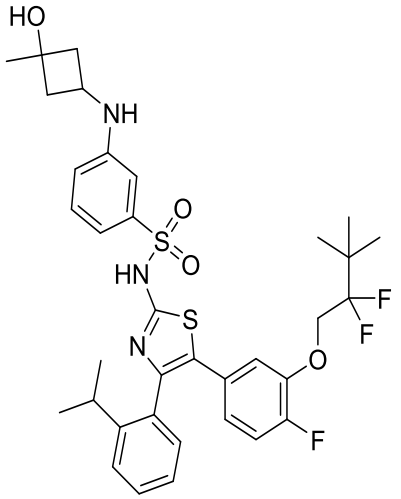
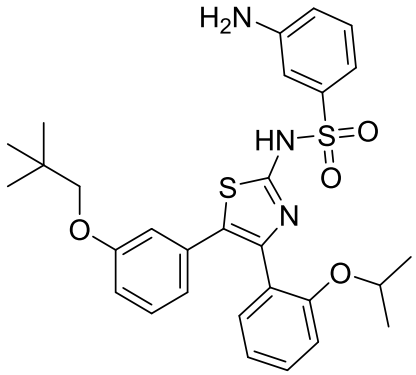
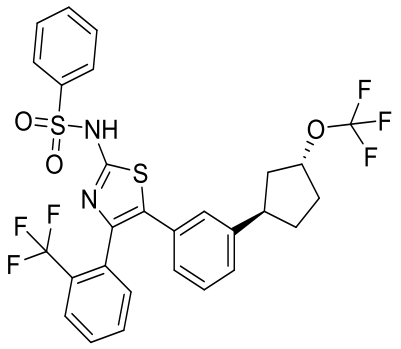
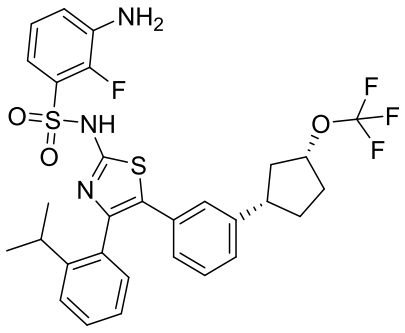
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
573		N-(4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-fluoro-5-hidroxifenil)tiazol-2-il)-3-hidroxibencenosulfonamida
341		6-ciclopropiloxi-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
433		N-[5-[3-[3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil]pirazol-1-il]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

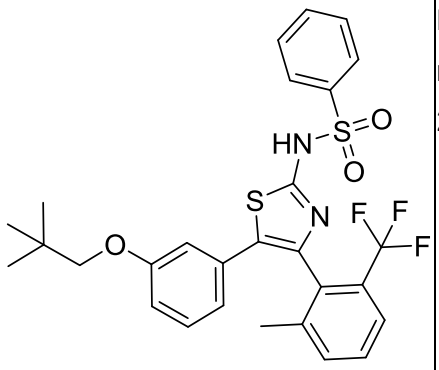
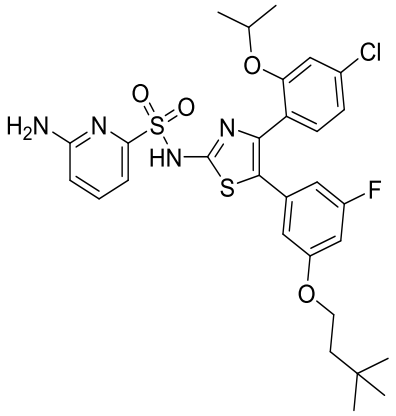
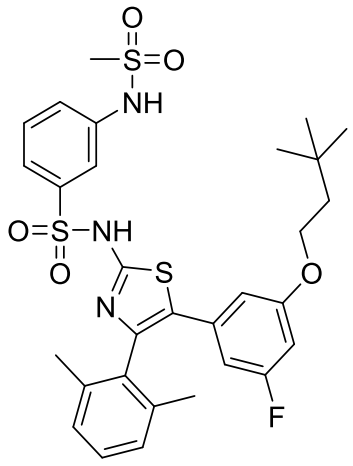
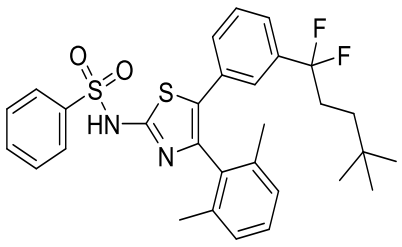
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
469		2-metil-N-[6-[[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]propanamida
475		6-amino-N-[5-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
427		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-sulfonamida
118		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

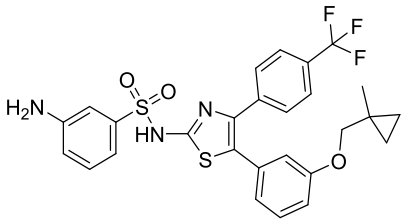
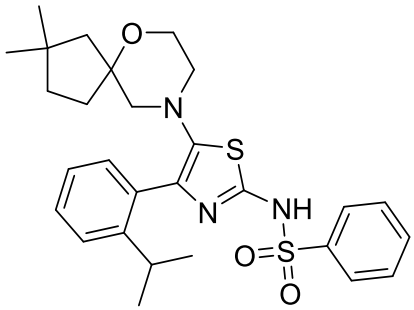
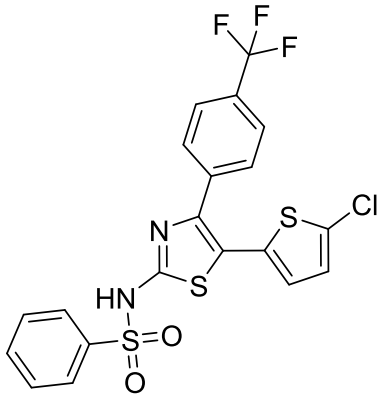
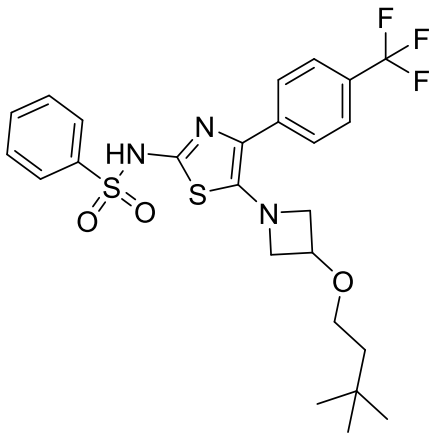
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
43A		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-[3-(trifluorometoxi)ciclopentil]oxifenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
444		6-morfolin-4-il-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
255		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

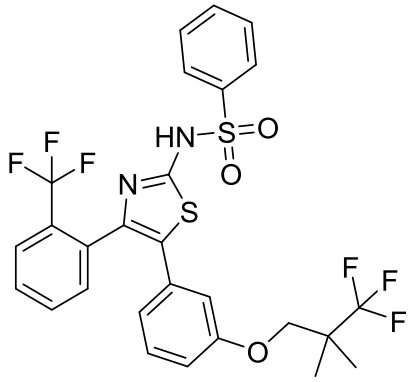
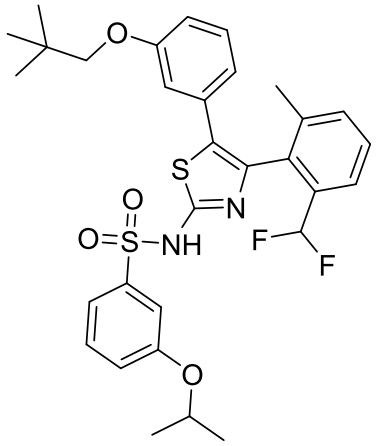
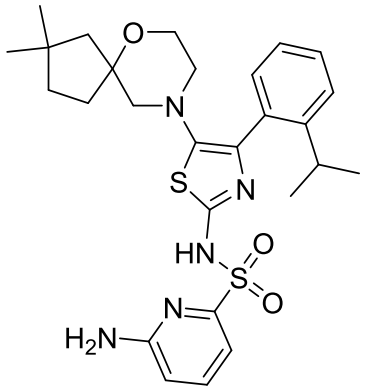
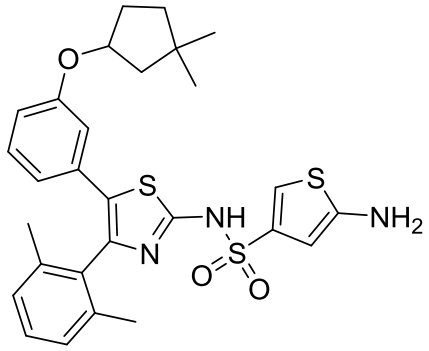
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
29		N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxifenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(1H-pirazol-5-il)bencenosulfonamida
467		N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)pirazol-1-il]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
420		6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

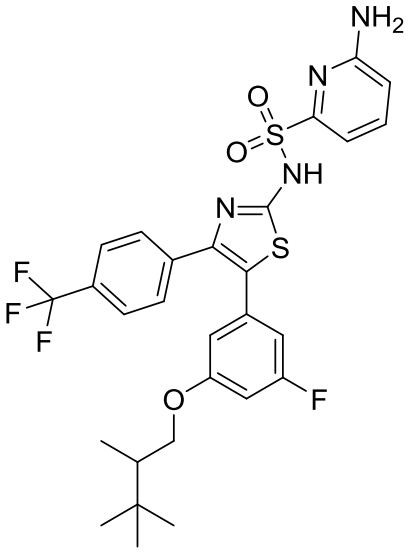
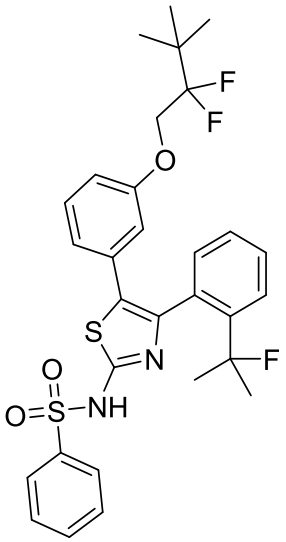
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
258		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-N-metilbencenosulfonamida
574		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-hidroxibencenosulfonamida
575		N-(4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

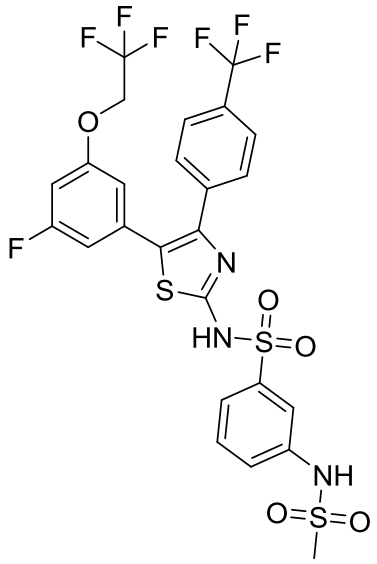
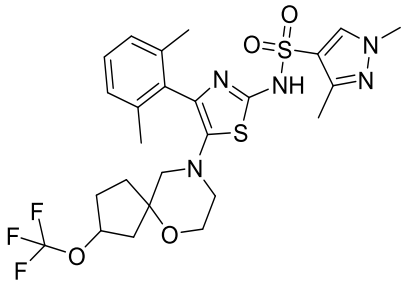
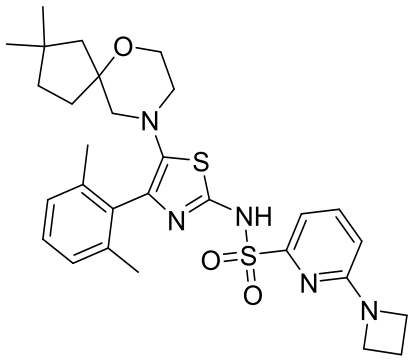
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
24		N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino]bencenosulfonamida
88		3-amino-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
576		N-(5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
48A1		3-amino-2-fluoro-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[(1S, 3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

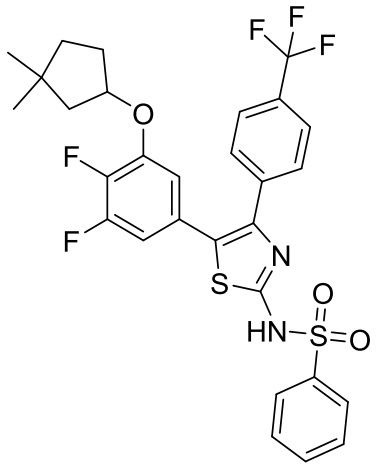
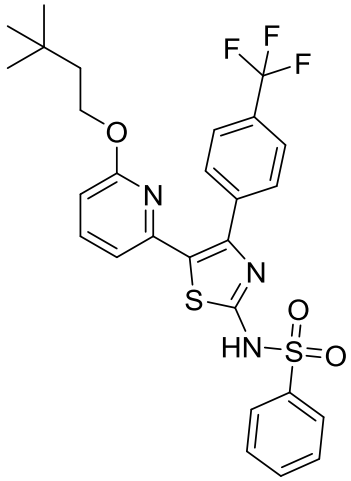
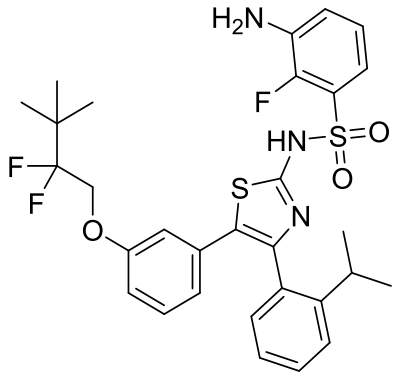
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
306		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
577		6-amino-N-(4-(4-cloro-2-isopropoxifenil)-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)tiazol-2-il)piridin-2-sulfonamida
129		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
386		N-[5-[3-(1,1-difluoro-4,4-dimetilpentil)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

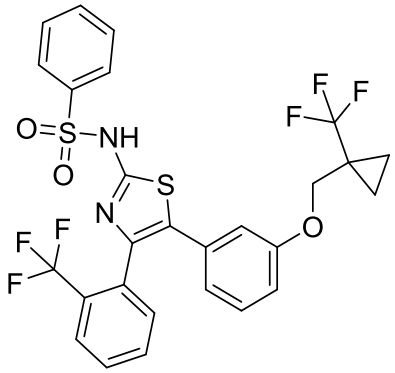
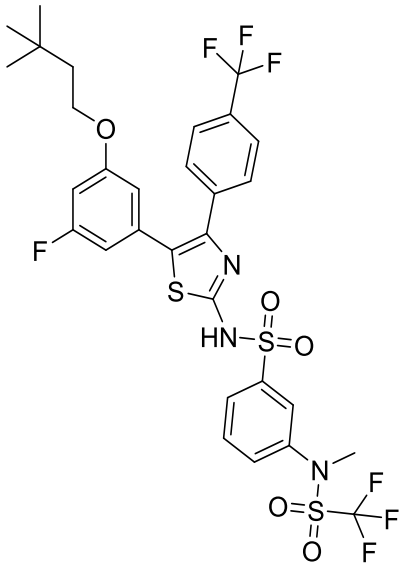
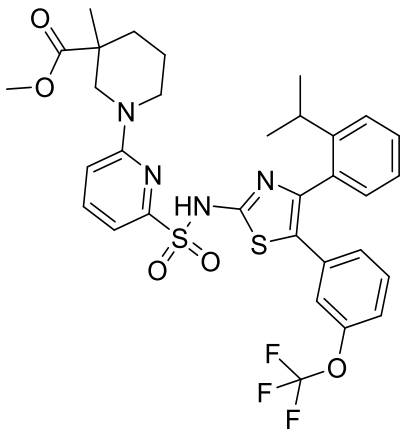
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
124		3-amino-N-[5-[3-[(1-metilciclopropil)metoxi]fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
292		N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
578		N-(5-(5-clorotiofen-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
579		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)azetidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

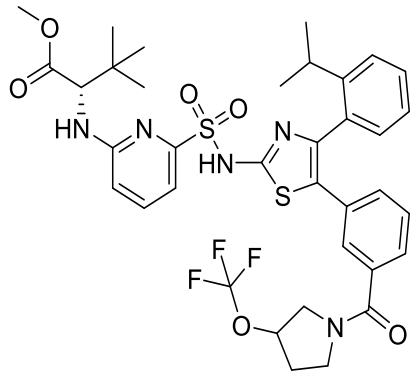
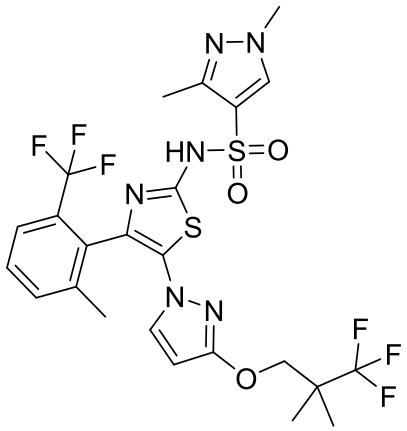
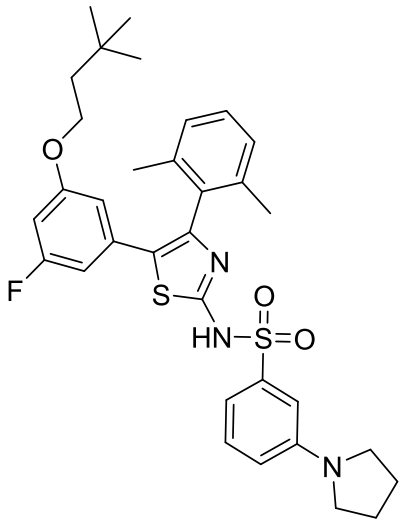
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
438		N-[5-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
355		N-[4-[2-(difluorometil)-6-metilfenil]-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-propan-2-iloxibencenosulfonamida
349		6-amino-N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
398		5-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxifenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]tiofeno-3-sulfonamida

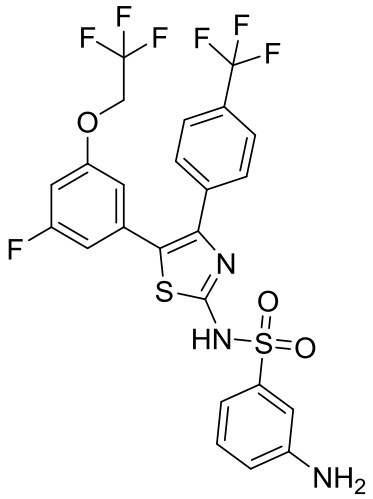
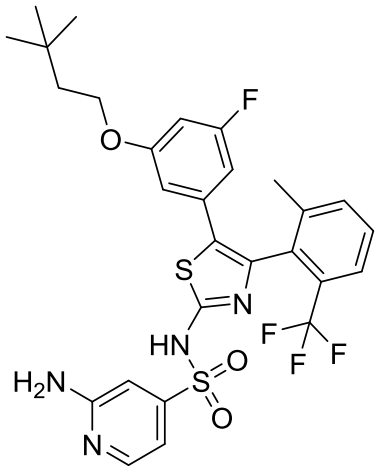
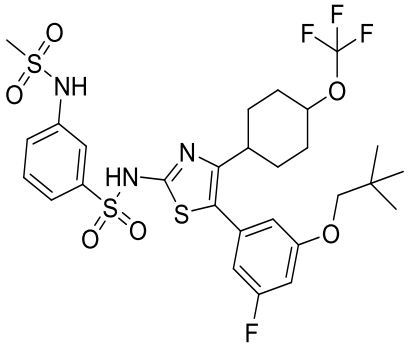
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
189		6-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(2,3,3-trimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
502		N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(2-fluoropropan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

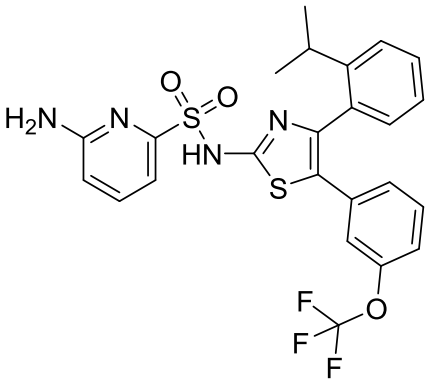
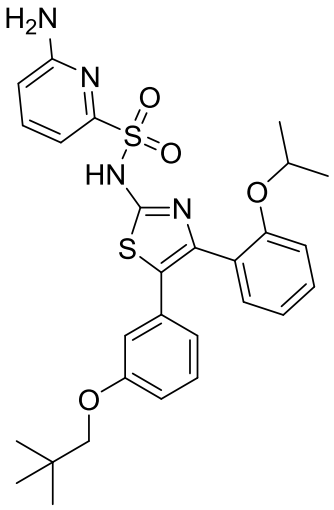
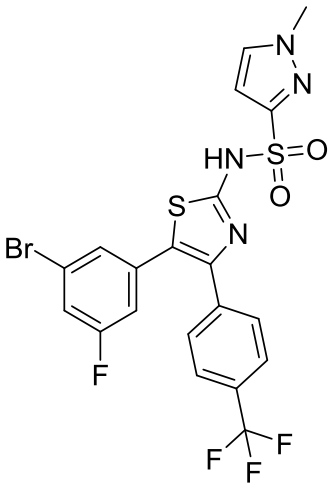
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
65		N-[5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
491		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(trifluorometoxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il]-1,3-tiazol-2-il]-1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida
352		6-(azetidin-1-il)-N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

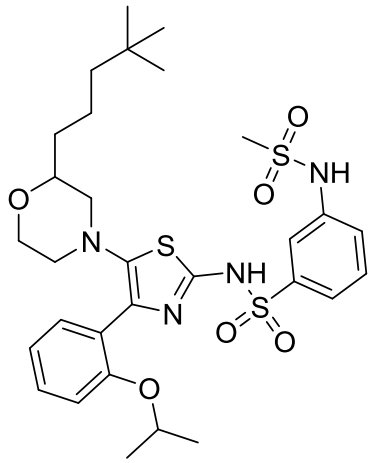
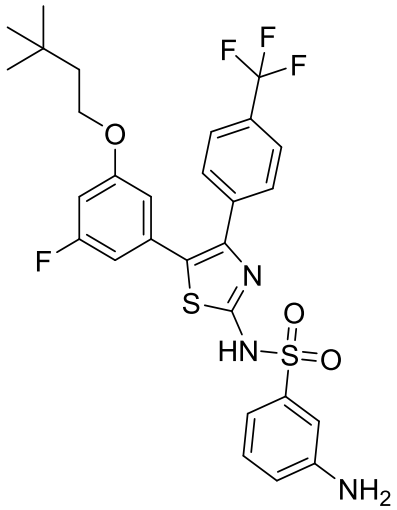
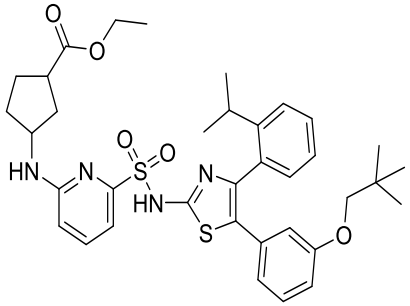
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
214		N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxi-4,5-difluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
76		N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)piridin-2-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
23		3-amino-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida

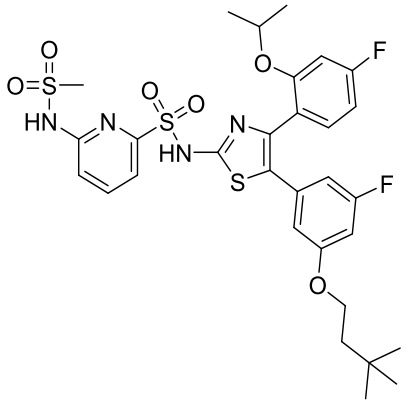
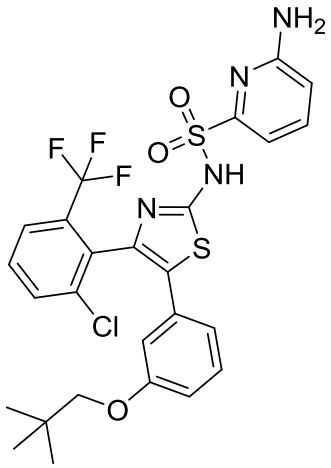
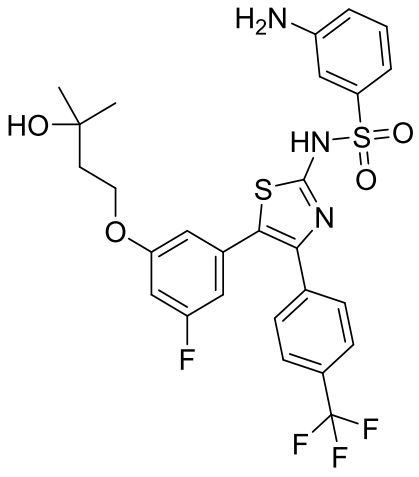
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
404		N-[5-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
580		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-((1,1,1-trifluoro-N-metilmetil)sulfonamido)bencenosulfonamida
509		3-metil-1-[6-[[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]piperidin-3-carboxilato de metilo

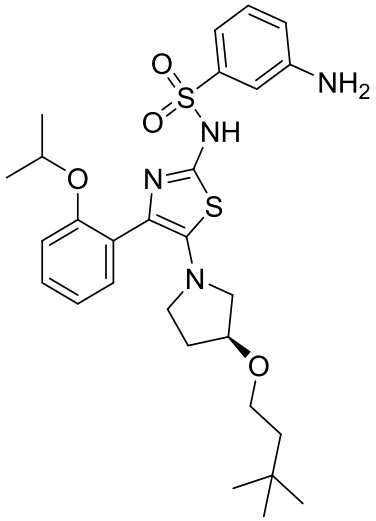
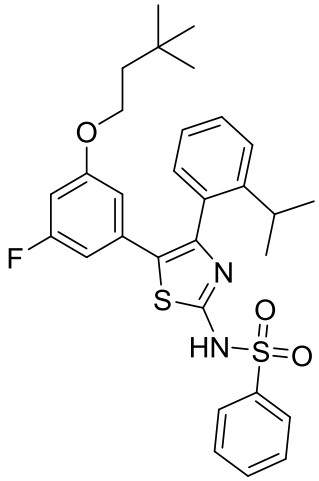
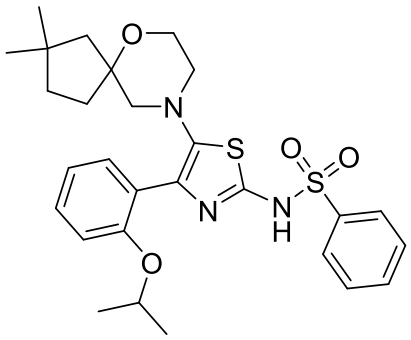
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
480		(2S)-3,3-dimetil-2-[[6-[[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carbonil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]amino]butanoato de metilo
581		1,3-dimetil-N-(4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-sulfonamida
269		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-pirrolidin-1-ilbencenosulfonamida

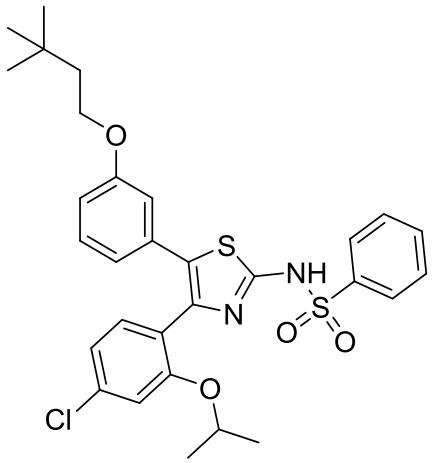
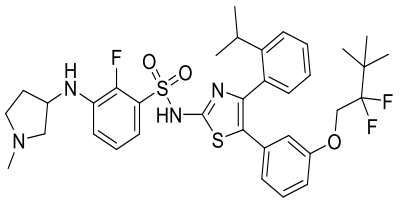
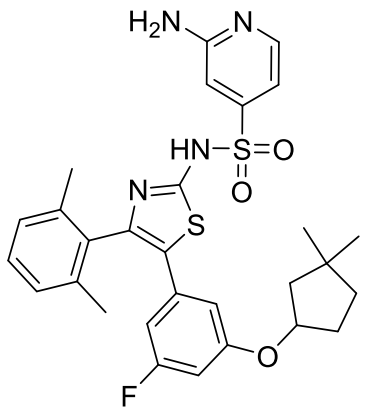
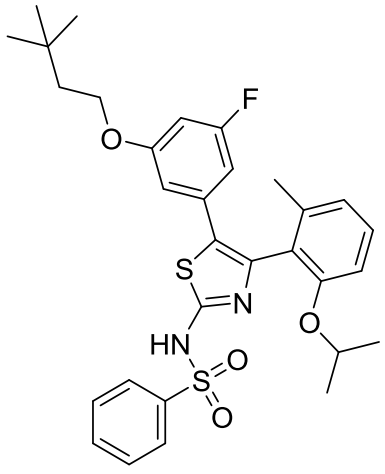
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
66		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
15		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
582		N-(5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometoxi)ciclohexil)tiazol-2-il)-3-(metilsulfonamido)bencenosulfonamida

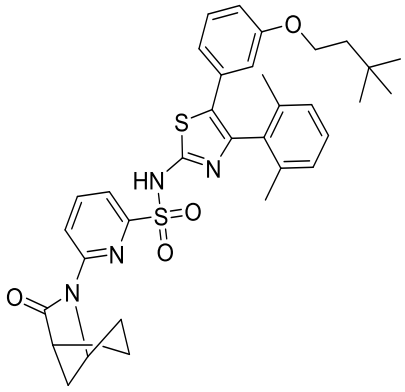
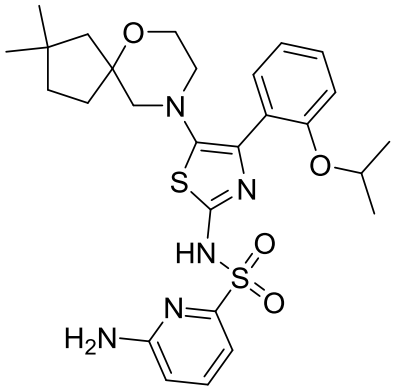
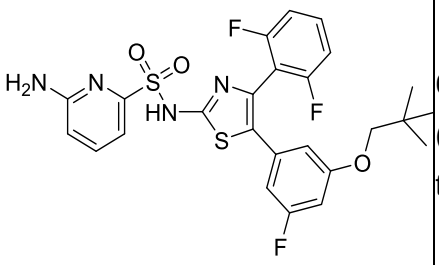
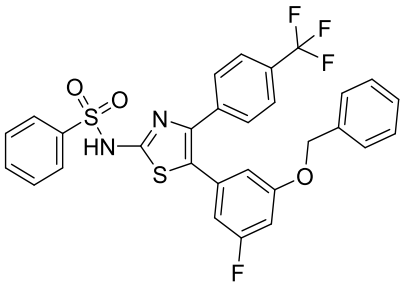
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
445		6-amino-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
297		6-amino-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
583		N-(5-(3-bromo-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida

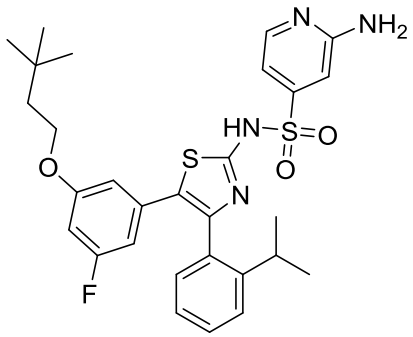
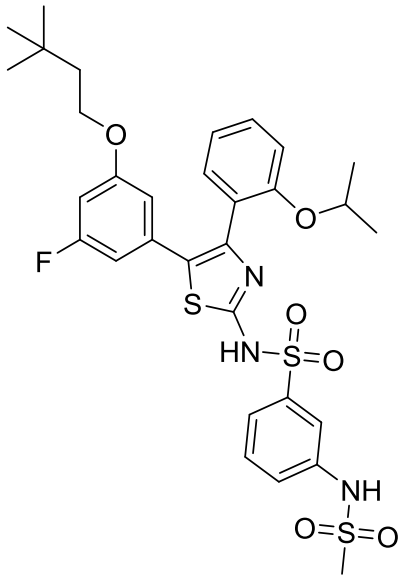
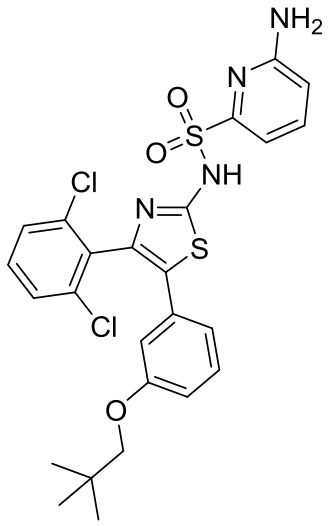
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
106		N-[5-[2-(4,4-dimetilpentil)morfolin-4-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
9		3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
408		3-[[6-[[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]amino]ciclopentano-1-carboxilato de etilo

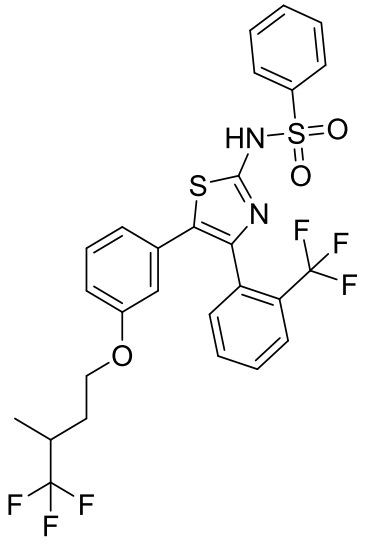
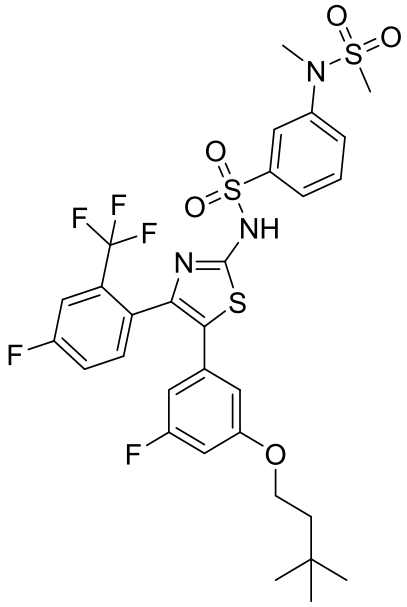
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
171		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(4-fluoro-2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-(metanosulfonamido)piridin-2-sulfonamida
317		6-amino-N-[4-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
113		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

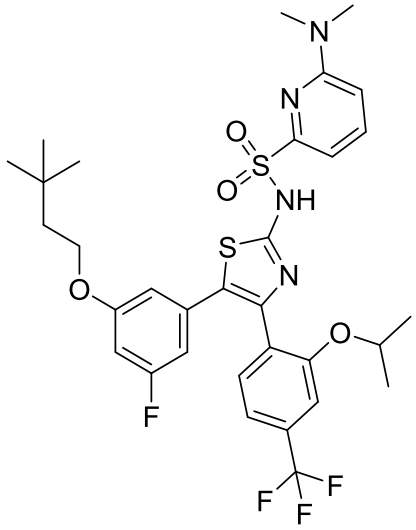
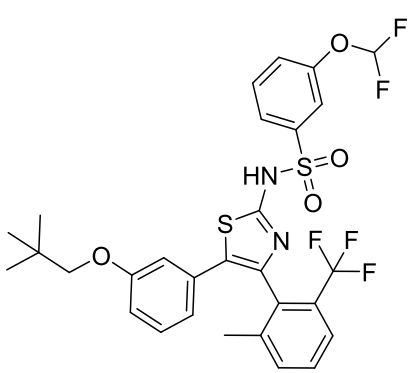
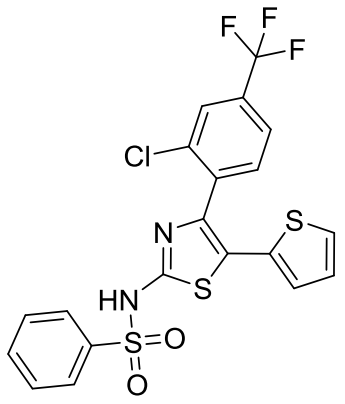
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
375		3-amino-N-[5-[(3S)-3-(3,3-dimetilbutoxi)pirrolidin-1-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
3		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
294		N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

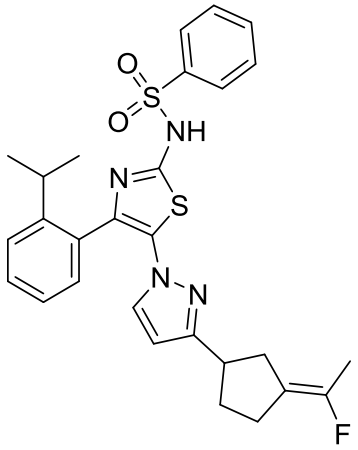
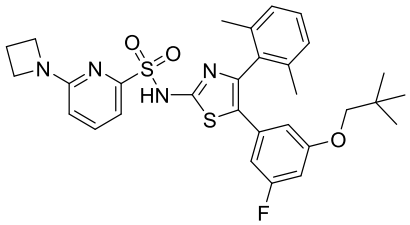
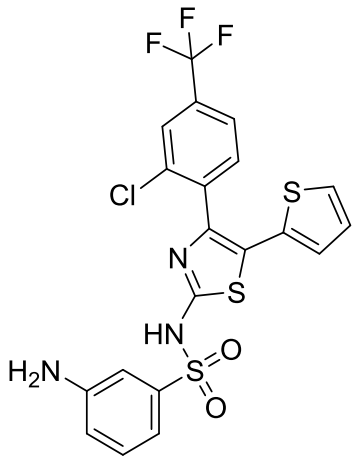
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
359		N-[4-(4-cloro-2-propan-2-iloxifenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
584		N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-2-fluoro-3-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)bencenosulfonamida
244		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxi-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
274		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-metil-6-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

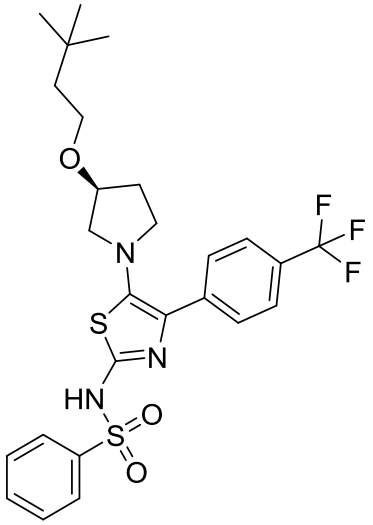
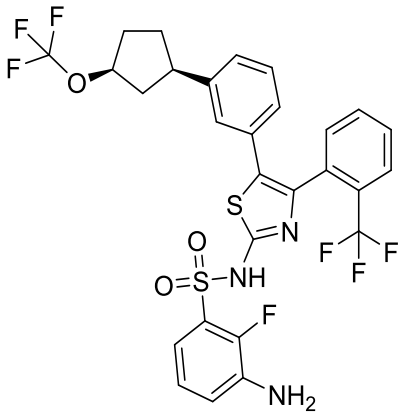
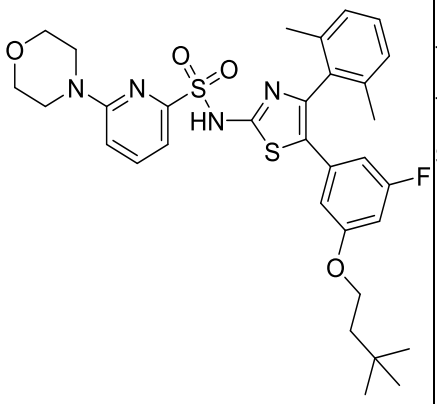
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
434		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-(7-oxo-6-azabiciclo[3.2.1]octan-6-il)piridin-2-sulfonamida
360		6-amino-N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
310		6-amino-N-[4-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
234		N-[5-(3-fluoro-5-fenilmetoxifenil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

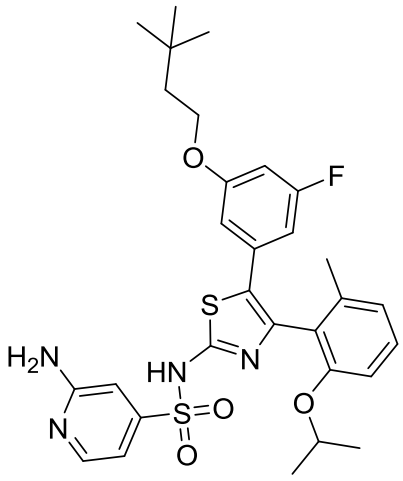
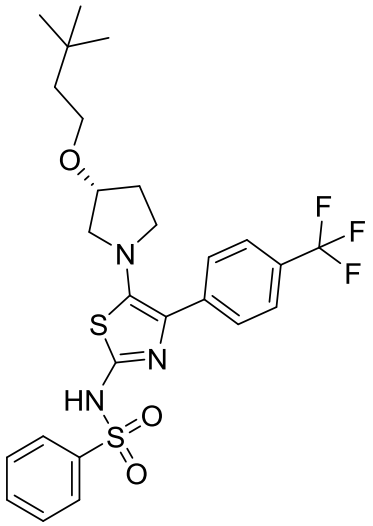
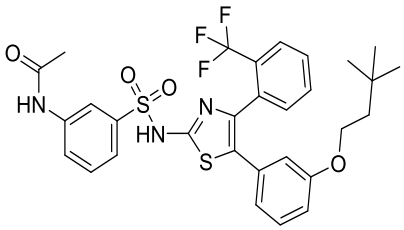
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
33		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
98		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
318		6-amino-N-[4-(2,6-diclorofenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

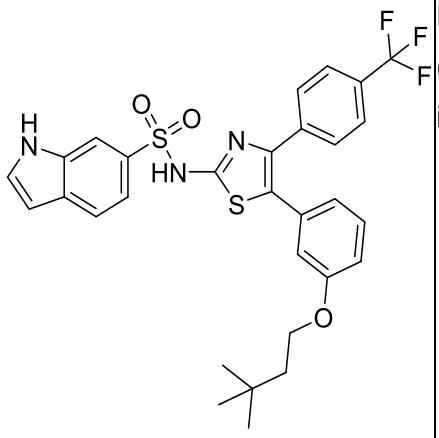
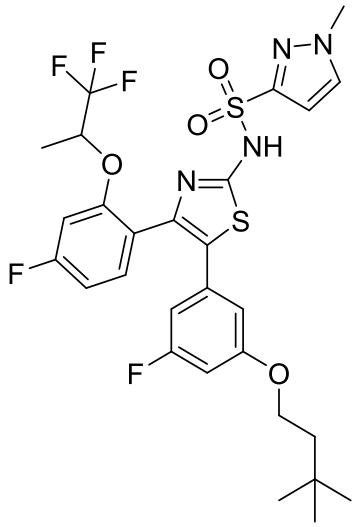
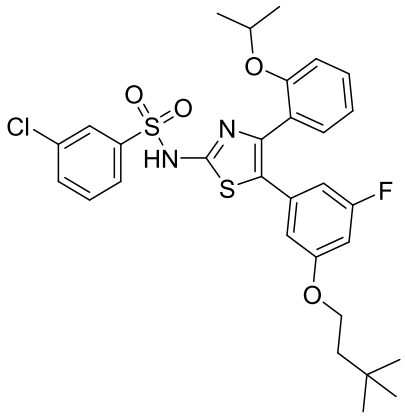
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
405		N-[5-[3-(4,4,4-trifluoro-3-metilbutoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
162		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-[metil(metilsulfonil)amino]bencenosulfonamida

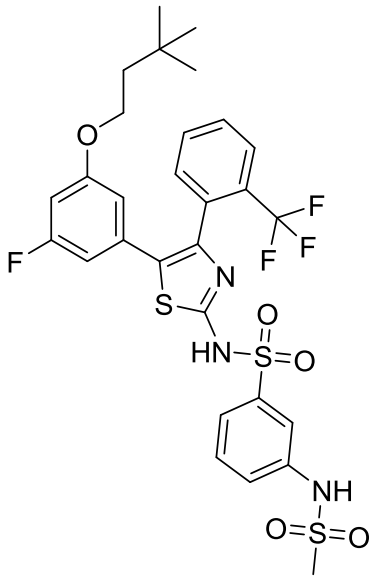
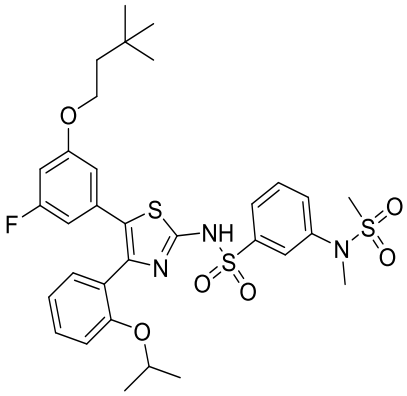
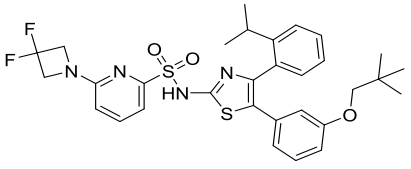
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
184		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-propan-2-iloxi-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
315		3-(difluorometoxi)-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
585		N-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-5-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

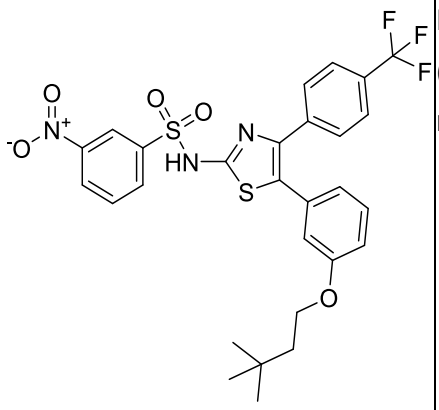
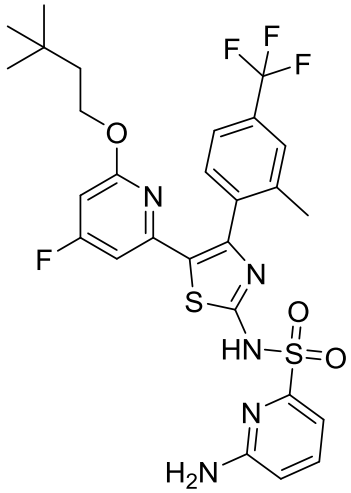
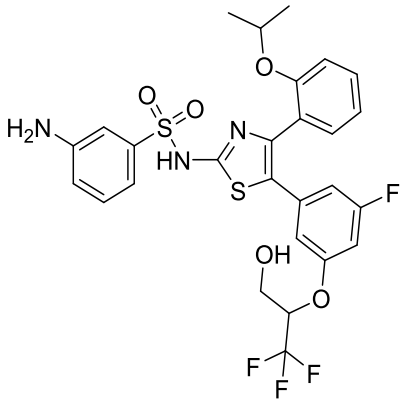
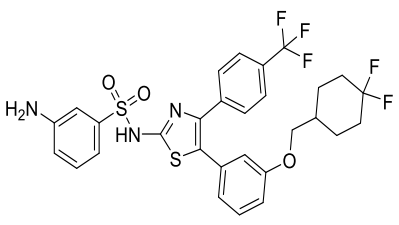
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
506		N-[5-[3-[(3E)-3-(1-fluoroetilideno)ciclopentil]pirazol-1-il]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
285		6-(azetidin-1-il)-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
586		3-amino-N-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-5-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

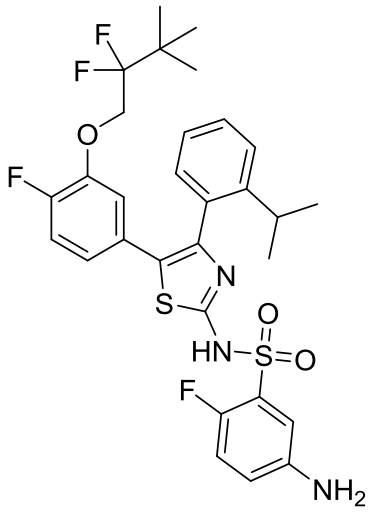
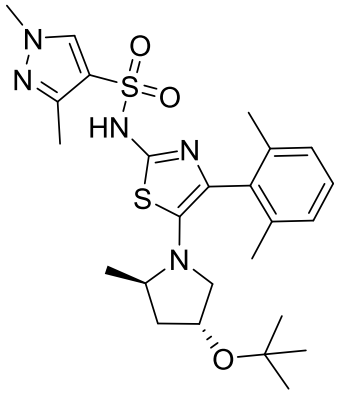
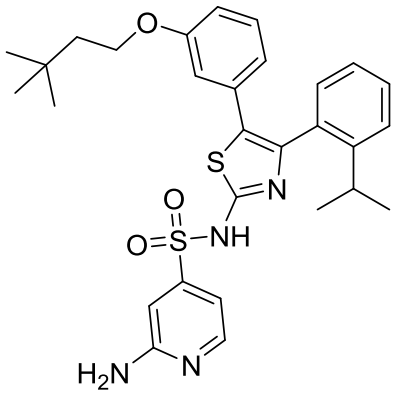
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
69		N-[5-[(3S)-3-(3,3-dimetilbutoxi)pirrolidin-1-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
47A1		3-amino-2-fluoro-N-[5-[3-[(1R, 3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
446		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-morfolin-4-ilpiridin-2-sulfonamida

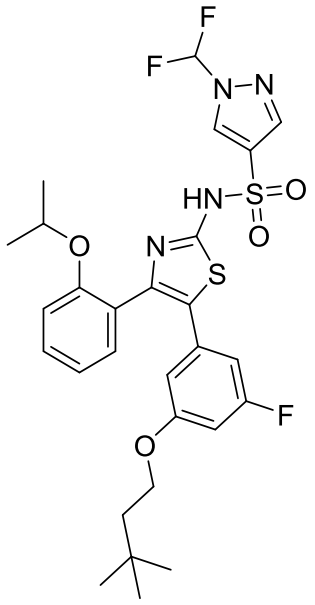
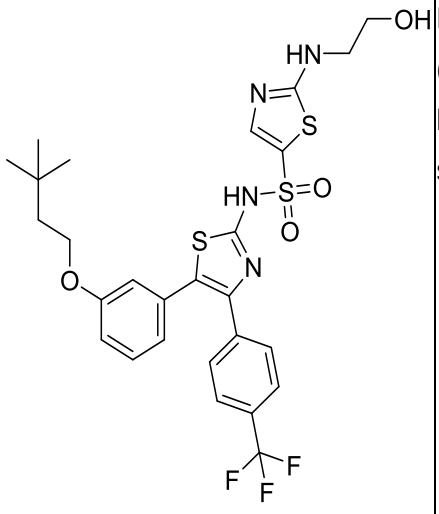
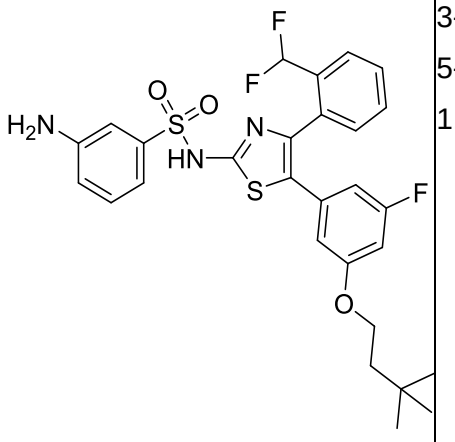
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
34		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-metil-6-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
68		N-[5-[(3R)-3-(3,3-dimetilbutoxi)pirrolidin-1-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
159		N-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]acetamida

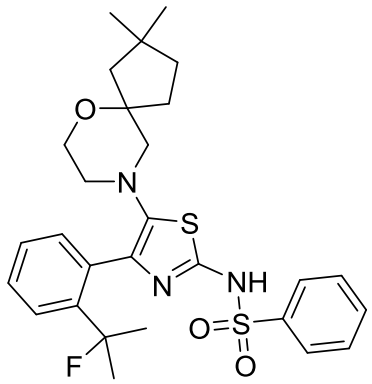
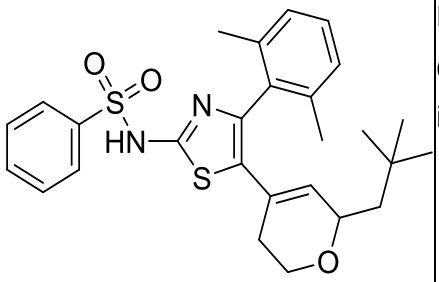
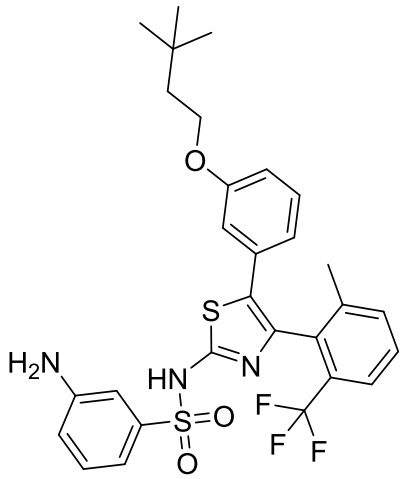
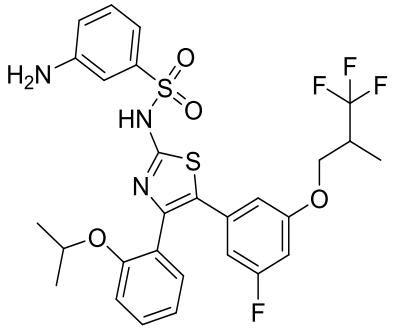
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
147		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-1H-indol-6-sulfonamida
5		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida
587		3-cloro-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropoxifenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

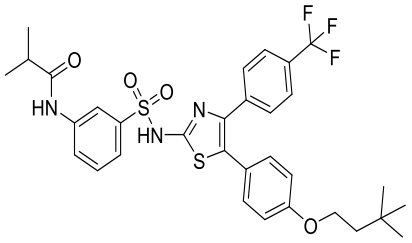
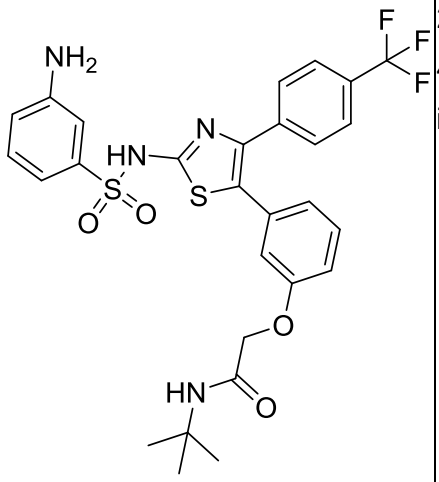
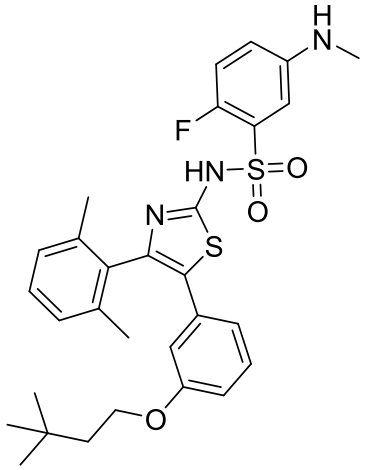
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
123		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
137		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[metil(metilsulfonil)amino]bencenosulfonamida
487		6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

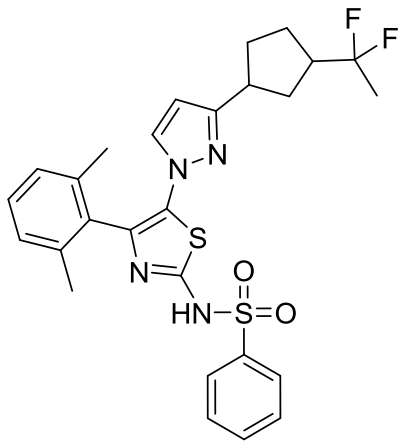
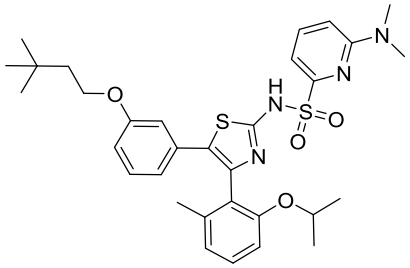
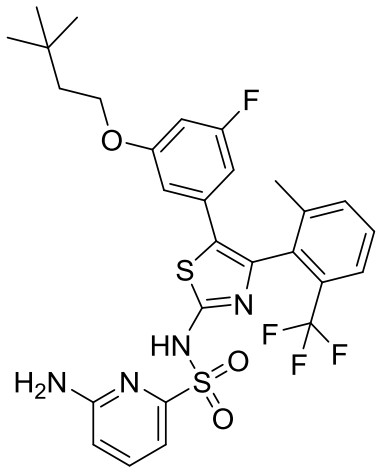
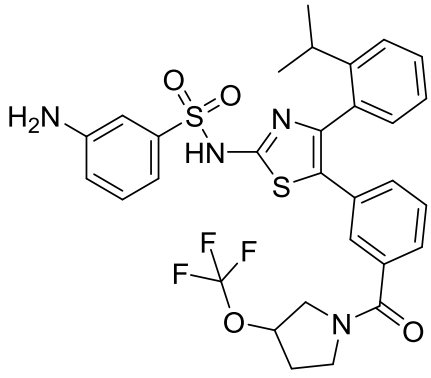
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
588		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida
188		6-amino-N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)-4-fluoropiridin-2-il]-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
143		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)oxifenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
114		3-amino-N-[5-[3-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

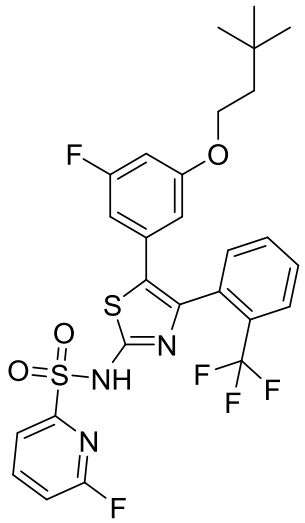
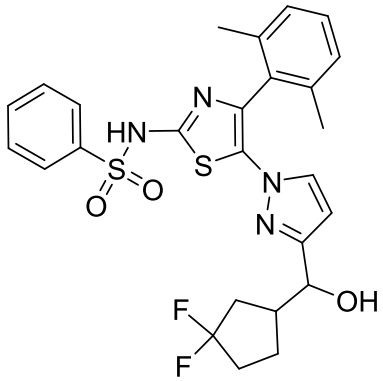
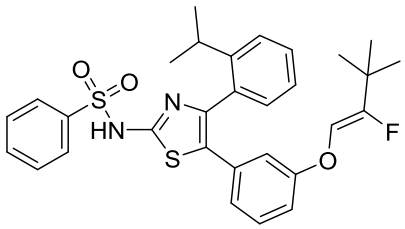
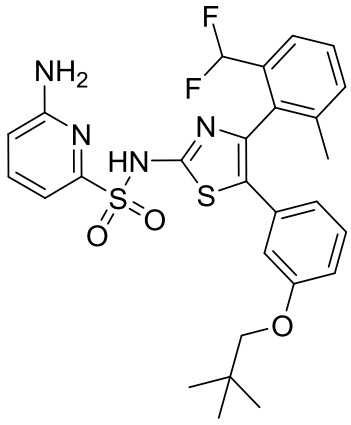
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
26		5-amino-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida
495		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[(2R,4R)-2-metil-4-[(2-metilpropan-2-il)oxi]pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-2-il]-1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida
362		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida

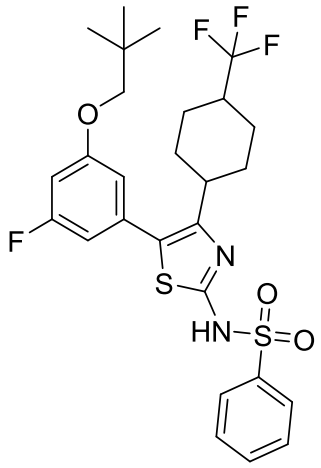
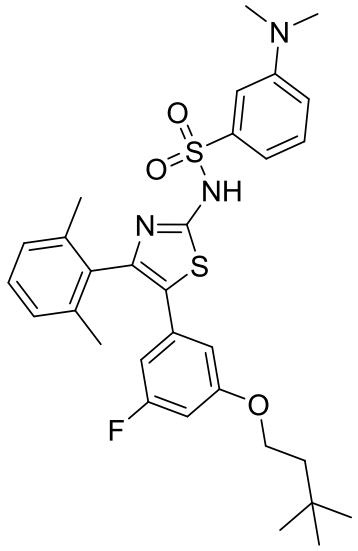
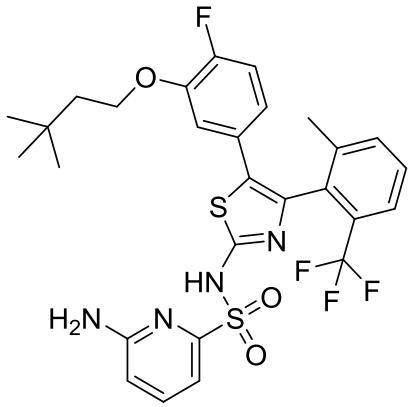
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
151		1-(difluorometil)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida
589		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-2-((2-hidroxietil)amino)tiazol-5-sulfonamida
166		3-amino-N-[4-[2-(difluorometil)fenil]-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

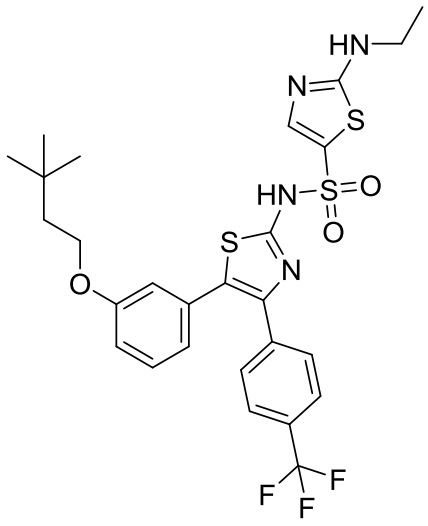
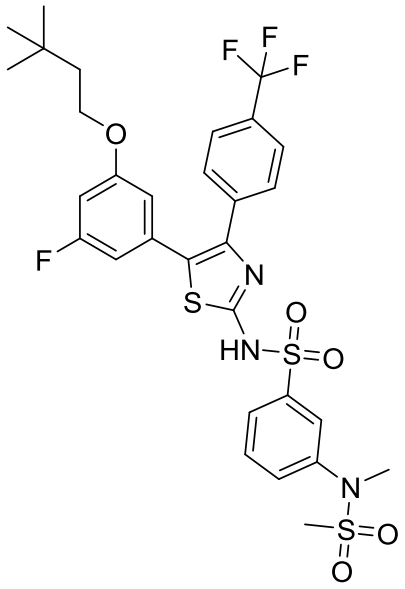
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
397		N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-[2-(2-fluoropropan-2-il)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
370		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[6-(2,2-dimetilpropil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
14		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
177		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

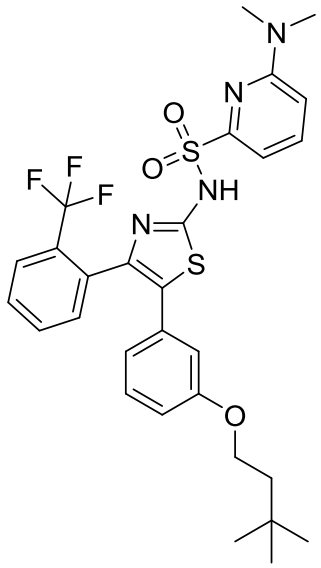
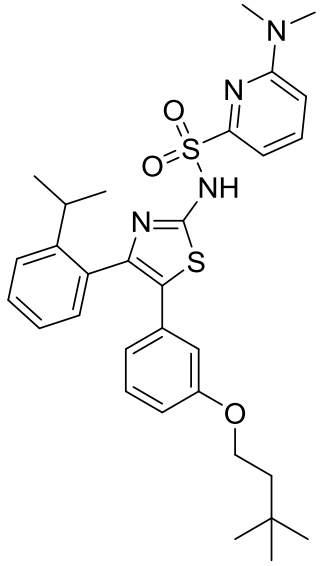
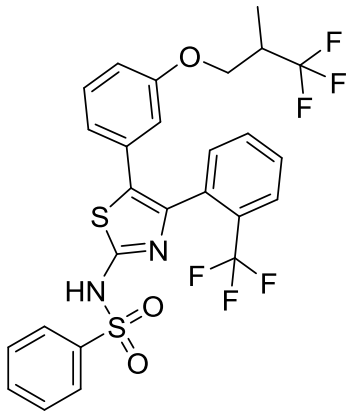
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
590		N-(3-(N-(5-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)sulfamoil)fenil)isobutiramida
591		2-(3-(2-((3-aminofenil)sulfonamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-5-il)fenoxi)-N-(tert-butil)acetamida
344		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluoro-5-(metilamino)bencenosulfonamida

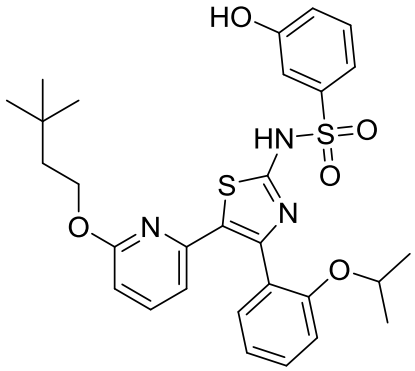
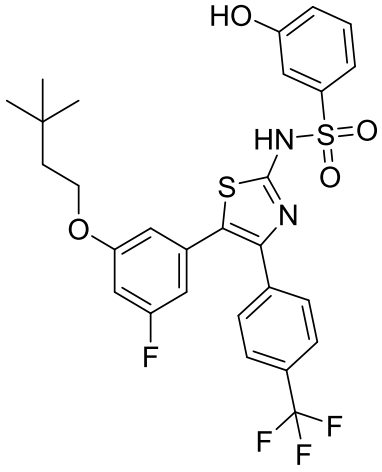
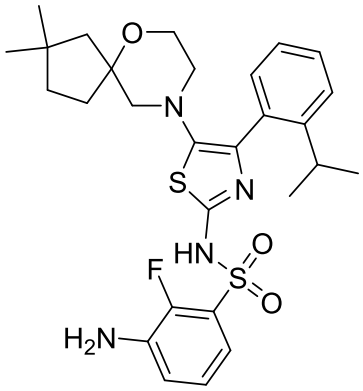
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
499		N-[5-[3-[3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil]pirazol-1-il]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
329		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-metil-6-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
312		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
473		3-amino-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carbonil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

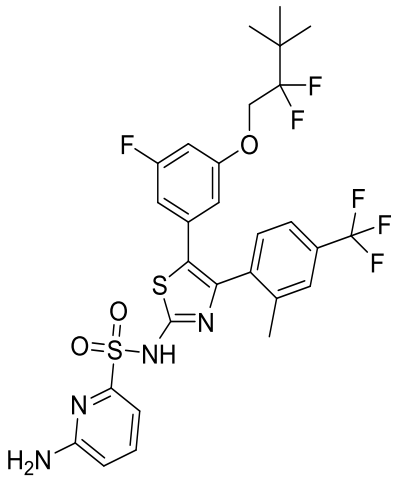
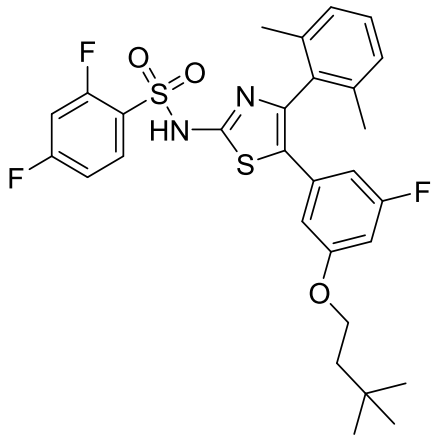
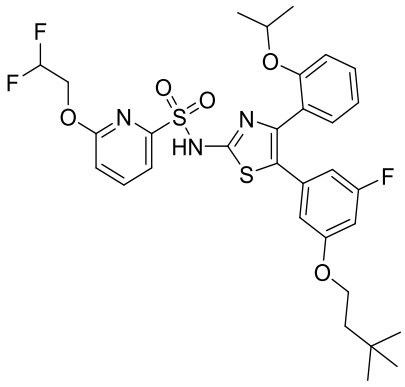
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
165		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-fluoropiridin-2-sulfonamida
453		N-[5-[3-[(3,3-difluorociclopentil)-hidroximetil]pirazol-1-il]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
372		N-[5-[3-(2-fluoro-3,3-dimetilbut-1-enoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
356		6-amino-N-[4-[2-(difluorometil)-6-metilfenil]-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

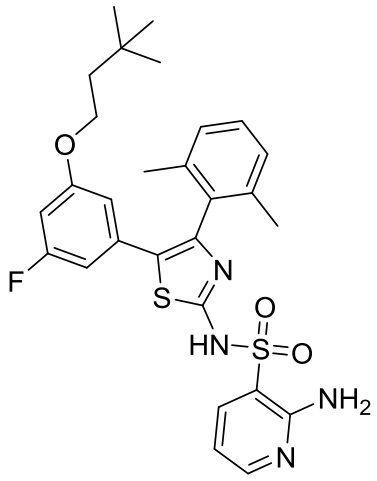
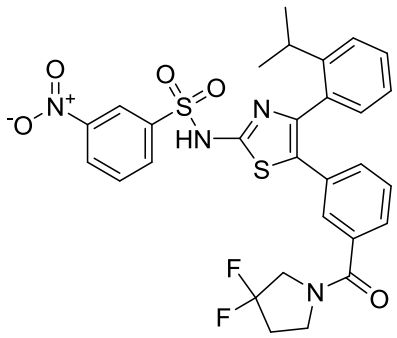
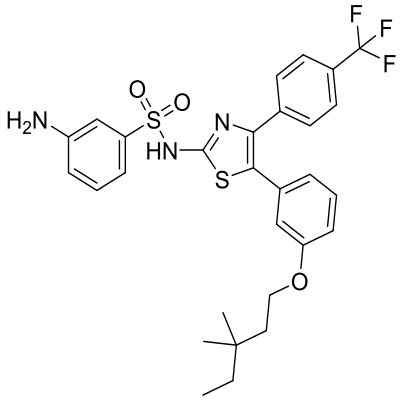
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
592		N-(5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
227		3-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
369		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

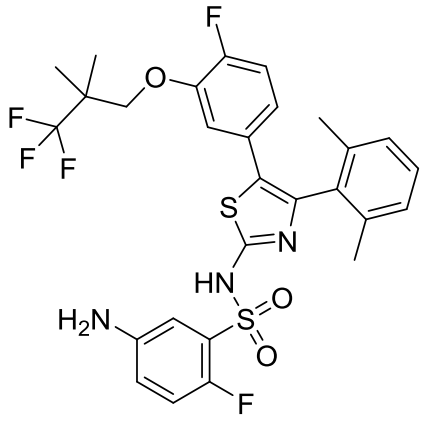
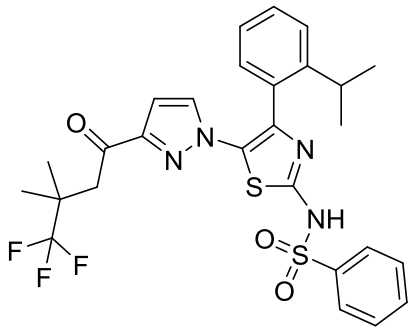
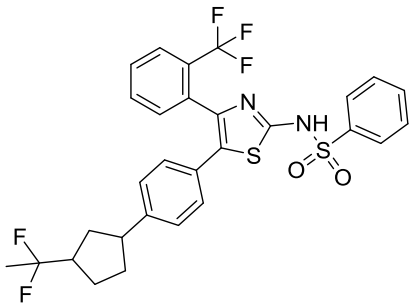
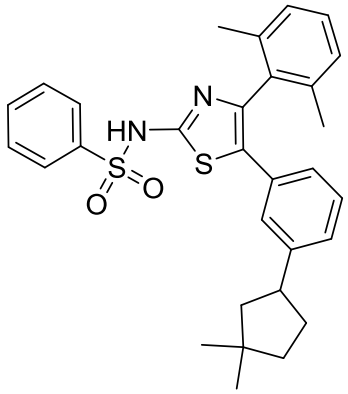
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
593		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-2-(etilamino)tiazol-5-sulfonamida
594		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-(N-metilmetilsulfonamido)bencenosulfonamida

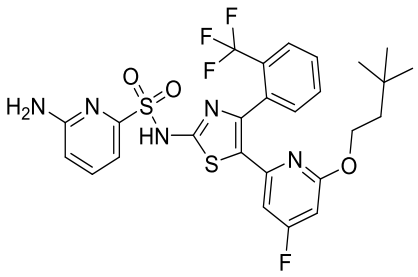
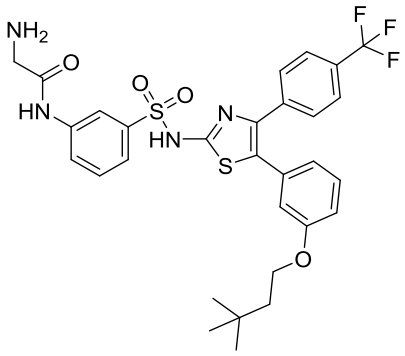
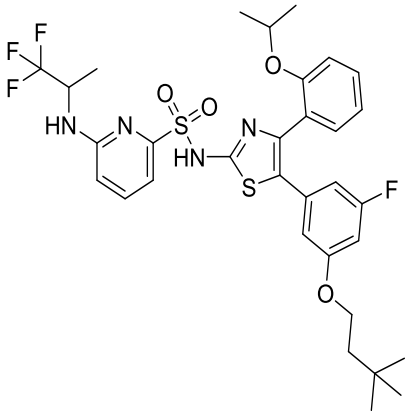
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
326		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
330		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
412		N-[4-[2-(trifluorometil)fenil]-5-[3-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

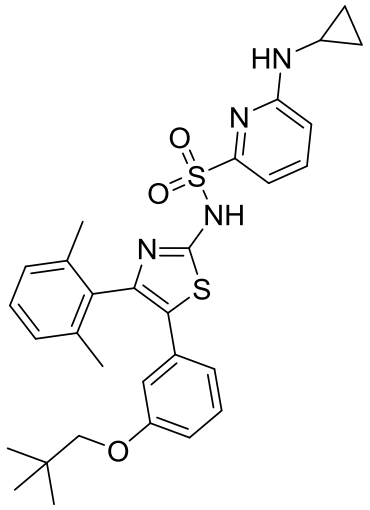
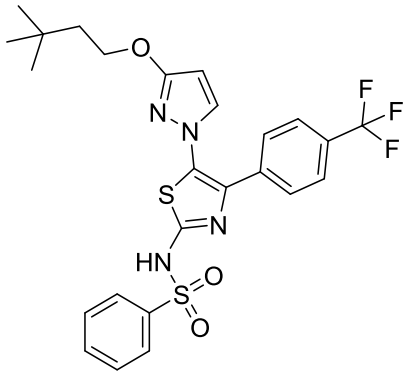
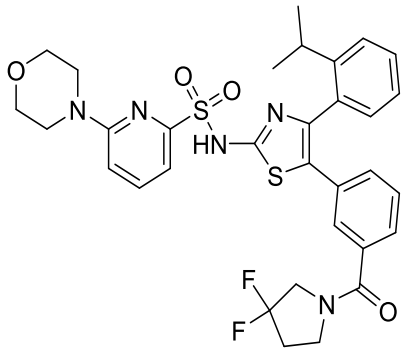
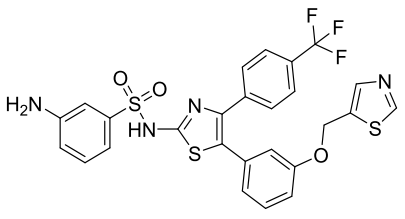
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
121		N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)piridin-2-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-hidroxibencenosulfonamida
95		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-hidroxibencenosulfonamida
39		3-amino-N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida

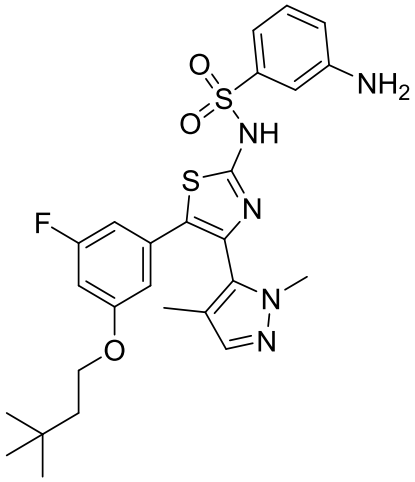
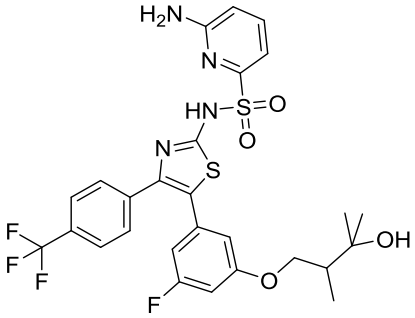
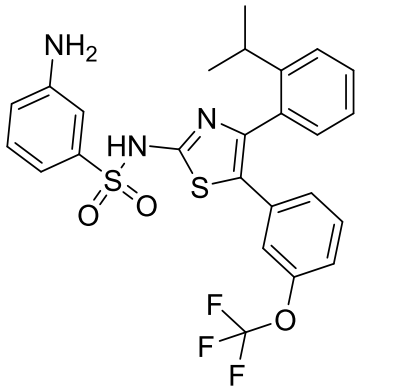
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
235		6-amino-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
406		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,4-difluorobencenosulfonamida
324		6-(2,2-difluoroetoxi)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

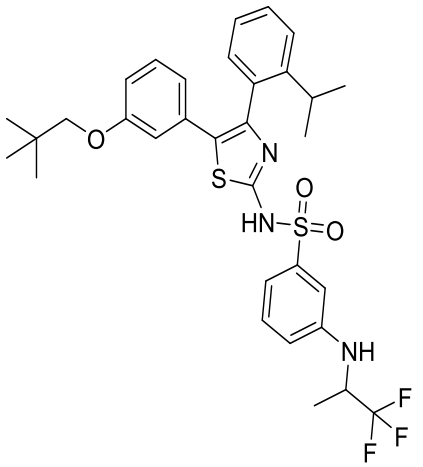
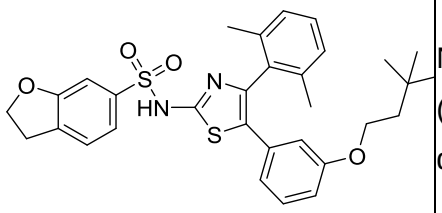
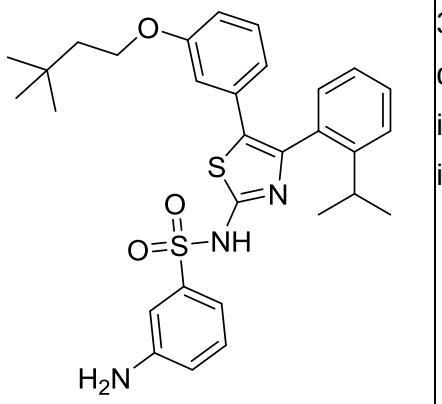
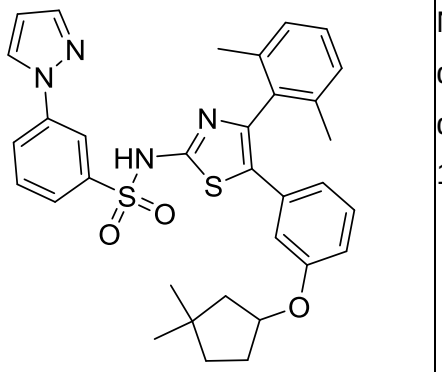
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
35		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-3-sulfonamida
464		N-[5-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-nitrobencenosulfonamida
175		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilpentoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

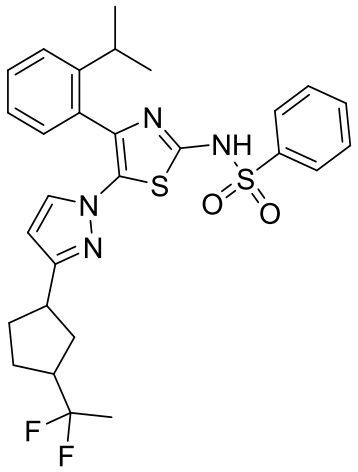
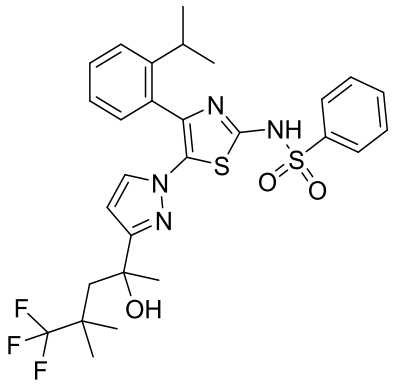
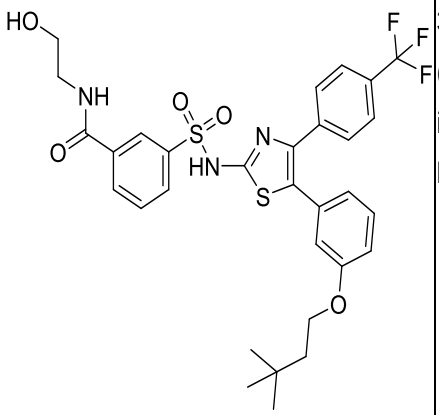
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
12		5-amino-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[4-fluoro-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida
476		N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoil)pirazol-1-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
455		N-[5-[4-[3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
422		N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

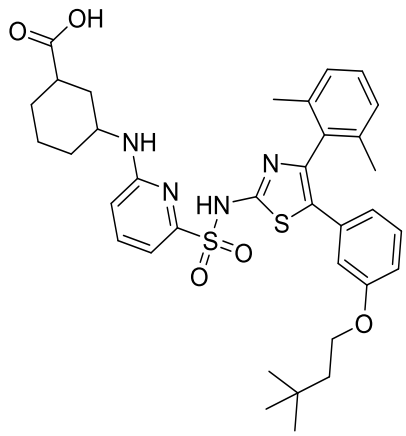
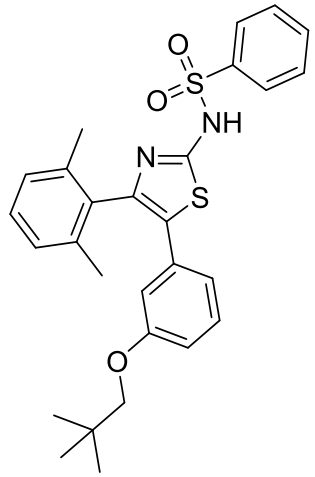
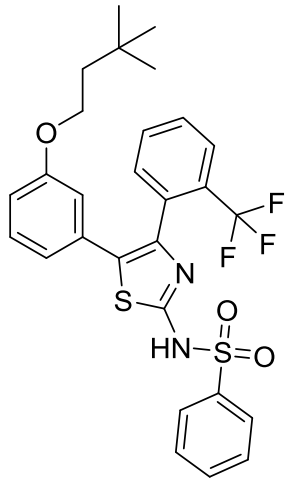
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
176		6-amino-N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)-4-fluoropiridin-2-il]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
596		2-amino-N-(3-(N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida
417		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)piridin-2-sulfonamida

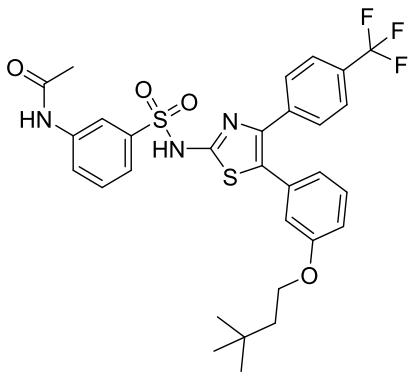
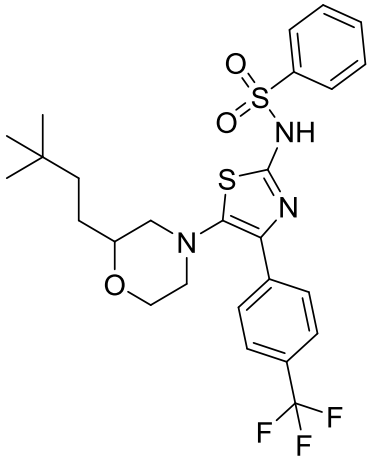
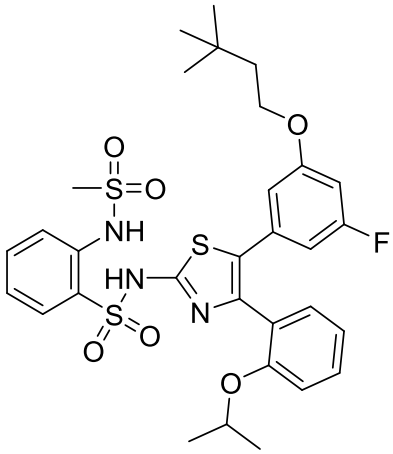
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
300		6-(ciclopropilamino)-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
77		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)pirazol-1-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
478		N-[5-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-morfolin-4-ilpiridin-2-sulfonamida
597		3-amino-N-(5-(3-(tiazol-5-ilmetoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

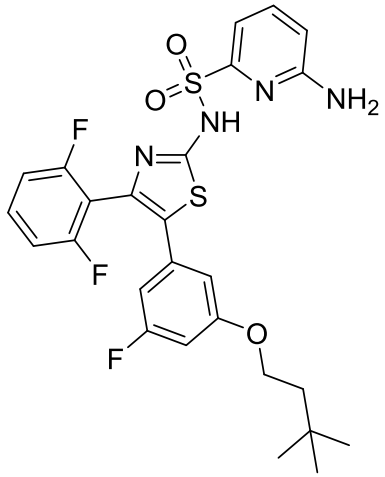
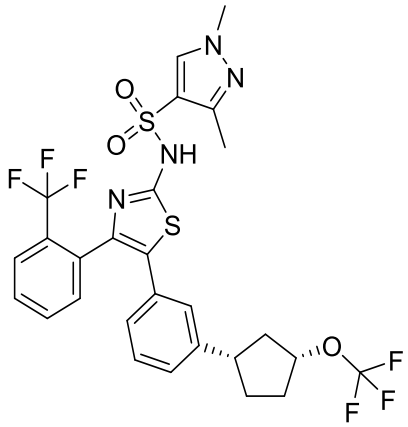
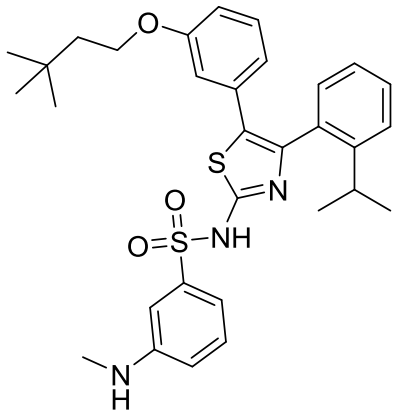
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
598		3-amino-N-(4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
210		6-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3-hidroxi-2,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
492		3-amino-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

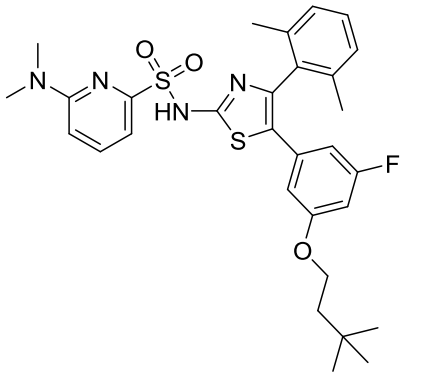
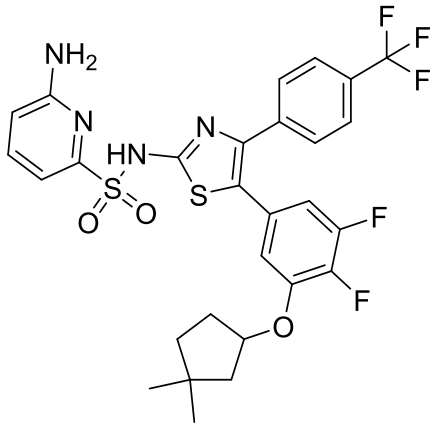
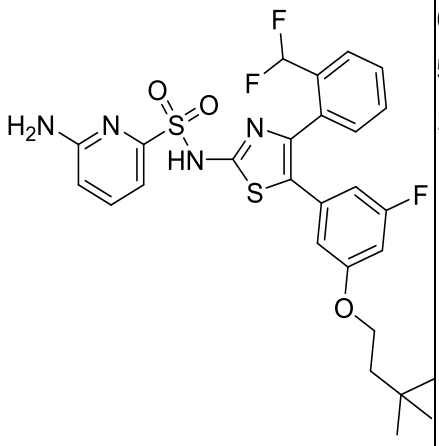
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
376		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)bencenosulfonamida
335		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-sulfonamida
18		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
28		N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxifenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-pirazol-1-ilbencenosulfonamida

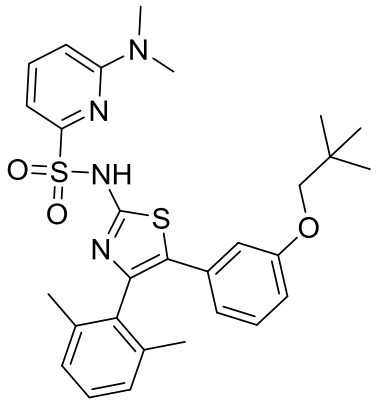
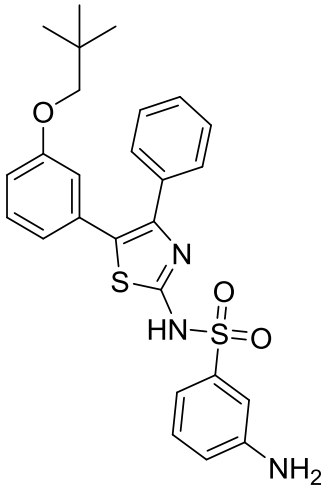
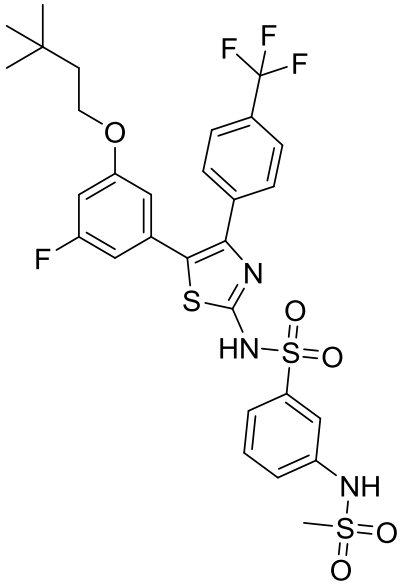
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
498		N-[5-[3-[3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil]pirazol-1-il]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
489		N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(5,5,5-trifluoro-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-2-il)pirazol-1-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
599		3-(N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)sulfamoil)-N-(2-hidroxietil)benzamida

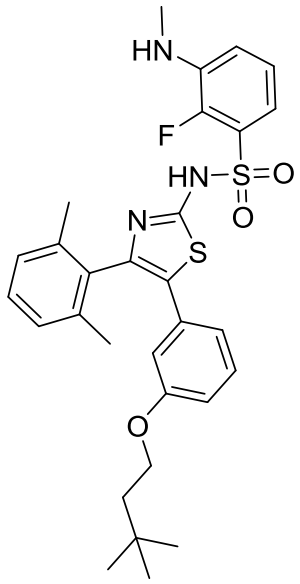
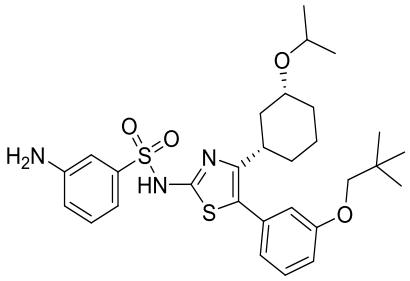
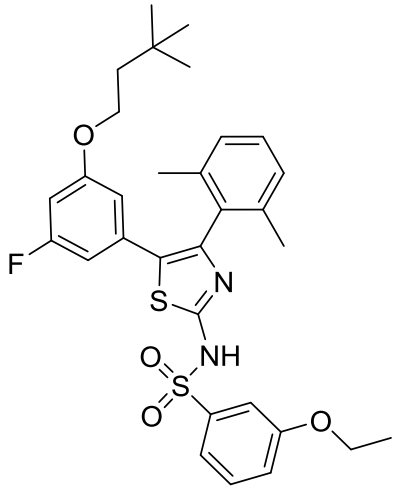
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
436		Ácido 3-[[6-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]amino]ciclohexano-1-carboxílico
284		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
254		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

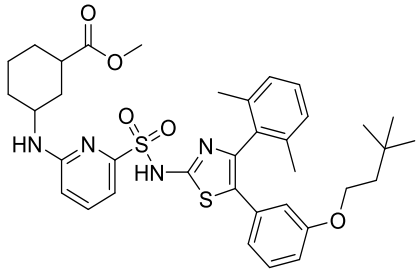
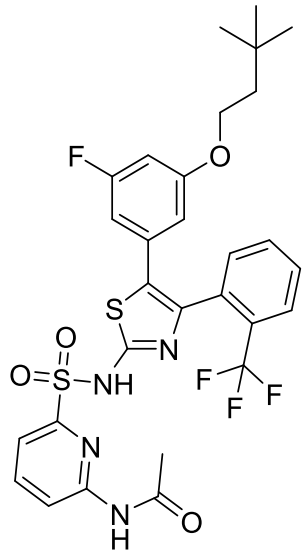
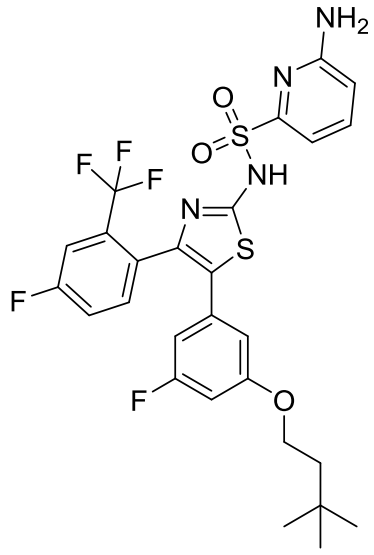
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
600		N-(3-(N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida
373		N-[5-[2-(3,3-dimetilbutil)morfolin-4-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
127		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida

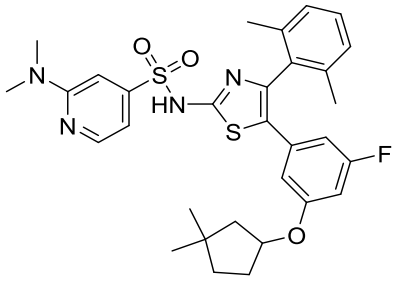
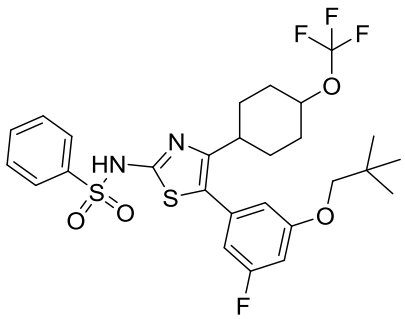
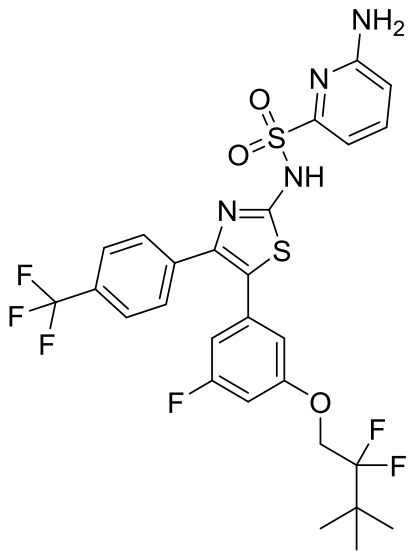
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
337		6-amino-N-[4-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
45B1		1,3-dimetil-N-[5-[3-[(1S, 3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida
21		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metilamino)bencenosulfonamida

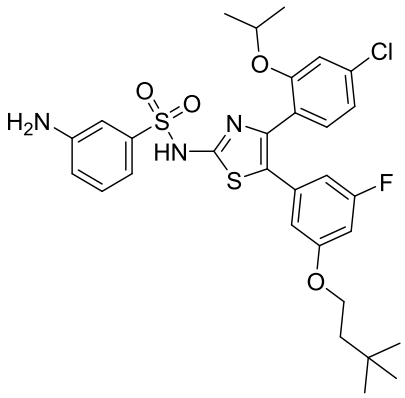
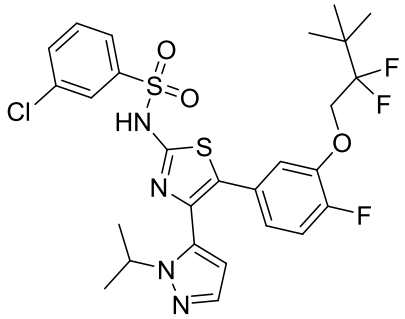
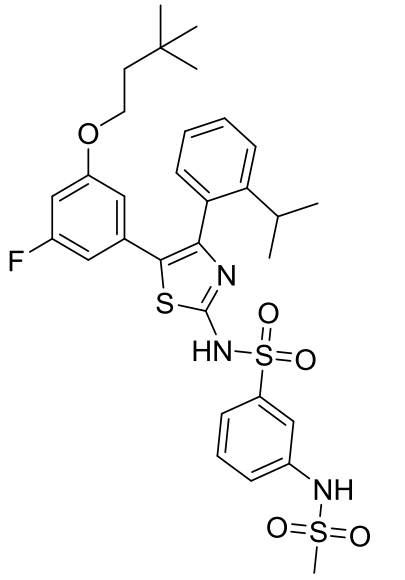
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
240		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
232		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxi-4,5-difluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
181		6-amino-N-[4-[2-(difluorometil)fenil]-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

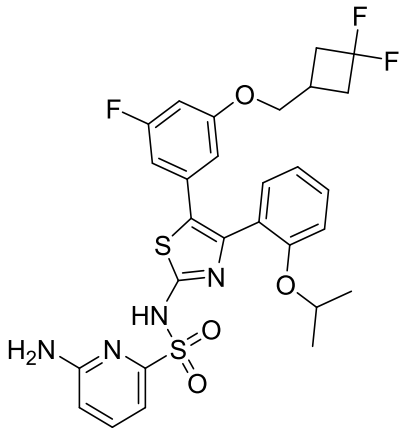
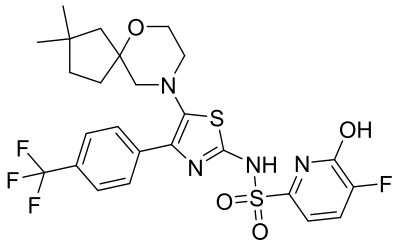
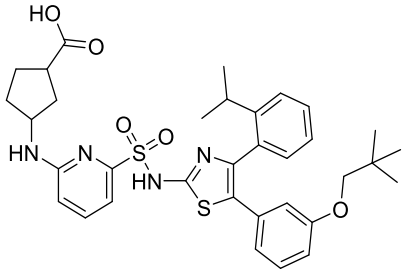
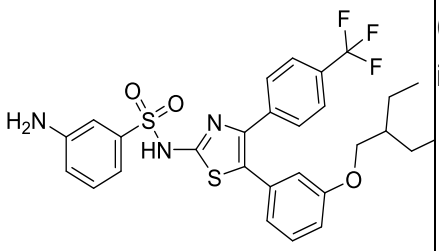
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
601		6-(dimetilamino)-N-(4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)piridin-2-sulfonamida
602		3-amino-N-(5-(3-(neopentiloxi)fenil)-4-feniltiazol-2-il)bencenosulfonamida
140		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida

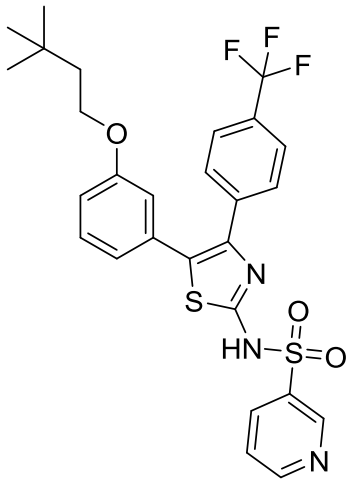
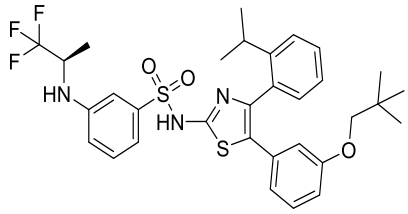
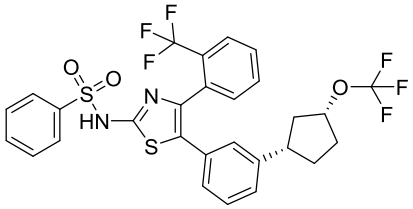
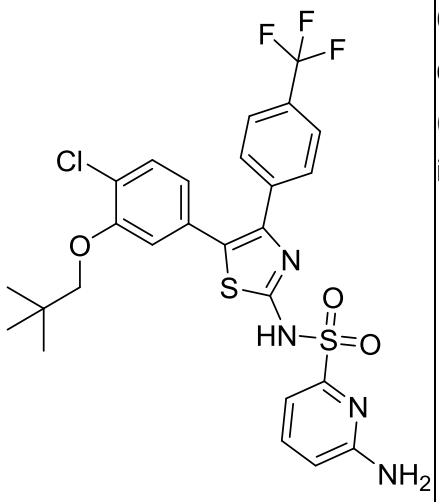
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
350		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluoro-3-(metilamino)bencenosulfonamida
603		3-amino-N-(4-((1S,3R)-3-isopropoxiciclohexil)-5-(3-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
260		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-etoxibencenosulfonamida

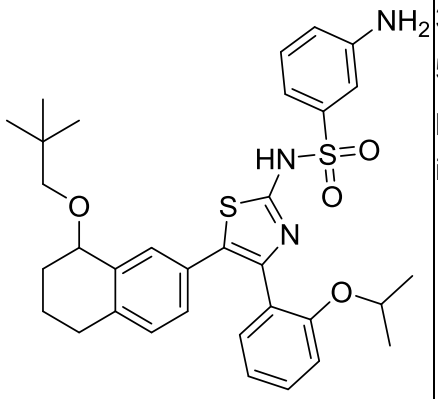
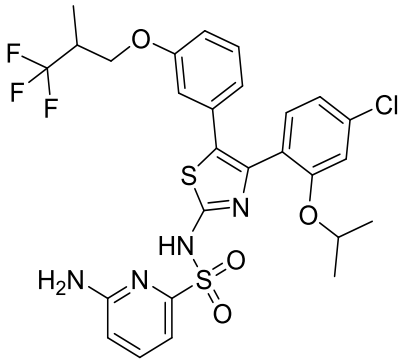
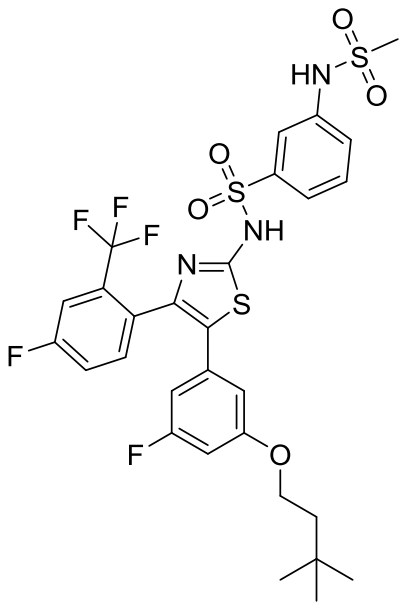
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
435		3-[[6-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]amino]ciclohexano-1-carboxilato de metilo
168		N-[6-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]acetamida
170		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

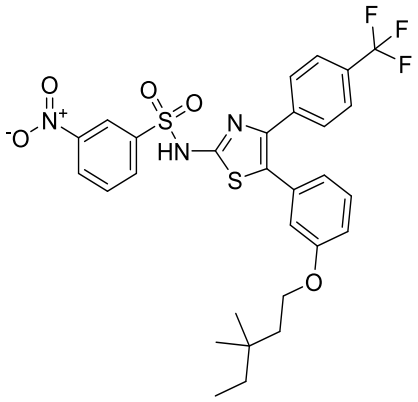
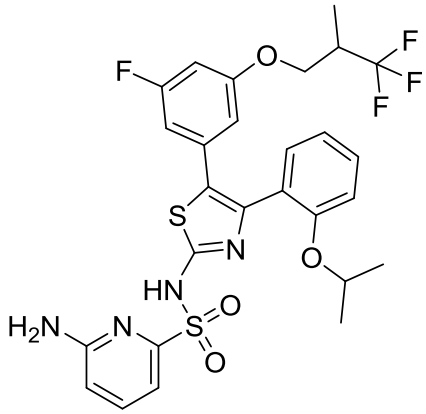
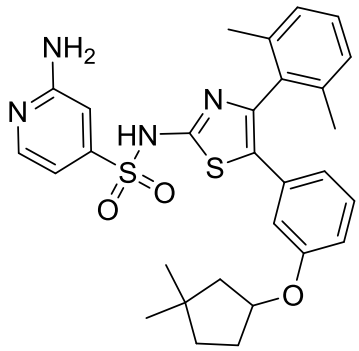
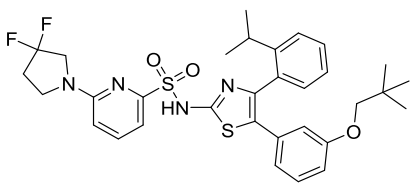
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
247		2-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxi-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
604		N-(5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometoxi)ciclohexil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
216		6-amino-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

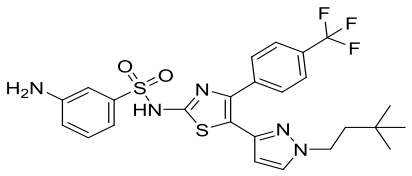
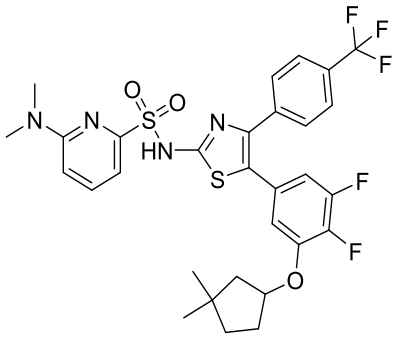
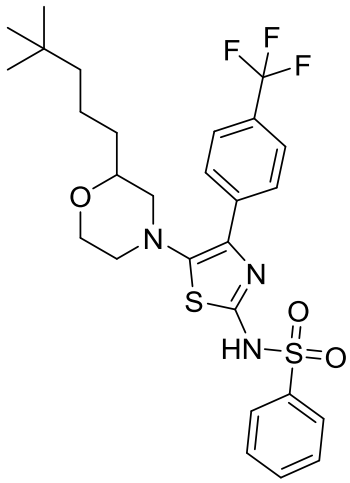
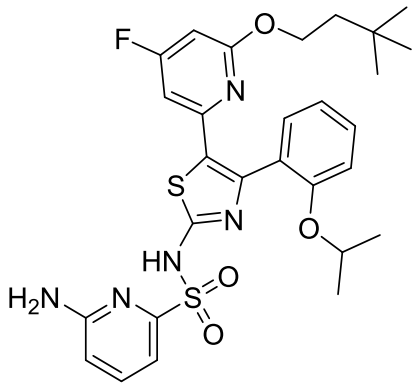
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
286		3-amino-N-[4-(4-cloro-2-propan-2-iloxifenil)-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
605		3-cloro-N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
141		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida

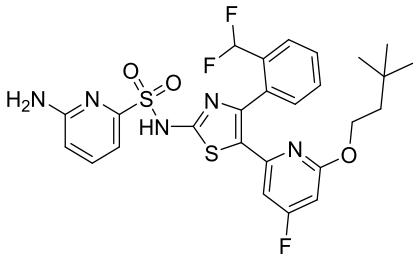
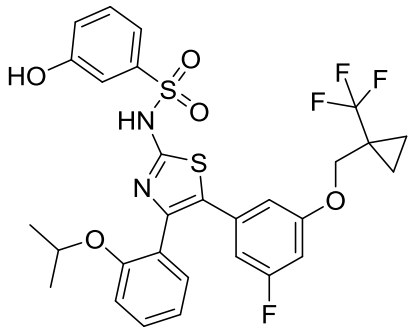
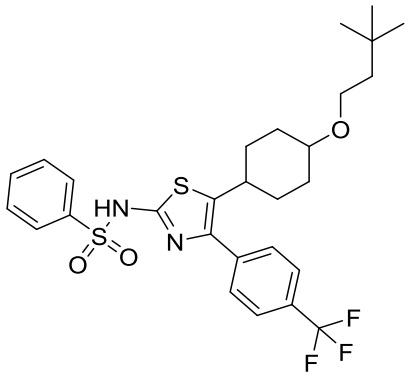
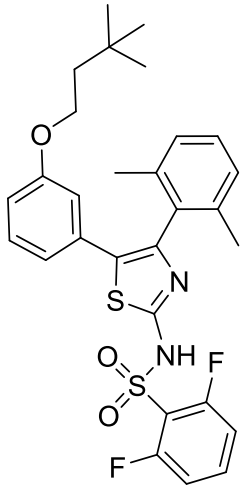
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
606		6-amino-N-(5-(3-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropoxifenil)tiazol-2-il)piridin-2-sulfonamida
393		N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-5-fluoro-6-hidroxipiridin-2-sulfonamida
409		Ácido 3-[[6-[[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]amino]ciclopentano-1-carboxílico
607		3-amino-N-(5-(3-(2-etilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

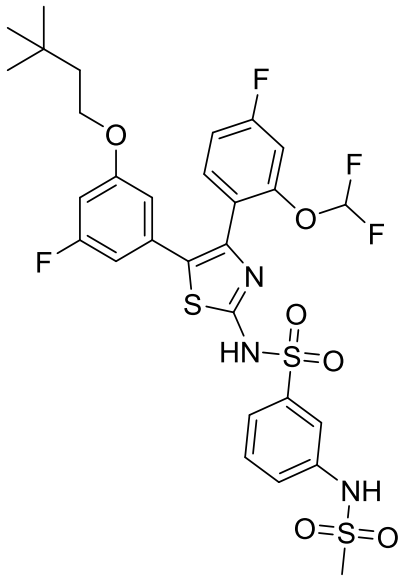
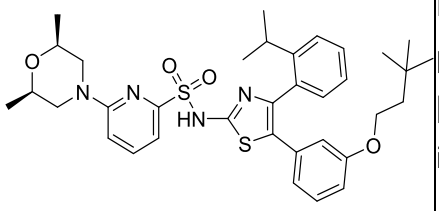
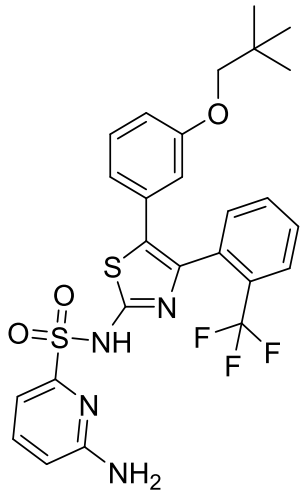
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
78		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-3-sulfonamida
429		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]amino]bencenosulfonamida
44A1		N-[5-[3-[(1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
157		6-amino-N-[5-[4-cloro-3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

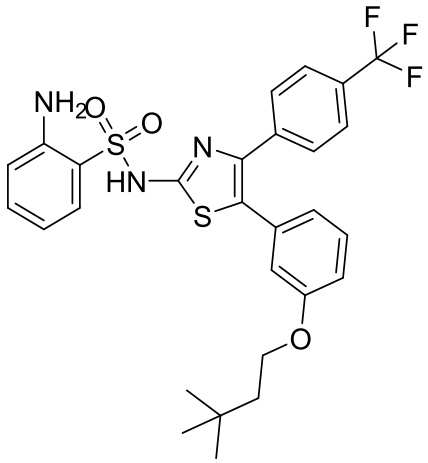
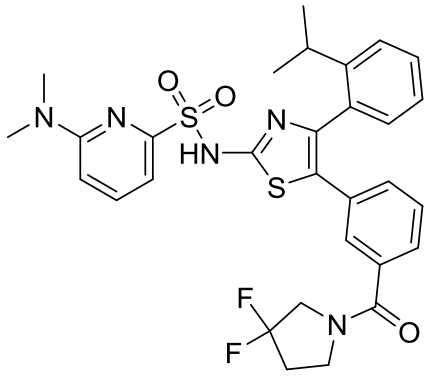
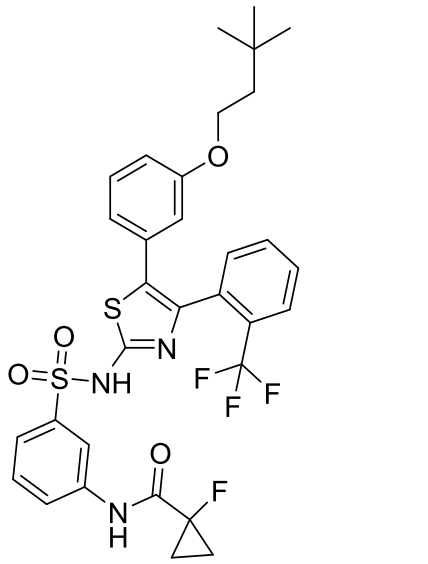
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
109		3-amino-N-[5-[8-(2,2-dimetilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
392		6-amino-N-[4-(4-cloro-2-propan-2-iloxifenil)-5-[3-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
153		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida

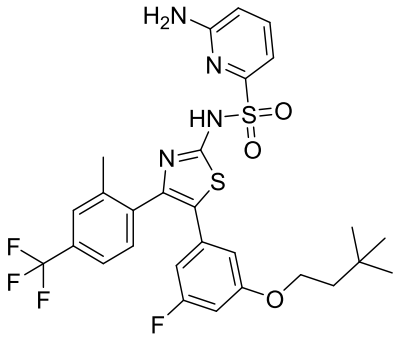
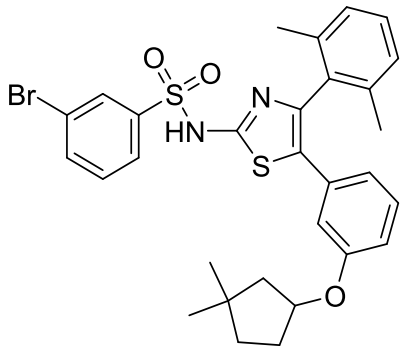
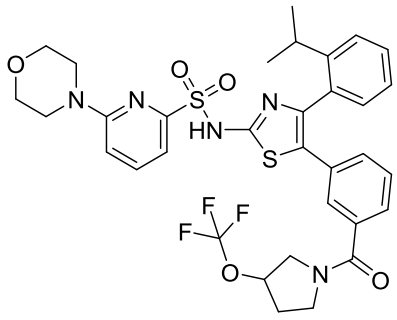
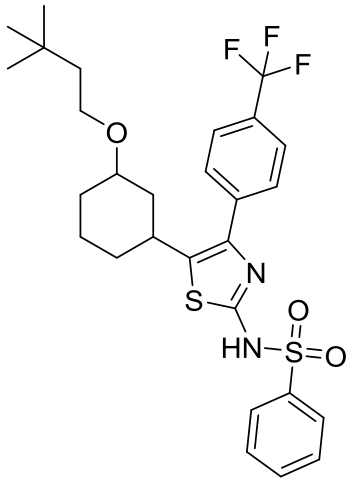
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
608		N-(5-(3-((3,3-dimetilpentil)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida
195		6-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
366		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxifenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
486		6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

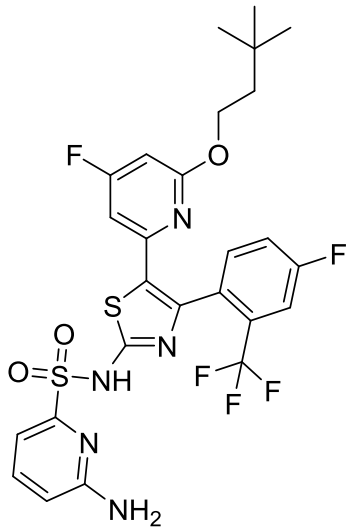
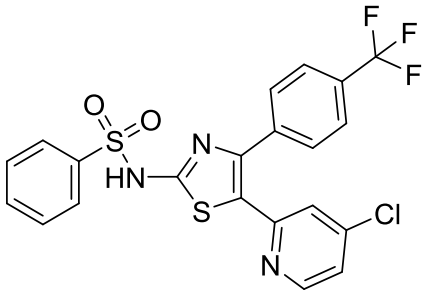
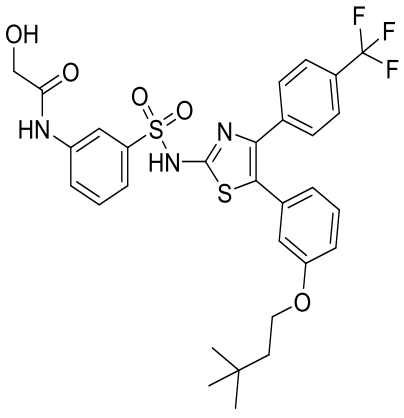
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
90		3-amino-N-[5-[1-(3,3-dimetilbutil)pirazol-3-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
223		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxi-4,5-difluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
86		N-[5-[2-(4,4-dimetilpentil)morfolin-4-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
208		6-amino-N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)-4-fluoropiridin-2-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

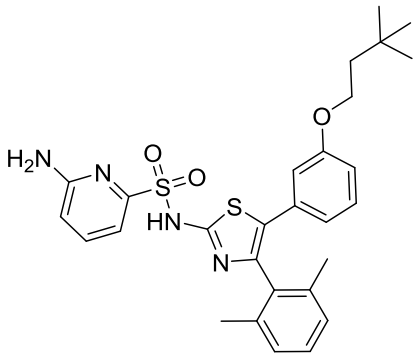
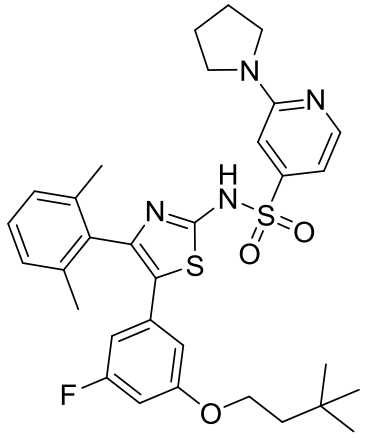
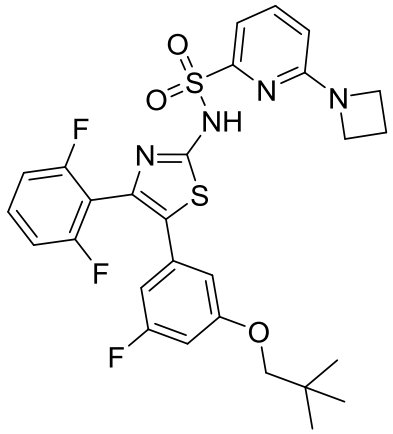
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
197		6-amino-N-[4-[2-(difluorometil)fenil]-5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)-4-fluoropiridin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
130		N-[5-[3-fluoro-5-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]fenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-hidroxibencenosulfonamida
609		N-(5-(4-(3,3-dimetilbutoxi)ciclohexil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
345		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,6-difluorobencenosulfonamida

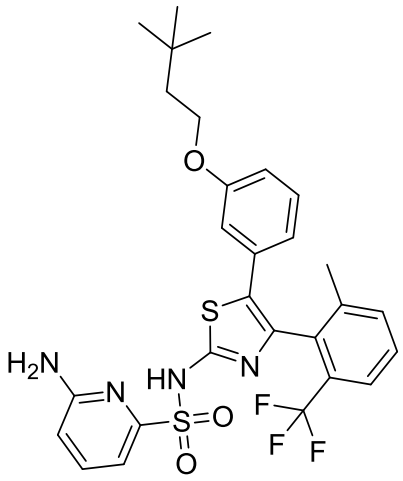
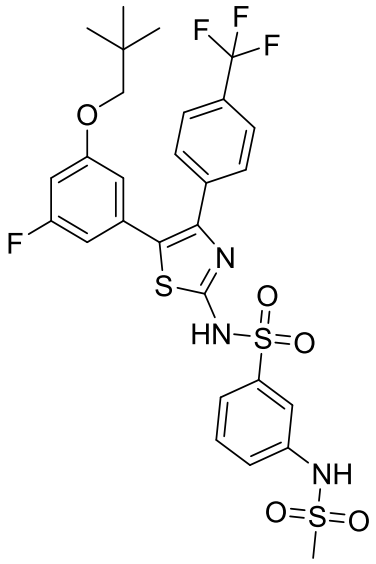
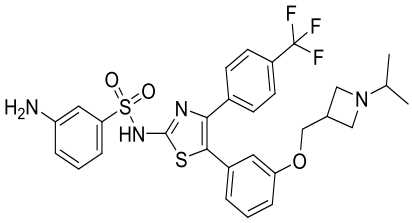
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
150		N-[4-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
466		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridin-2-sulfonamida
273		6-amino-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

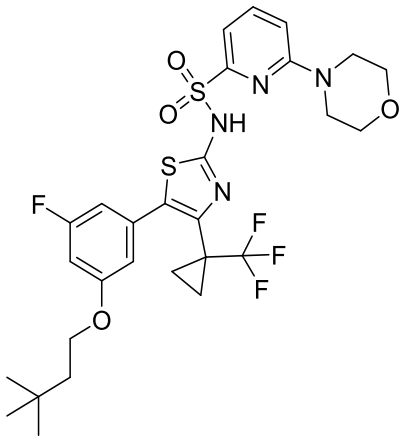
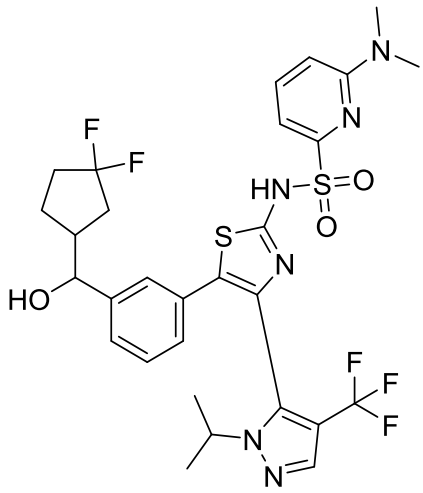
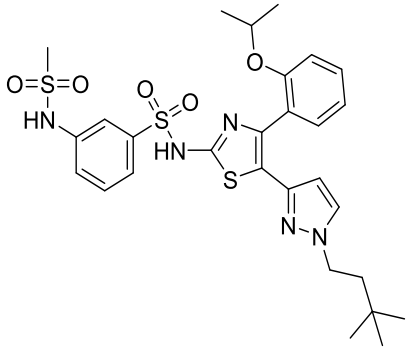
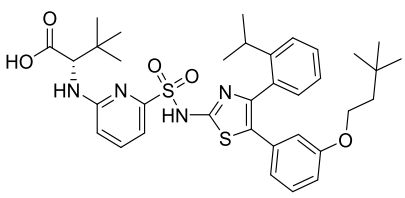
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
610		2-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
481		N-[5-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-(dimetilamino)piridin-2-sulfonamida
20		N-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]-1-fluorociclopropano-1-carboxamida

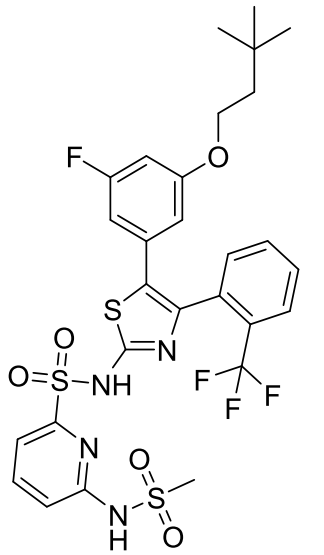
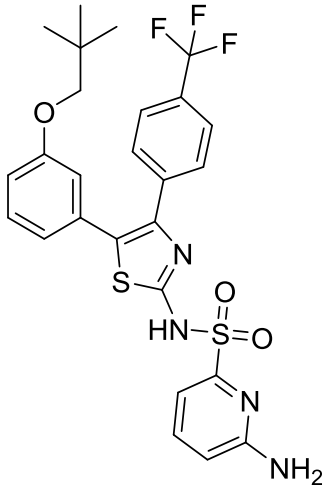
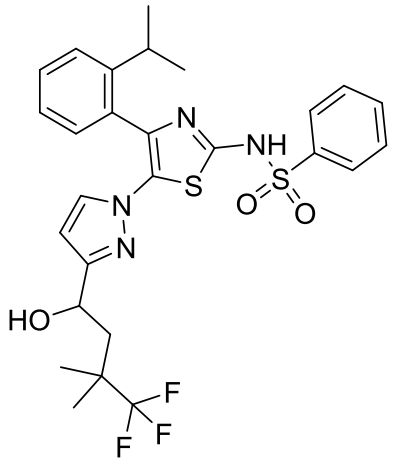
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
193		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
347		3-bromo-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxifenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
479		6-morfolin-4-il-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carbonil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
105		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)ciclohexil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

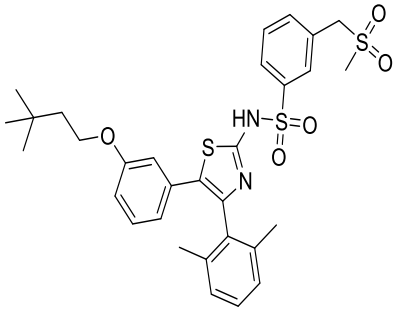
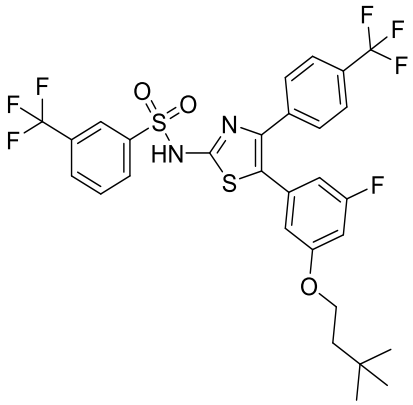
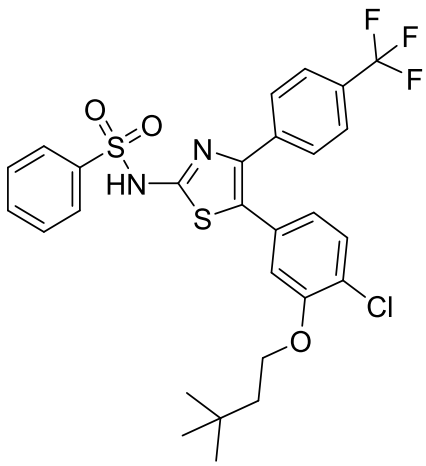
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
198		6-amino-N-[5-[6-(3,3-dimetilbutoxi)-4-fluoropiridin-2-il]-4-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
611		N-(5-(4-cloropiridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
612		N-(3-(N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)sulfamoil)fenil)-2-hidroxiacetamida

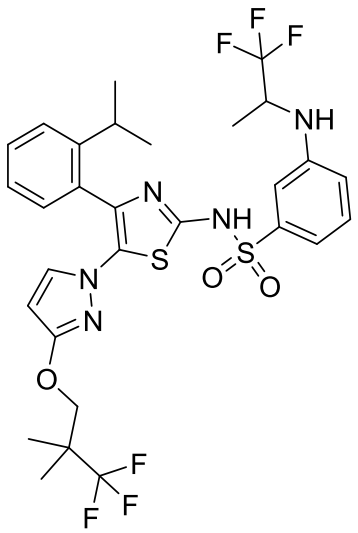
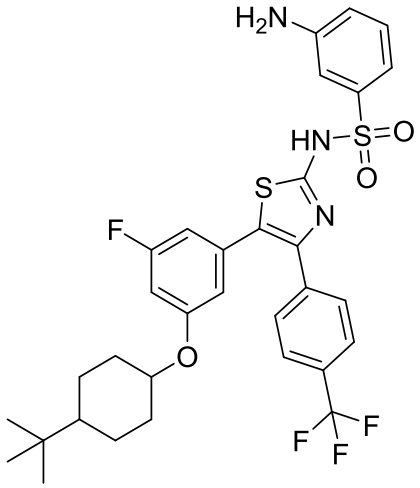
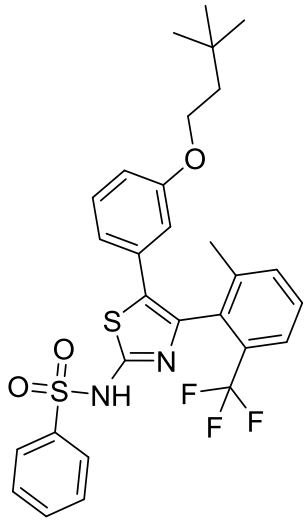
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
361		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
248		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-sulfonamida
309		6-(azetidin-1-il)-N-[4-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

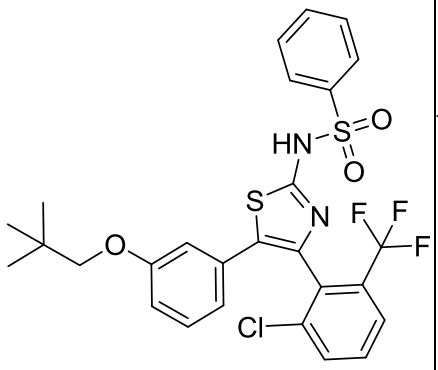
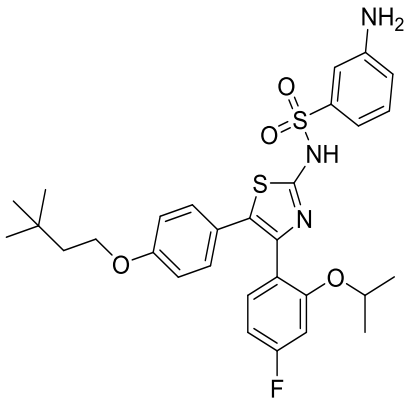
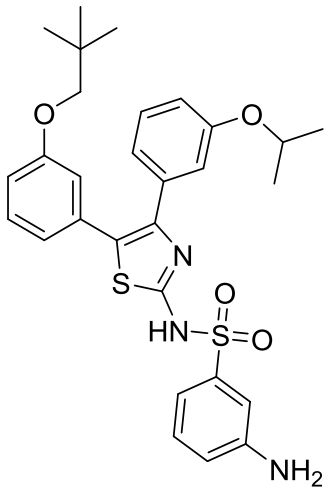
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
390		6-(azetidin-1-il)-N-[4-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
51		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
613		3-amino-N-(5-(3-((1-isopropilazetidin-3-il)metoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

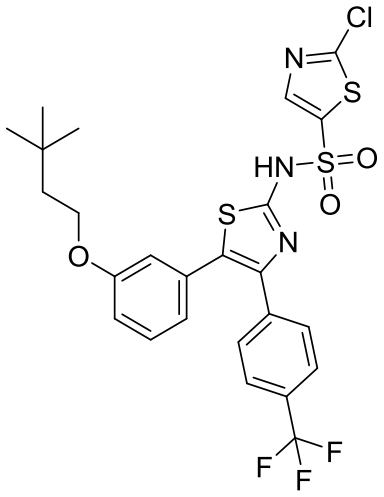
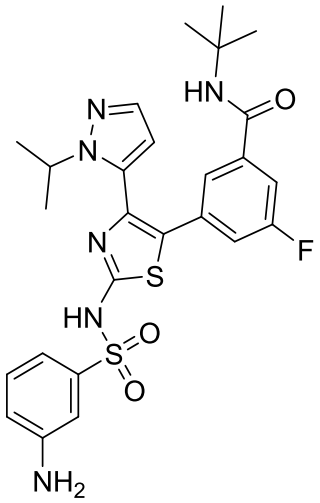
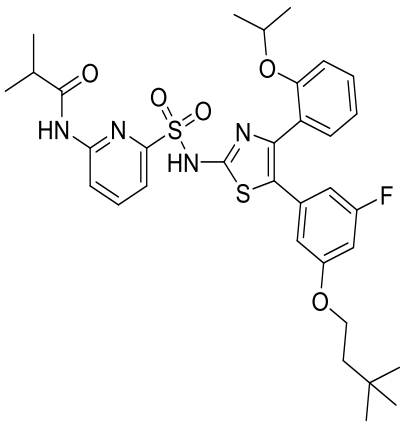
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
614		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)tiazol-2-il)-6-morfolinopiridin-2-sulfonamida
411		N-[5-[3-[(3,3-difluorociclopentil)-hidroximetil]fenil]-4-[2-propan-2-il-4-(trifluorometil)pirazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]-6-(dimetilamino)piridin-2-sulfonamida
120		N-[5-[1-(3,3-dimetilbutil)pirazol-3-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metanosulfonamido)bencenosulfonamida
36		Ácido (2S)-2-[[6-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]amino]-3,3-dimetilbutanoico

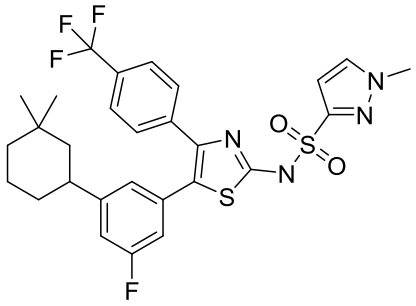
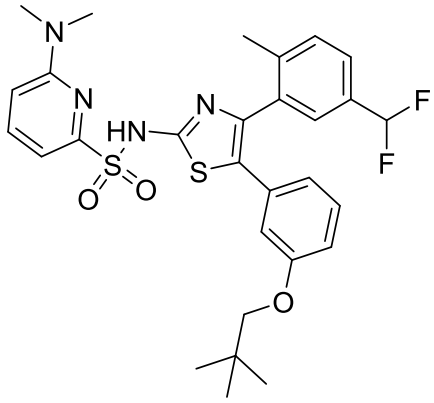
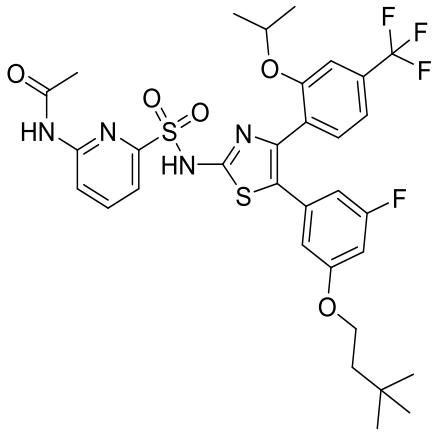
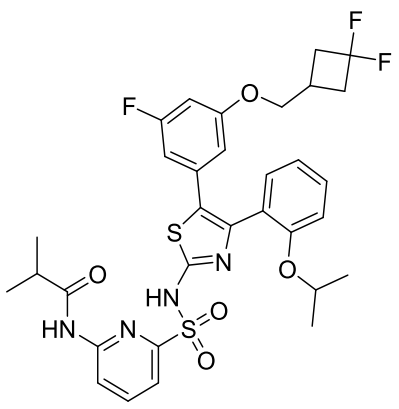
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
161		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-(metanosulfonamido)piridin-2-sulfonamida
56		6-amino-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
477		N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-3,3-dimetilbutil)pirazol-1-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

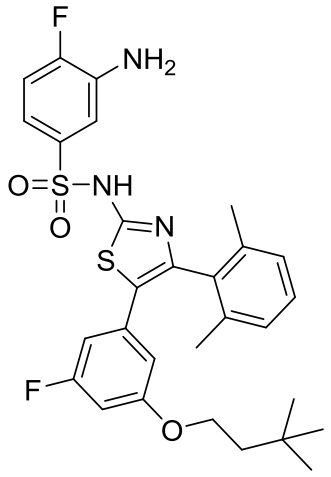
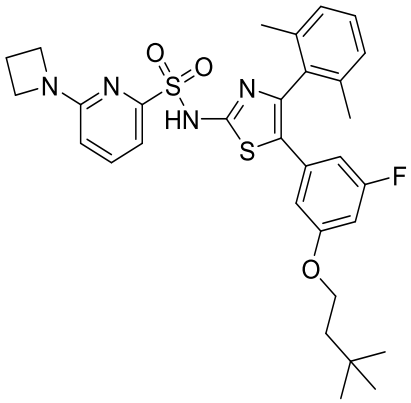
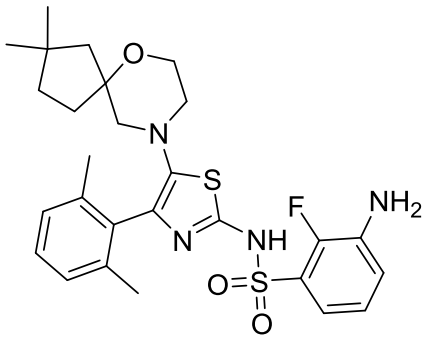
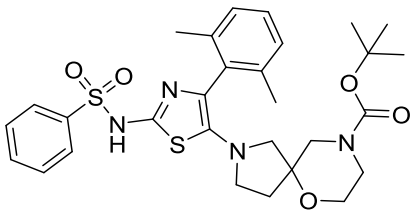
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
343		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metilsulfonilmetil)bencenosulfonamida
615		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida
49		N-[5-[4-cloro-3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

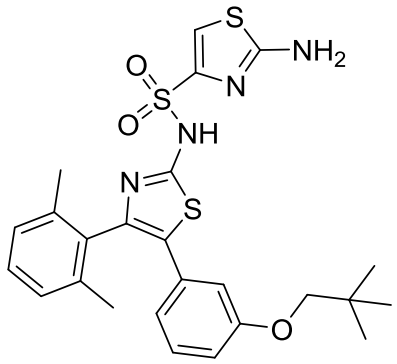
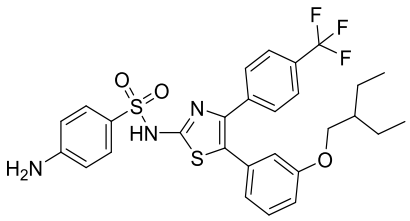
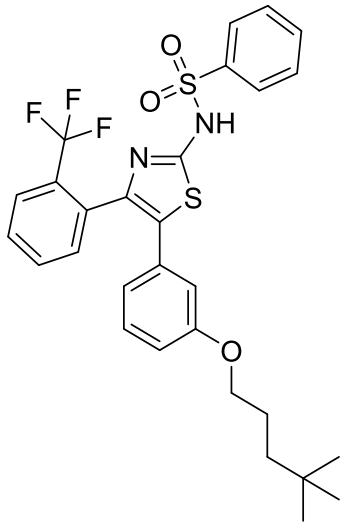
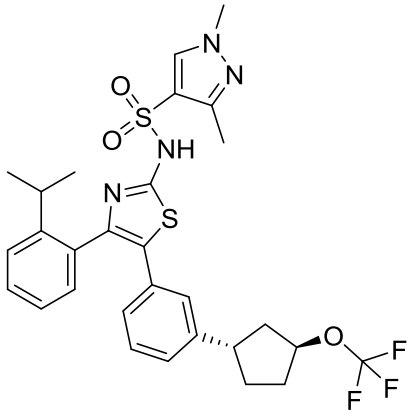
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
471		N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)bencenosulfonamida
92		3-amino-N-[5-[3-(4-tert-butilciclohexil)oxi-5-fluorofenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
387		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

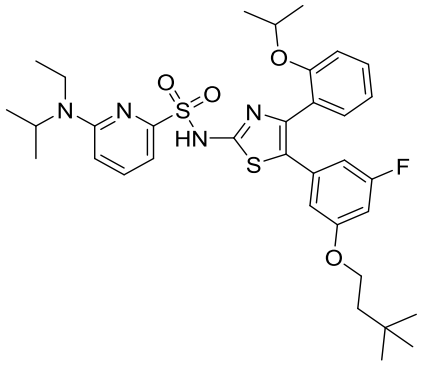
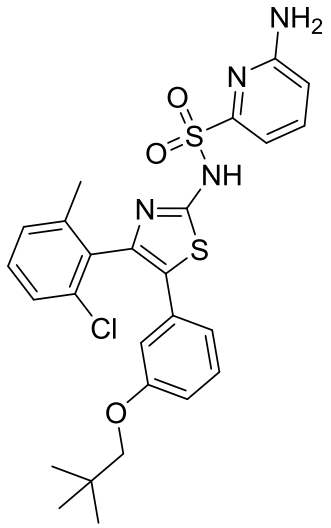
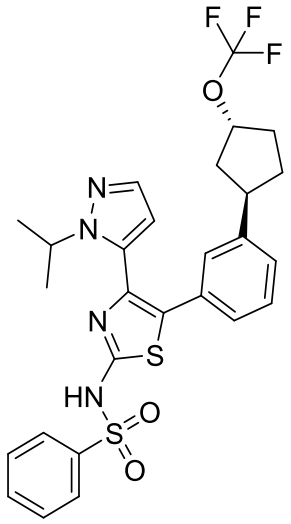
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
304		N-[4-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
288		3-amino-N-[5-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(4-fluoro-2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
616		3-amino-N-(4-(3-isopropoxifenil)-5-(3-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

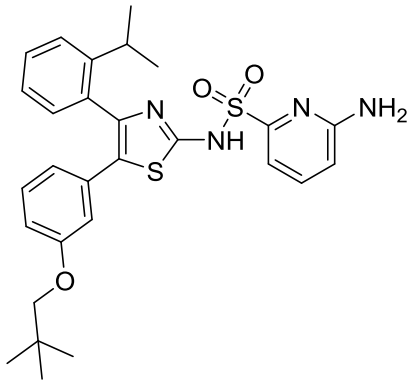
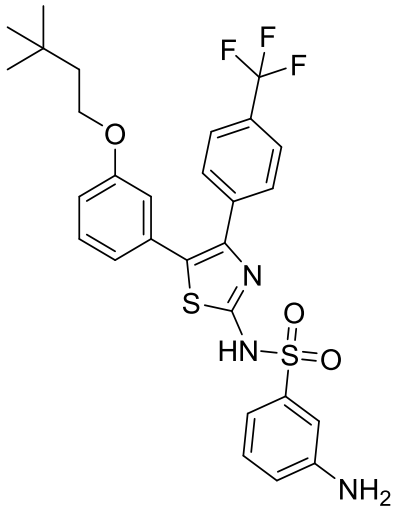
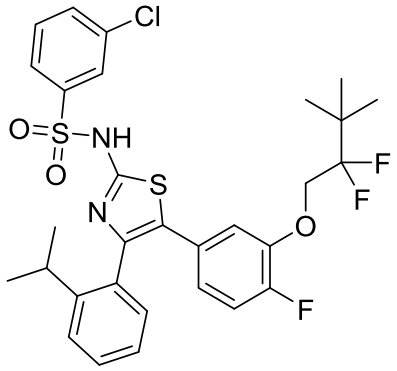
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
617		2-cloro-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)tiazol-5-sulfonamida
618		3-(2-((3-aminofenil)sulfonamido)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tiazol-5-il)-N-(tert-butil)-5-fluorobenzamida
322		N-[6-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]-2-metilpropanamida
		N-(5-(3-(3,3-dimetilciclohexil)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1-metil-

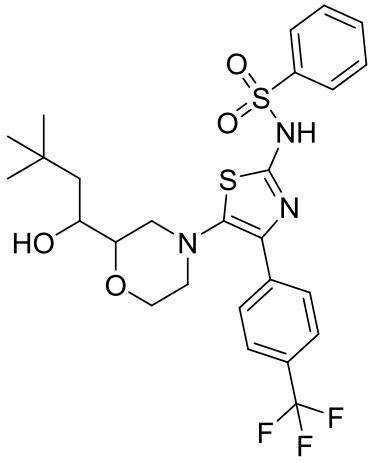
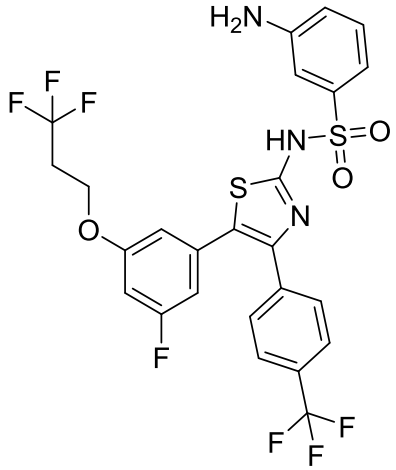
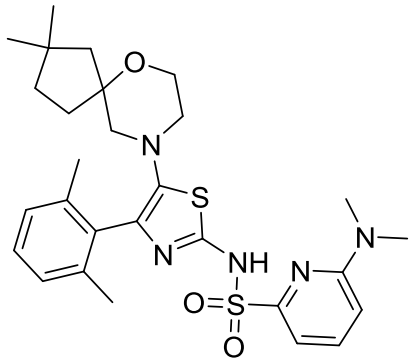
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
41		1H-pirazol-3-sulfonamida
354		N-[4-[5-(difluorometil)-2-metilfenil]-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-6-(dimetilamino)piridin-2-sulfonamida
224		N-[6-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-propan-2-iloxi-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]acetamida
619		N-(6-(N-(5-(3-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropoxifenil)tiazol-2-il)sulfamoil)piridin-2-il)isobutiramida

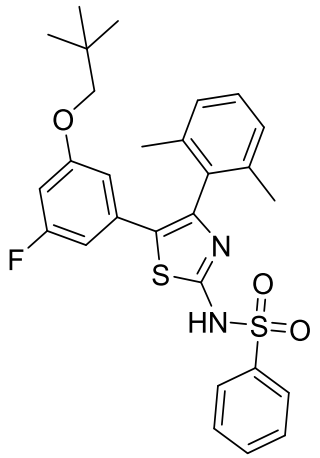
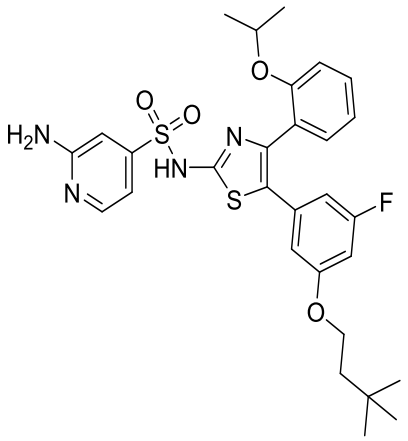
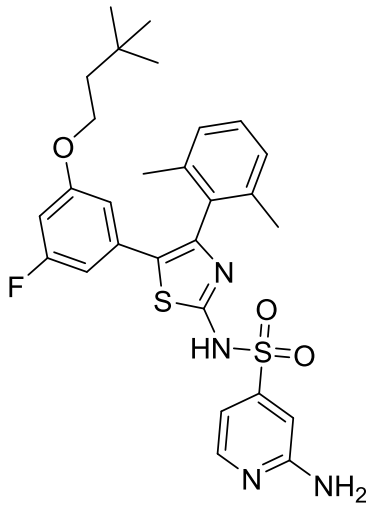
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
42		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-fluorobencenosulfonamida
271		6-(azetidin-1-il)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
38		3-amino-N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida
460		2-[2-(bencenosulfonamido)-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-6-oxa-2,9-diazaespiro[4.5]decane-9-carboxilato de tert-butilo

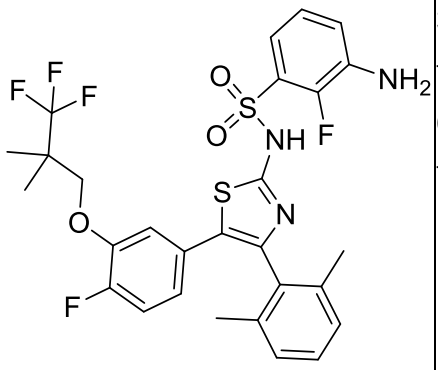
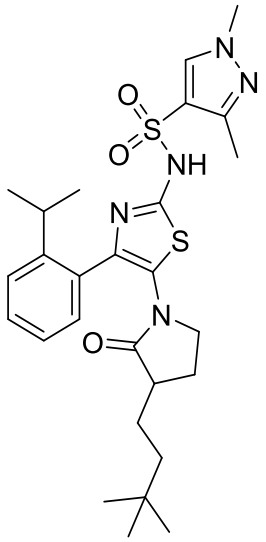
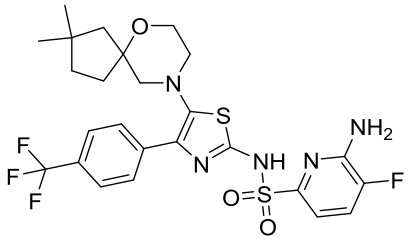
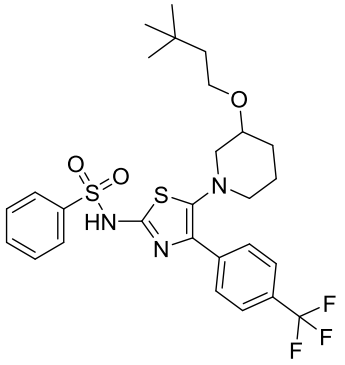
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
307		2-amino-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-1,3-tiazol-4-sulfonamida
620		4-amino-N-(5-(3-(2-etilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
399		N-[5-[3-(4,4-dimetilpentoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
46B2		1,3-dimetil-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[(1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida

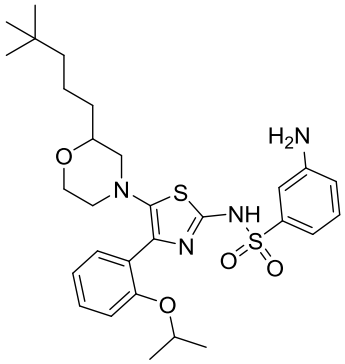
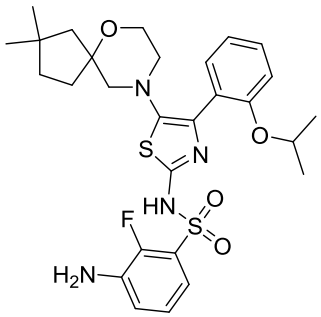
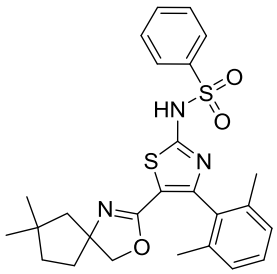
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
415		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-[etil(propan-2-il)amino]piridin-2-sulfonamida
301		6-amino-N-[4-(2-cloro-6-metilfenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
621		N-(4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
319		6-amino-N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
10		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
500		3-cloro-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
374		N-[5-[2-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutil)morfolin-4-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
93		3-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
311		6-(dimetilamino)-N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

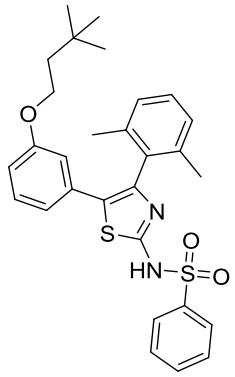
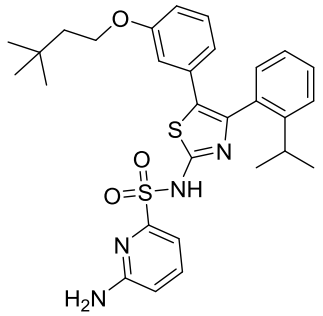
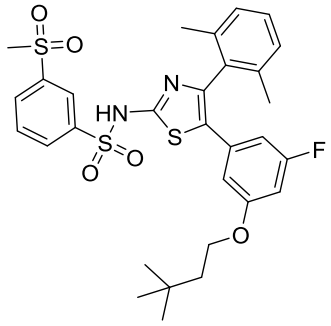
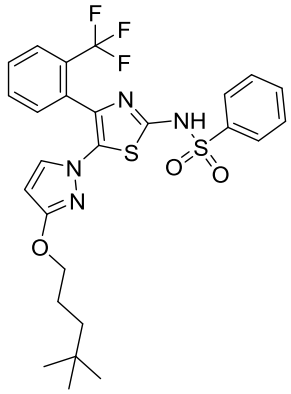
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
1		N-(4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
179		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
32		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida

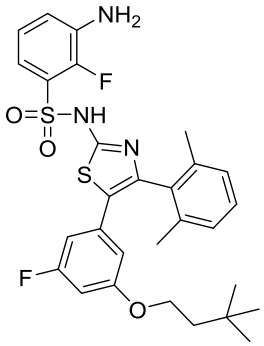
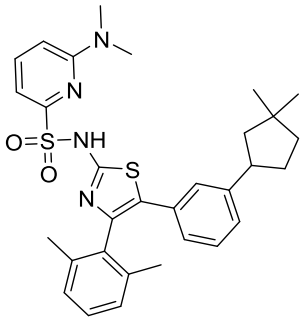
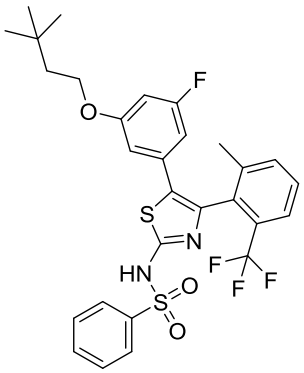
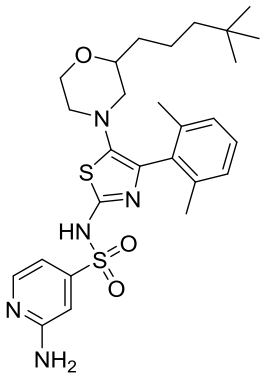
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
431		3-amino-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[4-fluoro-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida
474		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxopirrolidin-1-il]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida
385		6-amino-N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-5-fluoropiridin-2-sulfonamida
54		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)piperidin-1-il]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

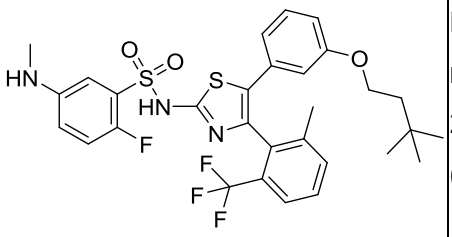
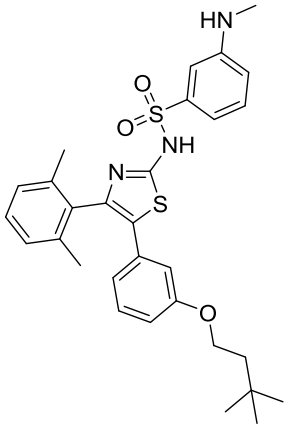
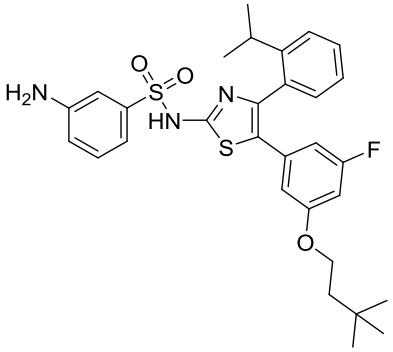
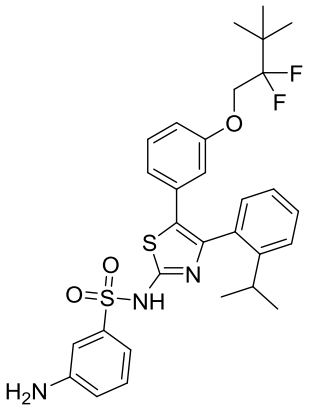
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
103		3-amino-N-[5-[2-(4,4-dimetilpentil)morfolin-4-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
367		3-amino-N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida
419		N-[5-(8,8-dimetil-3-oxa-1-azaespiro[4.4]non-1-en-2-il)-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

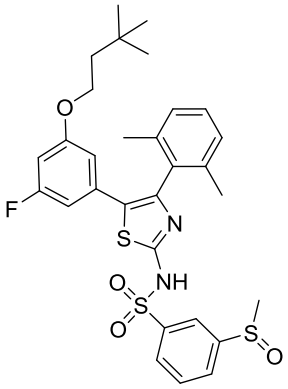
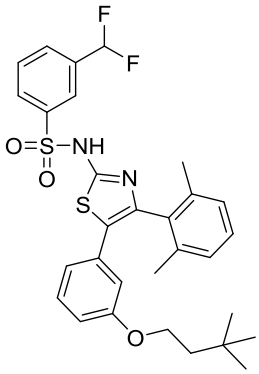
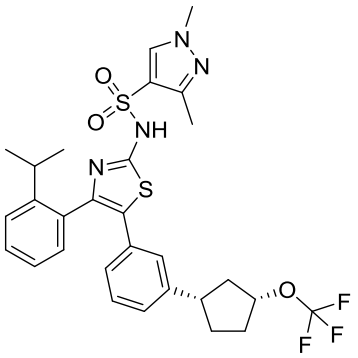
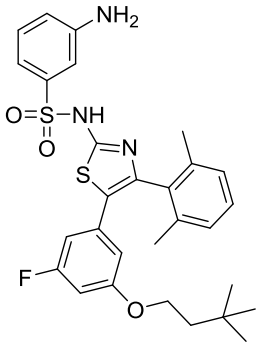
En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula (I) se selecciona de entre los siguientes compuestos representados en la **Tabla 2** a continuación:

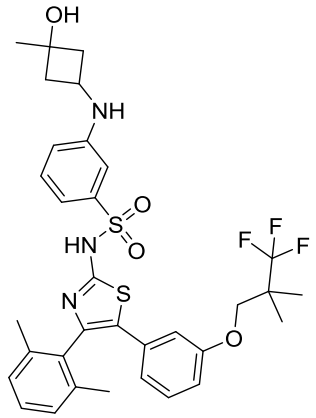
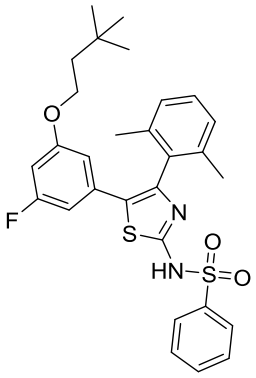
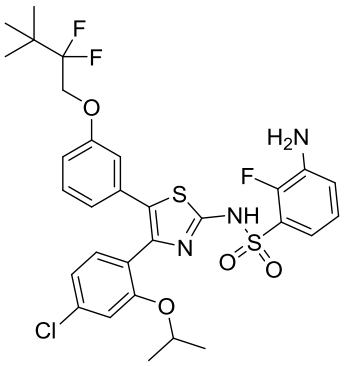
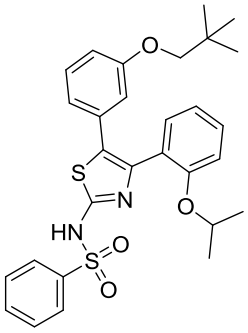
Tabla 2

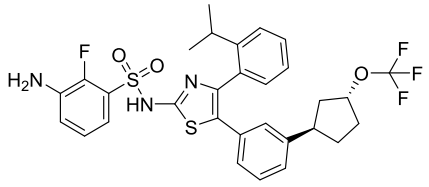
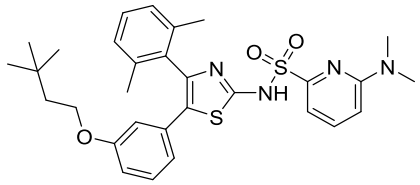
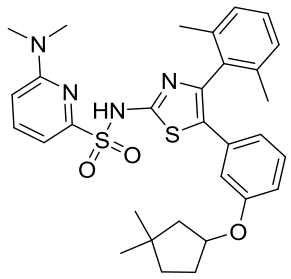
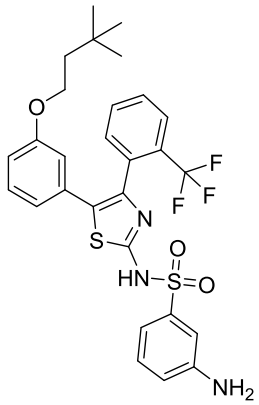
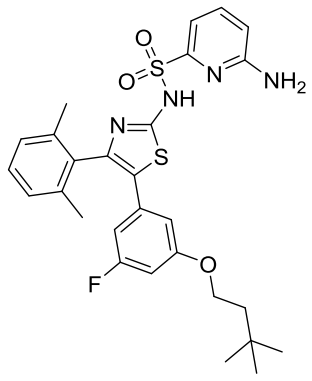
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
16		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
30		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
242		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-metilsulfonilbencenosulfonamida
40		N-[5-[3-(4,4-dimetilpentoxi)pirazol-1-il]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

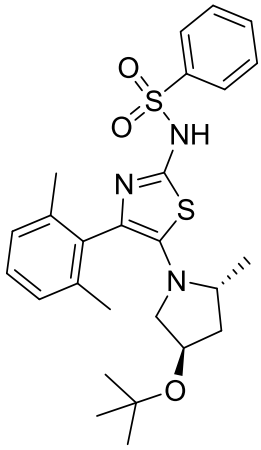
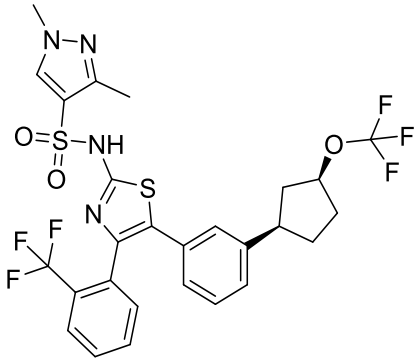
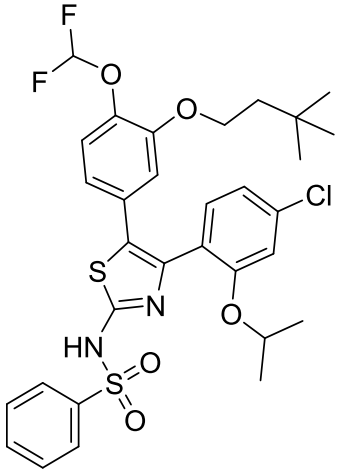
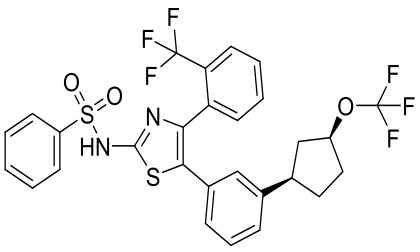
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
25		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida
342		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
2		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
37		2-amino-N-[5-[2-(4,4-dimetilpentil)morfolin-4-il]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida

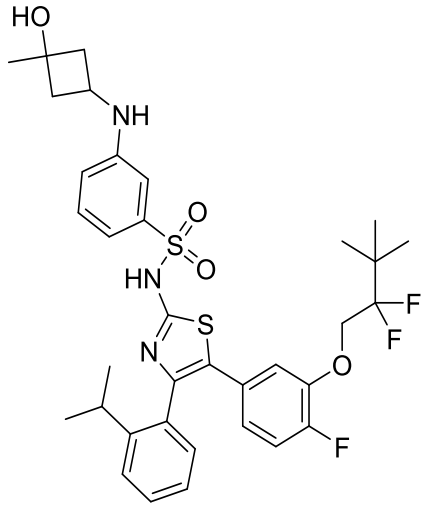
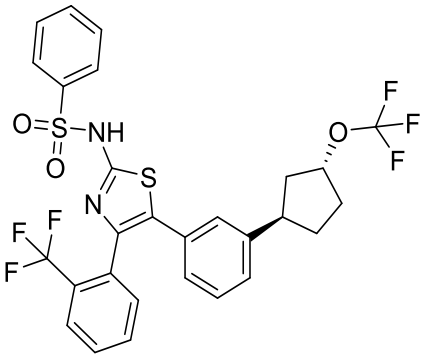
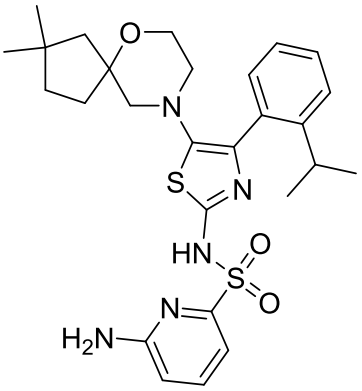
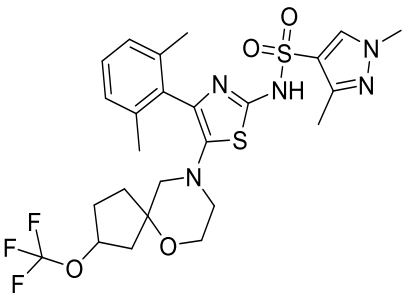
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
389		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-fluoro-5-(metilamino)bencenosulfonamida
27		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metilamino)bencenosulfonamida
11		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
490		3-amino-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

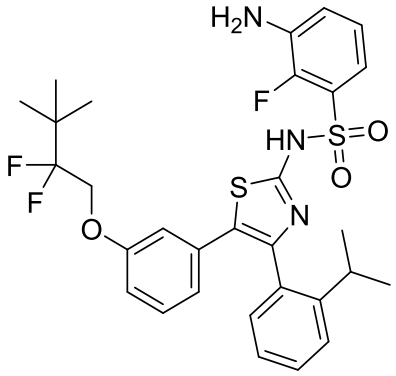
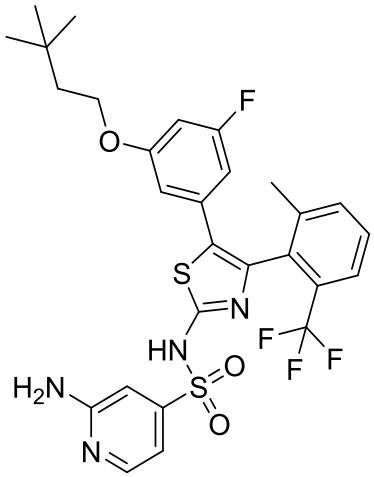
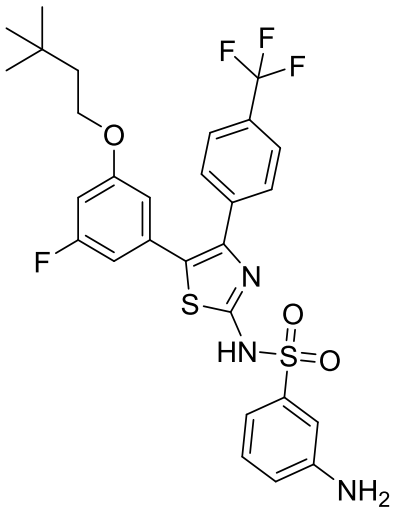
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
259		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-metilsulfinilbencenosulfonamida
22		3-(difluorometil)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
46B1		1,3-dimetil-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[(1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida
7		3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

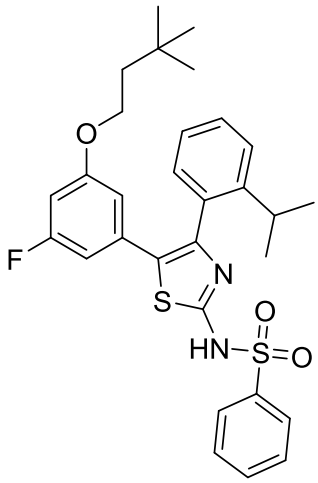
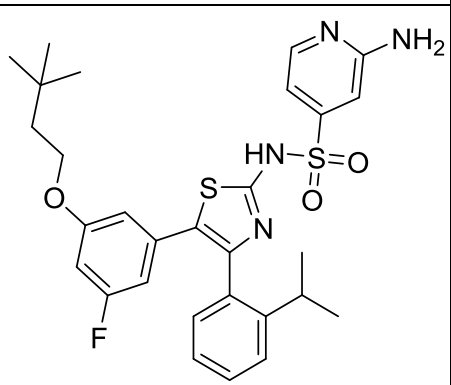
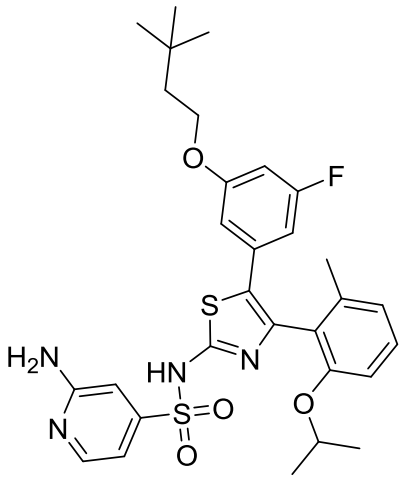
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
13		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-3-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino]bencenosulfonamida
17		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
382		6-amino-N-[5-[1-(3,3-dimetilbutil)pirazol-3-il]-4-(2-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
4		N-(4-(2-isopropoxifenil)-5-(3-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

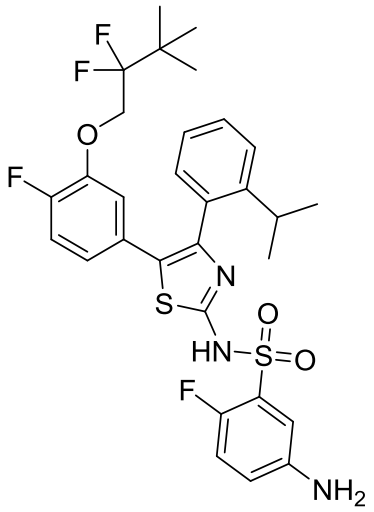
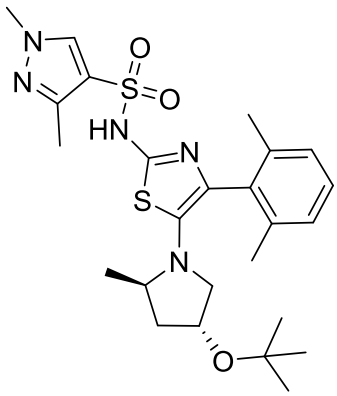
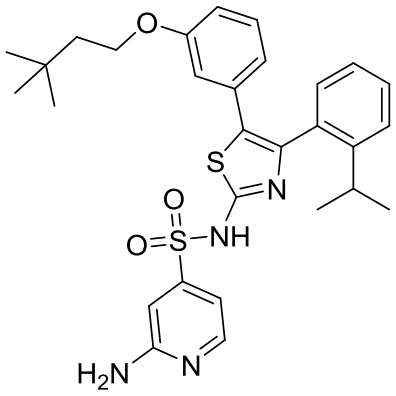
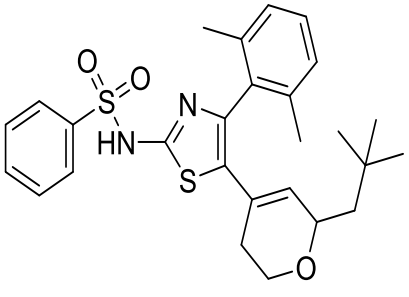
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
48B2		3-amino-2-fluoro-N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-[(1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
334		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
358		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxifenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
8		3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
31		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

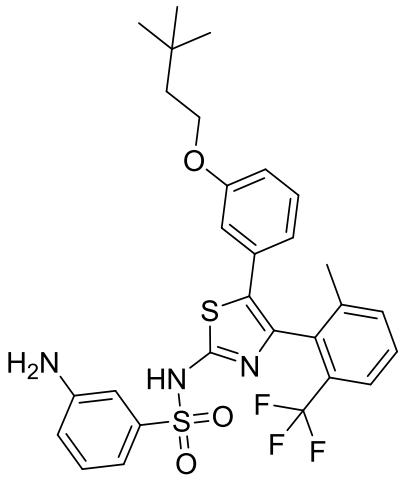
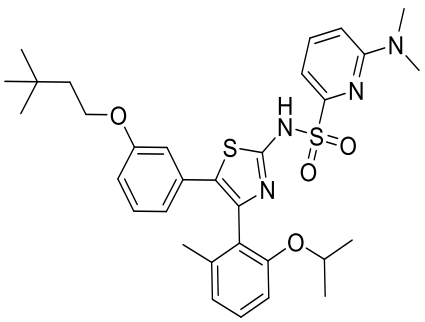
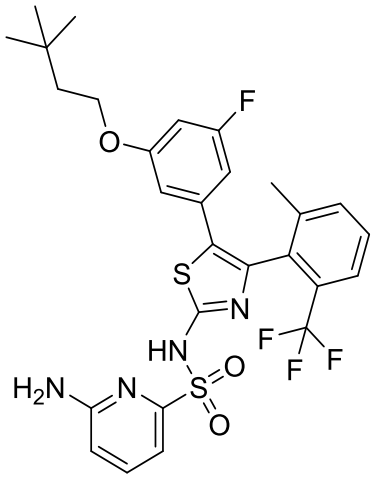
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
402		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[(2R,4R)-2-metil-4-[(2-metilpropan-2-il)oxi]pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
45A1		1,3-dimetil-N-[5-[3-[(1R, 3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]pirazol-4-sulfonamida
380		N-[4-(4-cloro-2-propan-2-iloxifenil)-5-[4-(difluorometoxi)-3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
44B1		N-[5-[3-[(1S, 3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

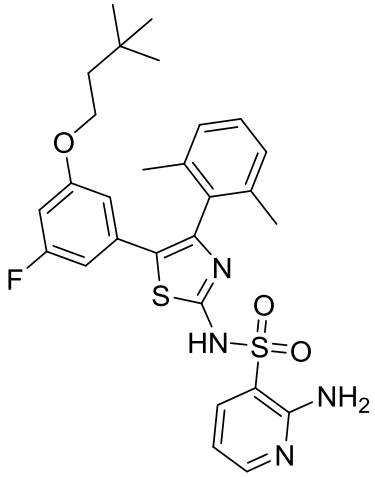
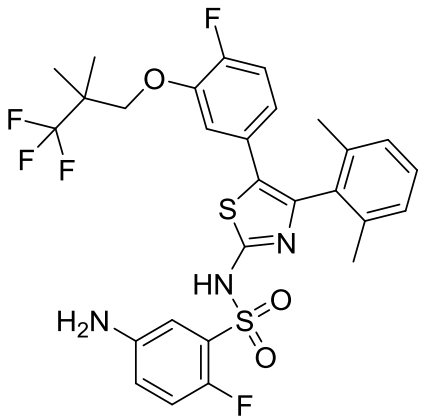
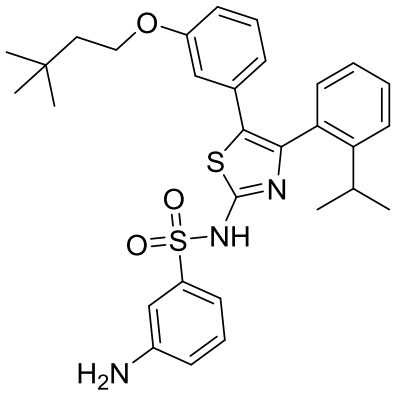
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
24		N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino]bencenosulfonamida
576		N-(5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
349		6-amino-N-[5-(3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(trifluorometoxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il]-1,3-tiazol-2-il]-1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida

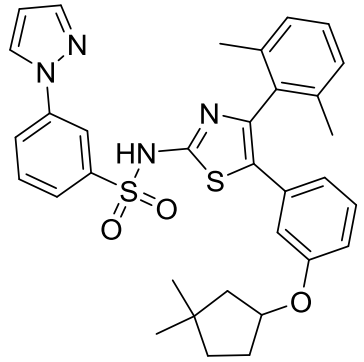
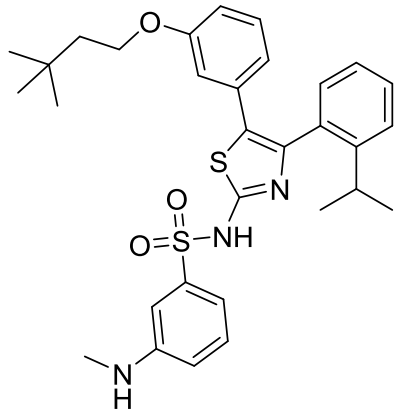
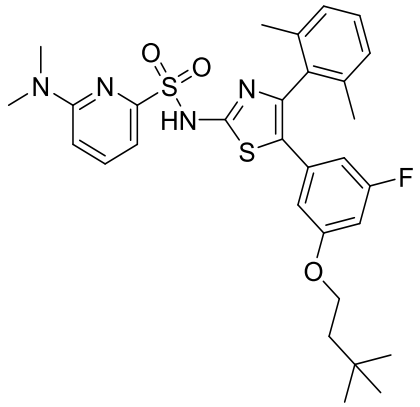
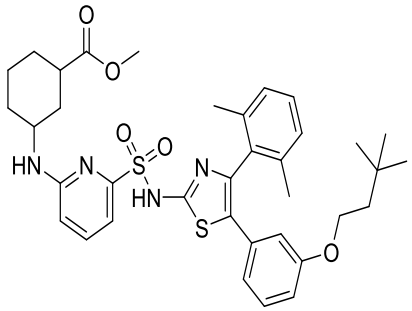
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
491		
23		3-amino-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida
15		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
9		3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

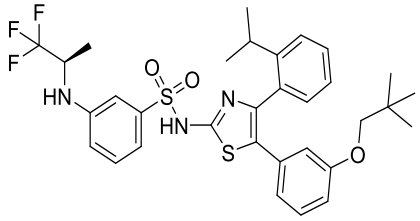
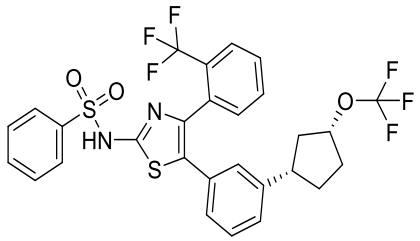
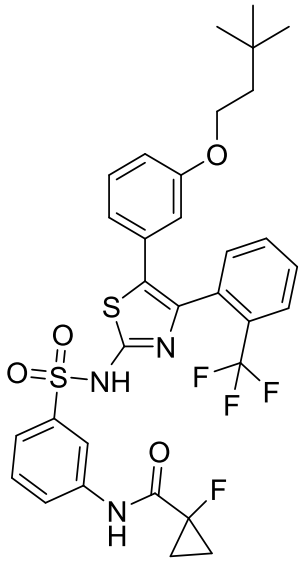
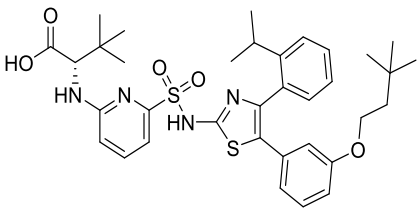
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
3		N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida
33		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
34		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2-metil-6-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida

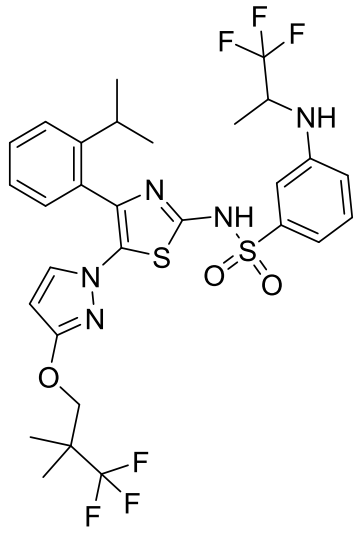
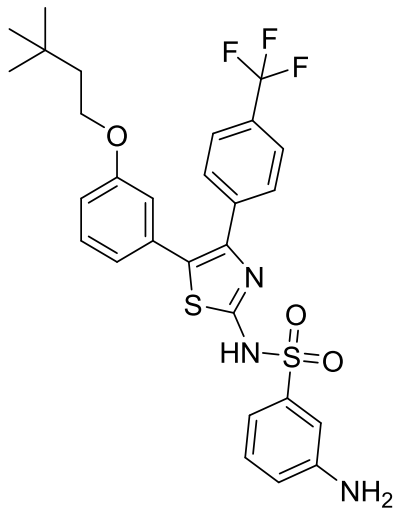
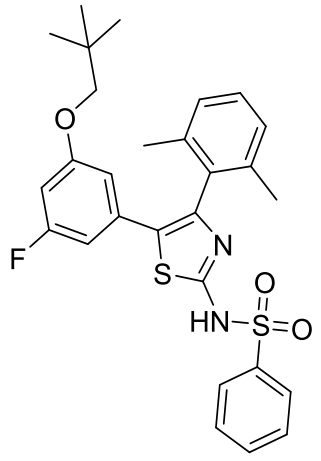
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
26		5-amino-N-[5-[3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida
495		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[(2R,4R)-2-metil-4-[(2-metilpropan-2-il)oxi]pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-2-il]-1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida
362		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida
370		N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[6-(2,2-dimetilpropil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

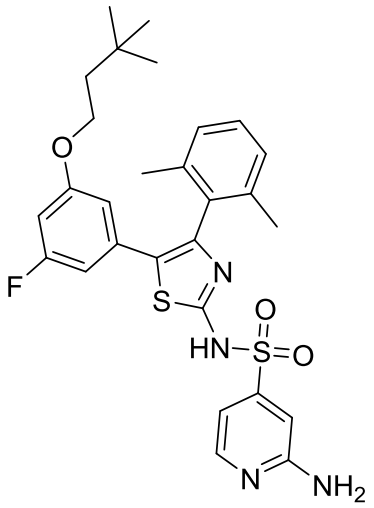
Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
14		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
329		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-metil-6-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
312		6-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida

Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
35		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-3-sulfonamida
12		5-amino-N-[4-(2,6-dimetilfenil)-5-[4-fluoro-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobencenosulfonamida
18		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida

Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
28		N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentil)oxifenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-pirazol-1-ilbencenosulfonamida
21		N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(metilamino)bencenosulfonamida
240		6-(dimetilamino)-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-sulfonamida
435		3-[[6-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]amino]ciclohexano-1-carboxilato de metilo

Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
429		N-[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]amino]bencenosulfonamida
44A1		N-[5-[3-[(1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
20		N-[3-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]fenil]-1-fluorociclopropano-1-carboxamida
36		Ácido (2S)-2-[[6-[[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-propan-2-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfamoil]piridin-2-il]amino]-3,3-dimetilbutanoico

Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
471		N-[4-(2-propan-2-ilfenil)-5-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)bencenosulfonamida
10		3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]bencenosulfonamida
1		N-(4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

Compuesto Número	Fórmula estructural del compuesto	Nombre del compuesto
32		2-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil]-4-(2,6-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-4-sulfonamida

Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por el experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. Las referencias que siguen proporcionan al experto en la técnica una definición general de varios de los términos usados en la presente descripción: Singleton et ál., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2.º ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5.ª ed., R. Rieger et ál. (eds.), Springer Verlag (1991); y Hale y Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Tal como se usan en la presente, los términos que siguen tienen los significados que se les atribuyen a continuación, a menos que se especifique lo contrario.

En la presente descripción, «comprende», «que comprende», «que contiene» y «que tiene» y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de los EE. UU. y pueden significar «incluye», «que incluye» y similares; «que consiste esencialmente en» o «consiste esencialmente» también tiene el significado que se le atribuye en la ley de patentes de los EE. UU. y el término es abierto, lo que permite la presencia de otros elementos aparte de lo que se menciona —siempre y cuando las características básicas o novedosas de lo que se menciona no sean modificadas por la presencia de esos otros elementos—, pero excluye las modalidades de la técnica anterior.

A menos que se indique específicamente o sea evidente a partir del contexto otra cosa, tal como se usa en la presente, se entiende que el término «o» es inclusivo. A menos que se indique específicamente o sea evidente a partir del contexto otra cosa, tal como se usan en la presente,

se entiende que los artículos «un/a», «el/la» y «los/las» son singulares o plurales.

El término «acilo» es conocido en la técnica y hace referencia a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)—, preferentemente alquiloC(O)—.

El término «acilamino» es conocido en la técnica y hace referencia a un grupo amino sustituido con un grupo acilo y puede estar representado, por ejemplo, por la fórmula hidrocarbiloC(O)NH-.

El término «aciloxi» es conocido en la técnica y hace referencia a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)O-, preferentemente alquiloC(O)O-.

El término «alcoxi» hace referencia a un grupo alquilo; preferentemente, un grupo alquilo inferior que tiene un oxígeno unido a este. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, tert-butoxi y similares.

El término «alcoxialquilo» hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede estar representado por la fórmula general alquilo-O-alquilo.

Tal como se usa en la presente, el término «alquenilo» hace referencia a un grupo alifático que contiene al menos un enlace doble y se pretende que incluya tanto «alquenilos no sustituidos» como «alquenilos sustituidos», y estos últimos hacen referencia a restos alquenilo con sustituyentes que remplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquenilo. Esos sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos incluidos o no incluidos en uno o más enlaces dobles. Asimismo, esos sustituyentes incluyen todos los que se contemplan para los grupos alquilo, tal como se indicará más adelante, excepto en los casos en los que lo impide la estabilidad. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquenilo con uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

Un grupo «alquilo» o «alcano» es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificado que se encuentra completamente saturado. Normalmente, un grupo alquilo de cadena recta o ramificado tiene de 1 a alrededor de 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a alrededor de 10, más preferentemente 1-6, a menos que se defina de otro modo. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena recta y ramificados incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. También se hace referencia a un grupo alquilo C_1-C_6 de cadena recta o ramificado como un grupo «alquilo inferior».

Además, se pretende que el término «alquilo» (o «alquilo inferior»), tal como se usa a lo largo de la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones, incluya tanto «alquilos no sustituidos» como «alquilos sustituidos», que en este último caso hacen referencia a restos alquilo con sustituyentes que remplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal del hidrocarburo. Esos sustituyentes, si no se especifica lo contrario, pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoílo, un sulfonamido,

un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica comprenderán que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden estar ellos mismos sustituidos, si corresponde. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de amino, azido, imino, amido, fosforilo (lo cual incluye fosfonato y fosfinato), sulfonilo (lo cual incluye sulfato, sulfonamido, sulfamoílo y sulfonato) y grupos sililo, así como éteres, alquiltios, carbonilos (lo cual incluye cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), -CF_3, -CN y similares. Más adelante se describirán ejemplos de alquilos sustituidos. Los cicloalquilos pueden sustituirse de manera adiciona con alquilos, alquenilos, alcoxis, alquiltios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilos, -CF_3, -CN, y similares.

Se pretende que el término «C_{x-y}», cuando se use junto con un resto químico, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, incluya grupos que contengan de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término «alquilo C_{x-y}» hace referencia a grupos hidrocarburo saturados sustituidos o no sustituidos, lo cual incluye grupos alquilo de cadena recta y alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena, lo cual incluye grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. Alquilo C_0 indica un hidrógeno cuando el grupo se encuentra en un extremo, o un enlace si está en una posición interna. Los términos «alquenilo C_{2-y}» y «alquinilo C_{2-y}» hacen referencia a grupos alifáticos insaturados sustituidos o no sustituidos análogos en cuanto a longitud y la posible sustitución de los alquilos descritos anteriormente, pero con al menos un enlace doble o triple, respectivamente.

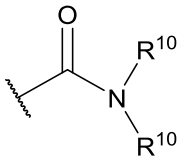
El término «alquilamino», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

El término «alquiltio», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede estar representado por la fórmula general alquiloS-.

El término «haloalquilo», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno ha sido remplazado por un halógeno, tal como fluoro, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

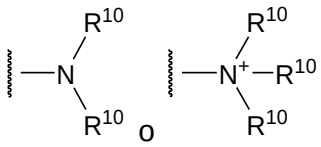
Tal como se usa en la presente, el término «alquinilo» hace referencia a un grupo alifático que contiene al menos un enlace triple y se pretende que incluya tanto «alquinilos no sustituidos» como «alquinilos sustituidos», que en este último caso hacen referencia a restos alquinilo con sustituyentes que remplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquinilo. Esos sustituyentes pueden producirse en uno o más carbonos incluidos o no incluidos en uno o más enlaces triples. Asimismo, esos sustituyentes incluyen todos los que se contemplan para los grupos alquilo, tal como se indicó anteriormente, excepto en los casos en los que lo impide la estabilidad. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquinilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

El término «amida», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo



donde cada R^{10} representa de manera independiente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o se toman dos R^{10} junto con el átomo de N al que se encuentran unidos para completar un heterociclo con entre 4 y 8 átomos en la estructura anular.

Los términos «amina» y «amino» son reconocidos en la técnica y hacen referencia a aminas no sustituidas y sustituidas y sales de estas, p. ej., un resto que se puede representar mediante

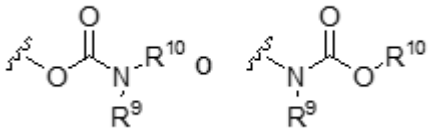


donde cada R^{10} representa de manera independiente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o se toman dos R^{10} junto con el átomo de N al que se encuentran unidos para completar un heterociclo con entre 4 y 8 átomos en la estructura anular. El término «alminoalquilo», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

Tal como se usan en la presente, el término «aralquilo» hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

Tal como se usa en la presente, el término «arilo» incluye grupos aromáticos de un solo anillo sustituidos o no sustituidos, donde cada átomo del anillo es carbono. Preferiblemente, el anillo es un anillo de 5 a 6 miembros, más preferentemente un anillo de 6 miembros. El término «arilo» también incluye sistemas anulares policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, donde al menos uno de los anillos es aromático, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares.

El término «carbamato» es conocido en la técnica y hace referencia a un grupo



donde R^9 y R^{10} representan de manera independiente o un grupo hidrocarbilo, tal como un grupo alquilo, o R^9 y R^{10} junto con el o los átomos intermedios completan un heterociclo con entre 4 y 8 átomos en la estructura anular.

Los términos «carbociclo» y «carbocíclico», tal como se usan en la presente, hacen referencia a un anillo saturado o insaturado donde cada átomo del anillo es carbono. El término carbociclo incluye carbociclos aromáticos y carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen anillos de cicloalcano, donde todos los átomos de carbono están saturados y anillos de

cicloalqueno, que contienen al menos un enlace doble.

El término «carbociclo» incluye anillos monocíclicos de 3-10 miembros y bicíclicos de 8-12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos, tres o más átomos son compartidos por los dos anillos. La expresión «carbociclo fusionado» hace referencia a un carbociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo fusionado puede seleccionarse de entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. En un ejemplo de modalidad, un anillo aromático, p. ej., fenilo, puede fusionarse con un anillo saturado o insaturado, p. ej., ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. La definición de «carbocíclico» incluye cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, en la medida en que la valencia lo permita. Los ejemplos de «carbociclos» incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los ejemplos de carbociclos fusionados incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los «carbociclos» pueden estar sustituidos en cualquiera de una o más posiciones capaces de contener un átomo de hidrógeno.

Un grupo «cicloalquilo» es un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado. Un «cicloalquilo» incluye anillos monocíclicos y bicíclicos. Normalmente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a alrededor de 10 átomos de carbono y más normalmente de 3 a 9 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico puede seleccionarse de entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos, tres o más átomos son compartidos por los dos anillos. El término «cicloalquilo fusionado» hace referencia a un cicloalquilo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico fusionado puede seleccionarse de entre anillos saturados, insaturados y aromáticos.

Un grupo «cicloalquenilo» es un hidrocarburo cíclico que contiene dos o más enlaces dobles. El anillo cicloalquenilo puede tener entre 3 y 10 átomos de carbono. De esa manera, los grupos cicloalquenilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los anillos individuales de esos grupos cicloalquenilo multicíclicos pueden tener diferentes conectividades, p. ej., en formato de fusión, puente, espiro, etc., además de la sustitución de enlace covalente. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo y 1,5-ciclooctadienilo.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, octahidro-pentalenilo, espiro[4.5]decanilo, ciclopropilo y adamantilo.

El término «carbociclilalquilo», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo

sustituido con un grupo carbociclo.

El término «carbonato» es conocido en la técnica y hace referencia a un grupo $-OCO_2-R^{10}$, donde R^{10} representa un grupo hidrocarbilo.

El término «carboxi», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo representado por la fórmula $-CO_2H$.

Tal como se usa en la presente, el término «éster» hace referencia a un grupo $-C(O)OR^{10}$, donde R^{10} representa un grupo hidrocarbilo.

El término «éter», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo hidrocarbilo enlazado a través de un oxígeno a otro grupo hidrocarbilo. Por consiguiente, un sustituyente éter de un grupo hidrocarbilo puede ser hidrocarbilo-O-. Los éteres pueden ser simétricos o no simétricos. Los ejemplos de éteres incluyen, de modo no taxativo, heterociclo-O-heterociclo y aril-O-heterociclo. Los éteres incluyen grupos «alcoxialquilo», que pueden estar representados por la fórmula general alquil-O-alquilo.

Los términos «halo» y «halógeno», tal como se usan en la presente, significan halógeno e incluyen cloro, flúor, bromo y yodo.

Los términos «hetaralquilo» y «heteroaralquilo», tal como se usan en la presente, hacen referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetarilo.

El término «heteroalquilo», tal como se usa en la presente, hace referencia a una cadena saturada o insaturada de átomos de carbono y al menos un heteroátomo, donde no hay dos heteroátomos adyacentes.

Los términos «heteroarilo» y «hetarilo» incluyen estructuras de un solo anillo de carácter aromático, con o sin sustituciones, preferentemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 5 a 9 miembros, tales como anillos de 5-6 miembros, cuyas estructuras anulares incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente uno o dos heteroátomos. Los términos «heteroarilo» y «hetarilo» también incluyen sistemas anulares policíclicos con dos o más anillos cíclicos, en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrolo, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, y similares.

Los anillos individuales de esos grupos heteroarilo multicíclicos pueden tener diferentes conectividades, p. ej., estar fusionados, etc., además de la sustitución de enlace covalente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2.3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-

ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo, etc. En general, el grupo heteroarilo normalmente se une a la estructura principal a través de un átomo de carbono.

El término «heteroátomo» tal como se usa en la presente hace referencia a un átomo de cualquier elemento diferente del carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los términos «heterociclilo», «heterociclo» y «heterocíclico» hacen referencia a estructuras anulares no aromáticas sustituidas o no sustituidas, preferentemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, y esas estructuras anulares incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente uno o dos heteroátomos. Los términos «heterociclilo» y «heterocíclico» también incluyen sistemas anulares policíclicos con dos o más anillos cíclicos, en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, donde al menos uno de los anillos es heterocíclico, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas, y similares.

Los anillos individuales de esos grupos heterocicloalquilo multicíclicos pueden tener diferentes conectividades, p. ej., en formato de fusión, puente, espiro, etc., además de la sustitución de enlace covalente. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, azetidinilo, oxiranilo, metilenodioxilo, cromenilo, barbiturilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2- tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-l-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, piperizin-2-onilo, piperizin-3-onilo, cromanilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octanilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo 2-azaespiro[4.4]nonanilo, 7-oxa-1-aza-espiro[4.4]nonanilo, 7-azabiciclo[2.2.2]heptanilo, octahidro-1H-indolilo, etc. En general, el grupo heterocicloalquilo normalmente se une a la estructura principal a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

Tal como se usa en la presente, el término «heterociclilalquilo» hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

El término «hidrocarbilo», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo que está unido mediante un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y normalmente tiene al menos un enlace de carbono-hidrógeno y una estructura principalmente de carbono, pero opcionalmente puede incluir heteroátomos. Por lo tanto, los grupos como metilo, etoxietilo, 2-

piridilo y trifluorometilo se consideran hidrocarbilo a los efectos de la presente solicitud, pero no así los sustituyentes tales como acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y etoxi (que está enlazado a través de oxígeno, no carbono). Los grupos hidrocarbilo incluyen, de modo no taxativo, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, y combinaciones de estos.

El término «hidroxialquilo», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxi.

Se pretende que el término «inferior», cuando se usa junto con un resto químico, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, incluya grupos donde haya diez o menos átomos distintos de hidrógeno en el sustituyente, preferentemente seis o menos. Por ejemplo, un «alquilo inferior» hace referencia a un grupo alquilo que contiene diez átomos de carbono o menos, y preferentemente seis o menos. En determinadas modalidades, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi definidos en la presente son respectivamente acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o alcoxi inferior, ya sea que aparezcan solos o en combinación con otros sustituyentes, tal como en las menciones de hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, no se cuentan los átomos dentro del grupo arilo cuando se cuentan los átomos de carbono en el sustituyente alquilo).

Los términos «policiclilo», «policiclo» y «policíclico», tal como se usa en la presente, hacen referencia a dos o más anillos (p. ej., cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos) donde dos o más átomos son comunes a dos anillos contiguos, p. ej., los anillos son «anillos fusionados». Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 7.

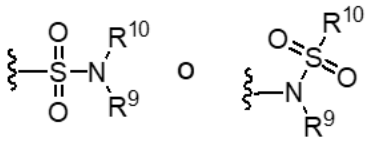
El término «sililo» hace referencia a un resto de silicio con tres restos de hidrocarbilo unidos a él.

El término «sustituido» hace referencia a restos con sustituyentes que remplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal. Se comprenderá que «sustitución» o «sustituido/a con» incluyen la condición implícita de que esa sustitución concuerda con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, p. ej., que no experimenta espontáneamente una transformación tal como mediante reorganización, ciclación, eliminación, etc. Tal como se usa en la presente, se contempla que el término «sustituido/a» incluya todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos adecuados. A efectos de la presente invención, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier

sustituyente descrito en la presente, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoílo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica comprenderán que es posible que los sustituyentes se encuentren sustituidos, si corresponde. A menos que se indique específicamente como «no sustituido», se entiende que las referencias a restos químicos en la presente incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un resto o grupo «arilo» incluye de manera implícita tanto las variantes sustituidas como las no sustituidas.

El término «sulfato» es conocido en la técnica y hace referencia al grupo $-OSO_3H$, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El término «sulfonamida» es conocido en la técnica y hace referencia al grupo representado por las fórmulas generales



donde R^9 y R^{10} representan de manera independiente hidrógeno o hidrocarbilo, tal como alquilo, o R^9 y R^{10} junto con el o los átomos intermedios completan un heterociclo con entre 4 y 8 átomos en la estructura anular.

El término «sulfóxido» es conocido en la técnica y hace referencia al grupo $-S(O)-R^{10}$, donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término «sulfonato» es conocido en la técnica y hace referencia al grupo SO_3H, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

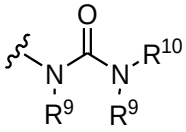
El término «sulfona» es conocido en la técnica y hace referencia al grupo $-S(O)_2-R^{10}$, donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

Tal como se usa en la presente, el término «tioalquilo» hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

Tal como se usa en la presente, el término «tioéster» hace referencia a un grupo $-C(O)SR^{10}$ o $-SC(O)R^{10}$, donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término «tioéter», tal como se usa en la presente, es equivalente a un éter, donde el oxígeno se remplaza con un azufre.

El término «urea» es conocido en la técnica y puede estar representado por la fórmula general



donde R^9 y R^{10} representan de manera independiente hidrógeno o hidrocarbilo, tal como alquilo, o cualquier aparición de R^9 junto con R^{10} y el o los átomos intermedios completan un heterociclo con entre 4 y 8 átomos en la estructura anular.

La expresión «grupo protector» hace referencia a un grupo de átomos que, al unirse a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Normalmente, un grupo protector puede removerse de manera selectiva si se desea durante el transcurso de una síntesis. Los ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry,* 3.ª ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison et ál., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, tomos 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de nitrógeno representativos incluyen, de modo no taxativo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo («CBZ»), terc-butoxicarbonilo («Boc»), trimetilsililo («TMS»), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo («TES»), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo («FMOC»), nitro-veratriloxicarbonilo («NVOC») y similares. Los grupos protectores de hidroxi representativos incluyen, de modo no taxativo, aquellos donde el grupo hidroxilo está acilado (esterificado) o alquilado, tales como éteres de bencilo y tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiranilo, éteres de trialquilsililo (p. ej., grupos TMS o TIPS), éteres de glicol, tales como derivados de etilenglicol y propilenglicol y éteres alílicos.

La invención también incluye diversos isómeros y mezclas de estos. Determinados de los compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren solamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no se pueden superponer, más comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono sustituido de forma asimétrica que actúa como un centro quiral. «Enantiómero» hace referencia a un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no se pueden superponer. Los diastereómeros son estereoisómeros no relacionados como imágenes especulares, más comúnmente debido a que contienen dos o más átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica. «R» y «S» representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Cuando un centro quiral no se define como R o S, se encuentra presente un enantiómero puro o una mezcla de ambas configuraciones.

«Racemato» o «mezcla racémica» significa un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, donde esas mezclas no presentan actividad óptica, es decir, no rotan el plano de luz polarizada. En determinadas modalidades, los compuestos de la invención pueden ser racémicos.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención pueden estar enriquecidos en un enantiómero. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener más de alrededor de 30 % ee, alrededor de 40 % ee, alrededor de 50 % ee, alrededor de 60 % ee, alrededor de 70 % ee, alrededor de 80 % ee, alrededor de 90 % ee o incluso alrededor de 95 % ee, o más. En

determinadas modalidades, los compuestos de la invención pueden tener más de un estereocentro. En determinadas de esas modalidades, los compuestos de la invención pueden estar enriquecidos en uno o más diasterómeros. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener más de alrededor de 30 % de, alrededor de 40 % de, alrededor de 50 % de, alrededor de 60 % de, alrededor de 70 % de, alrededor de 80 % de, alrededor de 90 % de o incluso alrededor de 95 % de, o más.

En determinadas modalidades, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un enantiómero de un compuesto (p. ej., con la Fórmula (I)) Una mezcla enriquecida enantioméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos alrededor de 60 por ciento en moles de un enantiómero, o más preferentemente al menos alrededor de 75, alrededor de 90, alrededor de 95 o incluso alrededor de 99 por ciento en moles. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido en un enantiómero está sustancialmente libre del otro enantiómero, donde «sustancialmente libre» significa que la sustancia en cuestión constituye menos de alrededor de 10 %, o menos del alrededor de 5 %, o menos de alrededor de 4 %, o menos de alrededor de 3 %, o menos de alrededor de 2 % o menos de alrededor de 1 % en comparación con la cantidad del otro enantiómero, p. ej., en la composición o la mezcla de compuestos. Por ejemplo, si una composición o mezcla de compuestos contiene alrededor de 98 gramos de un primer enantiómero y alrededor de 2 gramos de un segundo enantiómero, se dirá que contiene 98 por ciento en moles del primer enantiómero y solamente alrededor de 2 % del segundo enantiómero.

En determinadas modalidades, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un diastereómero de un compuesto (p. ej., con la Fórmula (I)) Una mezcla enriquecida diasteroméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos alrededor de 60 por ciento en moles de un diastereómero, o más preferentemente al menos alrededor de 75, alrededor de 90, alrededor de 95 o incluso alrededor de 99 por ciento en moles.

Los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales a través de la síntesis específica del isómero o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen formar la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico mediante el uso de un ácido ópticamente activo (tras lo cual sigue la cristalización fraccional y regeneración de la base libre), formar la sal de la forma ácida de cada isómero de un par isomérico mediante el uso de una amina ópticamente activa (seguido por cristalización fraccional y regeneración del ácido libre), formar un éster o una amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico con un ácido, una amina o un alcohol ópticamente puros (tras lo cual sigue la separación cromatográfica y la remoción del auxiliar quiral) o resolver una mezcla isomérica de un material inicial o un producto final mediante el uso de diversos métodos cromatográficos muy conocidos. Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o representa según la estructura, el estereoisómero nombrado o representado tiene una pureza de al menos alrededor de 60 %, alrededor de 70 %, alrededor de 80 %, alrededor de 90 %,

alrededor de 99 % o alrededor de 99,9 % en peso con respecto a los otros estereoisómeros. Cuando se nombra o representa un único enantiómero mediante la estructura, el enantiómero nombrado o representado tiene una pureza óptica de al menos alrededor de 60 %, alrededor de 70 %, alrededor de 80 %, alrededor de 90 %, alrededor de 99 % o alrededor de 99,9 % en peso. El porcentaje de pureza óptica en peso es la relación del peso del enantiómero presente dividido entre el peso combinado del enantiómero presente y el peso de su isómero óptico.

En la representación ilustrada de los compuestos proporcionados a lo largo de la presente solicitud, una línea cónica engrosada () indica un sustituyente que está por encima del plano del anillo al que pertenece el carbono asimétrico y una línea de puntos () indica un sustituyente que está por debajo del plano del anillo al que pertenece el carbono asimétrico.

Tal como se usa en la presente, un compuesto de la presente invención puede encontrarse en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos, racematos o mezclas de estos.

Una forma con etiquetado isotópico de un compuesto descrito tiene uno o más átomos del compuesto remplazados por uno o más átomos con una masa atómica o un número de masa diferente que el habitual en mayor abundancia natural. Los ejemplos de isótopos que se encuentran disponibles fácilmente a nivel comercial y que pueden incorporarse a un compuesto descrito mediante métodos muy conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 18O, 17O, 31P, 32P, 35S, 18F y 36Cl, respectivamente. Un compuesto con etiquetado isotópico que se proporciona en la presente puede prepararse habitualmente mediante la realización de los procedimientos descritos en la presente, remplazado un reactante sin etiquetado isotópico por un reactante con etiquetado isotópico.

La concentración de un isótopo más pesado de ese tipo, específicamente el deuterio, puede definirse según el factor de enriquecimiento isotópico. Tal como se usa en la presente, la expresión «factor de enriquecimiento isotópico» significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural del isótopo especificado. Si un átomo de hidrógeno en un compuesto de la presente invención se remplaza como deuterio, ese compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio al 52,5 % en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio al 60 %), al menos 4500 (incorporación de deuterio al 67,5 %), al menos 5000 (incorporación de deuterio al 75 %), al menos 5500 (incorporación de deuterio al 82,5 %), al menos 6000 (incorporación de deuterio al 90 %), al menos 6333,3 (incorporación de deuterio al 95 %), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio al 97 %), al menos 6600 (incorporación de deuterio al 99 %) o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio al 99,5 %).

Un compuesto con etiquetado isotópico tal como se proporciona en la presente puede usarse de

diversas maneras beneficiosas. Los compuestos que tienen 14C incorporado son adecuados para ensayos de distribución en tejidos de sustratos y/o medicamentos. El tritio (3H) y el carbono-14 (14C) son isótopos preferidos debido a una preparación sencilla y a una excelente detectabilidad. Los isótopos más pesados, por ejemplo, el deuterio (2H), tienen ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica. El metabolismo se ve afectado por el efecto principal de cinética del isótopo, donde el isótopo más pesado tiene una energía del estado fundamental más baja y provoca una reducción en la ruptura del enlace limitador de velocidad. La ralentización del metabolismo puede conducir a un aumento de la semivida in vivo o a una reducción de los requisitos de dosificación o a una mejora del índice terapéutico.

Para acceder a una explicación adicional, véase S. L. Harbeson y R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, Foster, A. B., «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», Trends in Pharmacological Sciences, 5: 524-527 (1984) y Foster, A. B., «Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics: Implications for Drug Design», Advances in Drug Research, 14: 1-40 (1985).

La estabilidad metabólica puede verse afectada por el procesamiento del compuesto en diferentes órganos del cuerpo. Por ejemplo, los compuestos con perfiles farmacocinéticos deficientes son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsómicos de hígado in vitro disponibles actualmente proporcionan información valiosa sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez ayuda en el diseño racional de los compuestos deuterados tal como se describe en la presente. Se pueden medir mejoras en varios ensayos conocidos en la técnica, tales como aumentos en la semivida in vivo (t1/2), la concentración con un efecto terapéutico máximo (Cmáx), el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de respuesta a la dosis, y la biodisponibilidad; y en cuanto a reducción de costos de materiales, dosis y depuración.

Otro efecto de los compuestos deuterados puede ser la disminución o la eliminación de metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico mediante la escisión de enlaces carbono-hidrógeno (C-H) de carácter oxidativo, el análogo deuterado tendrá un tiempo de reacción más largo y se enlentecerá la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Véase, p. ej., Hanzlik et ál., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et ál., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et ál., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et ál. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

El término «sujeto» para el cual se contempla la administración incluye, de modo no taxativo, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo etario, p. ej., un sujeto pediátrico (p. ej., lactante, niño, adolescente) o un sujeto adulto (p. ej., adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/u otros primates (p. ej., macacos cangrejeros, macacos de la India); mamíferos, incluidos los mamíferos de importancia comercial, tales como vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros y/o aves, lo cual incluye, aves de importancia

comercial, tales como pollos, patos, gansos, codornices y/o pavos. Los sujetos preferidos son los seres humanos.

Tal como se usa en la presente, un producto terapéutico que «evita» un trastorno o una afección hace referencia a un compuesto que, en una muestra estadística, reduce la aparición del trastorno o la afección en la muestra tratada con respecto a una muestra de control no tratada, o retrasa el comienzo o reduce la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o la afección con respecto a la muestra de control no tratada.

El término «tratar» significa disminuir, suprimir, atenuar, aminorar, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad (p. ej., una enfermedad o un trastorno indicado en la presente), disminuir la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados a la enfermedad. El tratamiento incluye tratar un síntoma de una enfermedad, un trastorno o una afección. Sin quedar circunscritos a limitaciones teóricas, en algunas encarnaciones, el tratamiento incluye el aumento de la actividad deficiente del CFTR. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (p. ej., enfermedad u otro estado no deseado del sujeto), el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al sujeto contra el desarrollo de la afección no deseada), mientras que, si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la afección no deseada existente o sus efectos secundarios).

Tal como se usa en la presente, el término «profármaco» significa un derivado farmacológico de una molécula de fármaco original que requiere biotransformación, ya sea espontánea o enzimática, dentro del organismo para liberar el fármaco activo. Por ejemplo, los profármacos son variaciones o derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos escindibles en determinadas condiciones metabólicas que, cuando se escinden, se convierten en los compuestos de la invención. Esos fármacos entonces tienen actividad farmacéutica in vivo, cuando se someten a solvólisis en condiciones fisiológicas o experimentan degradación enzimática. Los compuestos de profármacos en la presente pueden denominarse simples, dobles, triples, etc., dependiendo de la cantidad de etapas de biotransformación necesarias para liberar el fármaco activo dentro del organismo, y de la cantidad de funcionalidades presentes en una forma de tipo precursora. Las formas de profármacos a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o retraso de la liberación en el organismo del mamífero (véase, p. ej., Bundgard, Design of Prodrugs, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985 y Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, págs. 352-401, Academic Press, San Diego, CA, 1992). Los profármacos comúnmente conocidos en la técnica incluyen derivados de ácidos muy conocidos, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante la reacción de los ácidos originales con un alcohol adecuado, amidas preparadas mediante la reacción del compuesto ácido original con una amina, grupos básicos reaccionados para formar un derivado de base con acilación, etc. Por supuesto, otros derivados de profármacos pueden combinarse con otras características descritas en la presente para mejorar la biodisponibilidad.

De esa manera, los expertos en la técnica se darán cuenta de que determinados compuestos descritos en la presente que tienen grupos carboxílicos, hidroxi, amido o amino libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos con un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos que se unen covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos de ácido carboxílico, hidroxi o amino libres de los compuestos de la presente descripción. Los residuos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos que tienen un resto de carbonato, carbamato, amida o éster alquílico unido de manera covalente a cualquiera de los sustituyentes descritos anteriormente en la presente.

Una «cantidad con eficacia terapéutica», tal como se usa en la presente, hace referencia a una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad con eficacia terapéutica puede hacer referencia a una cantidad suficiente para mejorar al menos un signo o síntoma de fibrosis quística.

Una «respuesta» a un método de tratamiento puede incluir una disminución o mejora de los síntomas negativos, una disminución de la progresión de una enfermedad o sus síntomas, un aumento de los síntomas beneficiosos o resultados clínicos, una disminución de los efectos secundarios, la estabilización de la enfermedad, el remedio parcial o completo de la enfermedad, entre otros.

Tal como se usa en la presente, «CFTR» significa regulador de la conductancia a nivel transmembranario de la fibrosis quística. Los defectos en la función del canal iónico del CFTR se deben a mutaciones de pérdida de función del CFTR. Esas mutaciones conducen a la disfunción de la glándula exocrina, la depuración mucociliar anormal y provocan fibrosis quística. La mutación más común del CFTR en pacientes con fibrosis quística (CF) conduce a la eliminación específica de tres nucleótidos del codón para la fenilalanina en la posición 508. Esta mutación, que se encuentra en ~70 % de los pacientes con CF en todo el mundo, se denomina «ΔF508». La mutación ΔF508 disminuye la estabilidad del dominio NBD1 del CFTR y limita el ensamblado entre dominios del CFTR. Dado que la CF es una enfermedad autosómica recesiva, un paciente con CF que alberga la mutación ΔF508 del CFTR también debe tener una segunda copia defectuosa del CFTR. Se han identificado aproximadamente 2000 mutaciones diferentes del CFTR causantes de CF en pacientes con CF. Los pacientes con CF que albergan la mutación ΔF508 del CFTR pueden ser homocigotos con respecto a esa mutación (ΔF508/ΔF508). Los pacientes con CF también pueden ser heterocigotos con respecto a ΔF508, si el segundo alelo del CFTR que tienen esos pacientes contiene en su lugar una mutación de pérdida de función del CFTR diferente. Esas mutaciones del CFTR incluyen, de modo no taxativo, G542X, G551D, N1303K, W1282X, R553X, R117H, R1162X, R347P, G85E, R560T, A455E, ΔI507, G178R,

S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P y G1349D.

Tal como se usa en la presente, la expresión «modulador del CFTR» hace referencia a un compuesto que aumenta la actividad del CFTR. En determinados aspectos, un modulador del CFTR es un corrector del CFTR o un potenciador del CFTR o un compuesto de doble acción con actividades de un corrector y un potenciador. Estos agentes de doble acción son útiles cuando las mutaciones dan lugar a la ausencia o a una cantidad reducida de proteína CFTR sintetizada.

Tal como se usa en la presente, la expresión «corrector del CFTR» hace referencia a un compuesto que aumenta la cantidad de proteína CFTR funcional en la superficie celular, mediante lo cual se mejora el transporte iónico a través del CFTR. Los correctores del CFTR «rescatan» parcialmente el pliegue incorrecto de la proteína CFTR, particularmente ese pliegue incorrecto que surge de mutaciones dentro del CFTR, mediante lo cual se permite la maduración del CFTR y la expresión funcional en la superficie celular. Los correctores del CFTR pueden modificar el entorno del pliegue de la célula de una manera que promueva el pliegue del CFTR, e incluyen compuestos que interactúan directamente con la proteína CFTR para modificar su pliegue, maduración conformacional o estabilidad. Los ejemplos de correctores incluyen, de modo no taxativo, VX-809, VX-661, VX-152, VX-440, VX-445, VX-659, VX-121, VX-983, compuestos descritos en US20190248809A1, GLPG2222, GLPG2737, GLPG3221, GLPG2851, FDL169, FDL304, FDL2052160, FD2035659 y PTI-801.

Tal como se usa en la presente, la expresión «potenciador del CFTR» hace referencia a un compuesto que aumenta la actividad del canal iónico de la proteína de CFTR ubicada en la superficie celular, lo que produce una mejora en el transporte iónico. Los potenciadores del CFTR restauran las funciones defectuosas de los canales como resultado de mutaciones del CFTR, o que de otro modo aumentan la actividad del CFTR en la superficie celular. Los ejemplos de potenciadores incluyen, de modo no taxativo, ivacaftor (VX770), ivacaftor deuterado (CPT 656, VX-561), PTI-808, QBW251, GLPG1837, GLPG2451, ABBV-3067, ABBV-974, ABBV-191, FDL176 y genisteína.

Tal como se usa en la presente, «enfermedad o afección del CFTR» hace referencia a una enfermedad o afección asociada a la actividad deficiente del CFTR, por ejemplo, fibrosis quística, ausencia bilateral congénita de conductos deferentes (CBAVD), pancreatitis aguda, recurrente o crónica, bronquiectasia diseminada, asma, aspergilosis pulmonar alérgica, neumonía congénita, malabsorción intestinal, enfermedad celíaca, poliposis nasal, infección por micobacterias no tuberculosas, esteatorrea pancreática, atresia intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sinusitis crónica, enfermedad del ojo seco, deficiencia de proteína C, abetalipoproteinemia, enfermedad de almacenamiento lisosomal, quilomicronemia tipo 1, enfermedad pulmonar leve, deficiencias de procesamiento de lípidos, angioedema hereditario tipo 1, coagulación-fibrinólisis, hemocromatosis hereditaria, síndrome metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica, estreñimiento, insuficiencia pancreática, enfisema hereditario y síndrome de Sjögren.

Métodos de uso

En la presente se describen métodos de tratamiento de la actividad deficiente del CFTR en una célula, que comprenden poner en contacto a la célula con un compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, la puesta en contacto con la célula tiene lugar en un sujeto que lo necesite, mediante lo cual se trata una enfermedad o un trastorno mediado por la actividad deficiente del CFTR.

Asimismo, en la presente se describen métodos de tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por la actividad deficiente del CFTR que comprenden administrar un compuesto con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero, preferentemente un ser humano. En algunas modalidades, la enfermedad está asociada a la regulación de volúmenes de líquido a través de las membranas epiteliales, particularmente una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias tal como la CF o la EPOC. Esas enfermedades y afecciones incluyen, de modo no taxativo, fibrosis quística, asma, EPOC inducida por fumar, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), neumonía congénita, malabsorción intestinal, enfermedad celíaca, poliposis nasal, infección micobacteriana no tuberculosa, esteatorrea pancreática, atresia intestinal, enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosómico, enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mileoperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebular de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, distrofia miotónica, encefalopatías espongiformes, enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, enfermedad de Sjögren, osteoporosis, osteopenia, curación ósea y crecimiento óseo, reparación ósea, regeneración ósea, reducción de la resorción ósea, aumento de la deposición ósea, síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita, síndrome de Bartter de tipo III, enfermedad de Dent, hiperecplexia, epilepsia, hiperecplexia,

enfermedad de almacenamiento lisosómico, síndrome de Angelman, discinesia ciliar primaria (PCD), PCD con situs inversus, PCD sin situs inversus y aplasia ciliar.

Esas enfermedades y afecciones incluyen, de modo no taxativo, fibrosis quística, ausencia bilateral congénita de conductos deferentes (CBAVD), pancreatitis aguda, recurrente o crónica, bronquiectasia diseminada, asma, aspergilosis pulmonar alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinosinusitis crónica, neumonía congénita, malabsorción intestinal, enfermedad celíaca, poliposis nasal, infección por micobacterias no tuberculosas, esteatorrea pancreática, atresia intestinal, enfermedad del ojo seco, deficiencia de proteína C, abetalipoproteinemia, enfermedad de almacenamiento lisosomal, quilomicronemia tipo 1, enfermedad pulmonar leve, deficiencias de procesamiento de lípidos, angioedema hereditario tipo 1, coagulación-fibrinólisis, hemocromatosis hereditaria, síndrome metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica, estreñimiento, insuficiencia pancreática, enfisema hereditario y síndrome de Sjögren. En algunas modalidades, la enfermedad es la fibrosis quística.

En la presente se proporcionan métodos de tratamiento de la fibrosis quística, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite, un compuesto tal como se describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En la presente también se proporcionan métodos de reducción de la gravedad de la fibrosis quística, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto tal como se describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas encarnaciones, el sujeto corre el riesgo de desarrollar fibrosis quística, y la administración se realiza antes de la aparición de síntomas de fibrosis quística en el sujeto.

En la presente se proporcionan compuestos tal como se describe en la presente para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por una actividad deficiente del CFTR. En la presente también se proporcionan usos de un compuesto tal como se describe en la presente para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección mediada por la actividad deficiente del CFTR.

Los compuestos y métodos descritos en la presente pueden usarse para tratar a sujetos que tienen una actividad deficiente del CFTR y albergan mutaciones del CFTR como ΔF508. La mutación ΔF508 impide el pliegue, la estabilidad, el traslado y la función normales del CFTR al disminuir la estabilidad del dominio NBD1 del CFTR, la competencia del ensamblaje entre dominios del CFTR, o ambas. Debido a su impacto en la interfaz ICL4, un corrector del CFTR con un mecanismo dirigido por ICL4 puede ser eficaz en sujetos que alberguen las siguientes mutaciones: ΔF508-CFTR (>70 % de todos los pacientes con CF albergan al menos una copia) y mutaciones que provocan la inestabilidad de la interfaz ICL4, por ejemplo: G85E, H139R, H1054D, L1065P, L1077P, R1066C y otras mutaciones del CFTR donde está en riesgo la estabilidad de la interfaz ICL4.

En la presente se proporcionan kits para usar en la medición de la actividad del CFTR o un fragmento de este en una muestra biológica in vitro o in vivo. El kit puede contener: (i) un

compuesto tal como se describe en la presente, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito, y (ii) instrucciones para: a) poner en contacto el compuesto o la composición con la muestra biológica; y b) medir la actividad de dicho CFTR o un fragmento de este. En algunas modalidades, la muestra biológica es material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de este; sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, otros fluidos corporales o extractos de estos. En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

Tratamientos combinados

Tal como se usa en la presente, la expresión «terapia combinada» significa administrar a un sujeto (p. ej., ser humano) dos o más moduladores del CFTR, o un modulador del CFTR y un agente tal como antibióticos, inhibidores de ENaC, inhibidores de la GSNO (S-nitrostiol s-nitroglantión) reductasa y una terapia o un sistema de corrección de CRISPR Cas (tal como se describe en US 2007/0022507 y similares).

En determinadas modalidades, el método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por una actividad deficiente del CFTR comprende administrar un compuesto tal como se describe en la presente junto con otro u otros agentes terapéuticos. En algunas modalidades, se administra un agente terapéutico adicional. En otras modalidades, se administran al menos dos agentes terapéuticos adicionales.

Otros agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo, inhibidores de ENaC, agentes mucolíticos, broncodilatadores, antibióticos, agentes antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, agentes moduladores de los canales iónicos, agentes terapéuticos usados en la genoterapia, agentes que reducen el líquido de la superficie de las vías respiratorias y/o reducen el pH de la superficie de las vías respiratorias, correctores del CFTR y potenciadores del CFTR, u otros agentes que modulan la actividad del CFTR.

En algunas modalidades, al menos un agente terapéutico adicional se selecciona de entre uno o más moduladores del CFTR, uno o más correctores del CFTR y uno o más potenciadores del CFTR.

Los ejemplos no taxativos de moduladores, correctores y potenciadores del CFTR incluyen VX-770 (Ivacaftor), VX-809 (Lumacaftor, ácido 3-(6-(I-(2,2-5 difluorobenzo[d][1,3]dioxo1-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, VX-661 (Tezacaftor, I-(2,2-difluoro-1, 3-benzodioxo1-5-il)-N-[I-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(2-hidroxi-l,I-dimetiletil)- IH-indol-5-il]-ciclopropanocarboxamida), VX-983, VX-152, VX-440, VX-445, VX-659, VX-371, VX-121, Orkambi, compuestos descritos en US20190248809A1, Ataluren (PTC 124) (ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazo1-3-il]benzoico), PTI-130 (Proteostasis), PTI-801, PTI-808, PTI-428, N91115.74 (cavosonstat), QBW251 (Novartis) compuestos descritos en WO2011113894, compuestos N30 Pharmaceuticals (p. ej., WO 2014/186704), ivacaftor deuterado (p. ej., CTP-656 o VX-561), GLPG2222, GLPG3221, GLPG2451, GLPG3067, GLPG2851, GLPG2737, GLPG1837 (N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-

carboxamida), GLPG2665 (Galapagos), ABBV-191 (Abbvie), ABBV-974, FDL 169 (Flatley Discovery lab), FDL 176, FDL438, FDL304, FD2052160, FD1881042, FD2027304, FD2035659, FD2033129, FD1860293, CFFT-Pot01, CFFT-Pot-02, P-1037, glicerol, fenilbutirato, y similares.Los ejemplos no taxativos de agentes antiinflamatorios son N6022 (ácido 3-(5-(4-(IH-imidazol-I-il)10 fenil)-I-(4-carbamoil-2-metilfenil)-'H-pirrol-2-il)propanoico), ibuprofeno, Lenabasum (anabasum), Acebilustat (CTX-4430), LAU-7b, POL6014, ácido docosahexaenoico, alfa-1 anti-tripsina, sildenafilo. Otros agentes terapéuticos también incluyen, de modo no taxativo, un agente mucolítico, un modificador de la reología del moco (tal como solución salina hipertónica, manitol y terapia basada en oligosacáridos), un broncodilatador, un antiinfeccioso (tal como tazobactam, piperacilina, rifampina, meropenum, ceftazidima, aztreonam, tobramicina, fosfomicina, azitromicina, vancomicina, galio y colistina), un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un modulador del CFTR que no sea un compuesto de la presente invención, y un agente nutricional. Otros agentes terapéuticos pueden incluir tratamientos para afecciones comórbidas de la fibrosis quística, tal como la insuficiencia pancreática exocrina que puede tratarse con Pancrelipasa o Liprotamasa.

Los ejemplos de potenciadores del CFTR incluyen, de modo no taxativo, Ivacaftor (VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, PTI-808, ABBV-3067, ABBV-974, ABBV-191, FDL176, FD1860293, GLPG2451, GLPG1837 y N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirán-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida. Los ejemplos de potenciadores también se describen en publicaciones: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014180562, WO2015018823, y las solicitudes de patentes estadounidenses con los n.º de serie 14/271,080, 14/451,619 y 15/164,317.

Los ejemplos no taxativos de correctores incluyen Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il}ciclopropanocarboxamida (VX-661), VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, GLPG3221, GLPG2851, VX-152, VX-440, VX-121, VX-445, VX-659, PTI-801, FDL169, FDL304, FD2052160 y FD2035659. Los ejemplos de correctores también se describen en US20160095858A1, US20190248809A1 y las solicitudes estadounidenses con los n.º de serie 14/925,649 y 14/926,727.

En determinadas modalidades, el agente terapéutico adicional es un amplificador del CFTR. Los amplificadores del CFTR mejoran el efecto de los moduladores conocidos del CFTR, tales como los potenciadores y correctores. Los ejemplos de amplificador del CFTR incluyen PTI130 y PTI-428. También se describen ejemplos de amplificadores en las publicaciones: WO2015138909 y WO2015138934.

En determinadas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente que reduce la actividad del bloqueador epitelial de canales de sodio (ENaC) ya sea directamente mediante el

bloqueo del canal o indirectamente mediante la modulación de proteasas que conduzcan a un aumento en la actividad de ENaC (p. ej., serina proteasas, proteasas activadoras de canales). Los ejemplos de esos agentes incluyen camostat (un inhibidor de proteasas similar a la tripsina), QAU145, 552-02, ETD001, GS-9411, INO-4995, Aerolytic, amilorida, AZD5634 y VX-371. Otros agentes que reducen la actividad del bloqueador epitelial de los canales de sodio (ENaC) pueden encontrarse, por ejemplo, en las publicaciones PCT n.° WO2009074575 y WO2013043720; y la pat. estadounidense n.º 8,999,976.

En una modalidad, el inhibidor de ENaC es VX-371. En una modalidad, el inhibidor de ENaC es SPX-101(S18).

En determinadas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente que modula la actividad del canal de Cl TMEM16A que no es de CFTR. Los ejemplos no taxativos de esos agentes incluyen activadores de TMEM16A, denufosol, melitina, cinamaldehído, 3,4,5-trimetoxi-N-(2-metoxietil)-N-(4-fenil-2-tiazolil)benzamida, INO-4995, CLCA1, ETX001, ETD002 y fosfatidilinositol diC8-PIP2 e inhibidores de TMEM16A, 10bm, arctigenina, deshidroandrografolida, Ani9, niclosamida y benzbromarona.

En determinadas modalidades, la combinación de un compuesto con la Fórmula (I), con un segundo agente terapéutico puede tener un efecto sinérgico en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades o trastornos mediados por la adenosina. En otras modalidades, la combinación puede tener un efecto aditivo.

Composiciones farmacéuticas

Es posible utilizar las composiciones y los métodos de la presente invención para tratar a un sujeto que lo necesite. En determinadas modalidades, el sujeto es un mamífero tal como un ser humano o un mamífero no humano. Cuando se administra a un sujeto, tal como un ser humano, la composición o el compuesto se administra preferentemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. En la técnica se conocen bien los portadores farmacéuticamente aceptables e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas, tales como agua o solución salina fisiológicamente amortiguada u otros solventes o vehículos, tales como glicoles, glicerol, aceites tales como aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. En una modalidad preferida, cuando esas composiciones farmacéuticas son para la administración en seres humanos, en particular para vías de administración invasivas (es decir, vías tales como la inyección o el implante, que eluden el transporte o la difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa se encuentra libre de pirógenos o sustancialmente libre de pirógenos. Los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, para que efectúen una liberación retardada de un agente o para que se dirijan de manera selectiva a una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede encontrarse en forma de dosificación unitaria tal como comprimido, cápsula (que incluye cápsula dispersable y cápsula de gelatina), gránulo, liófilo para reconstitución, polvo, solución,

jarabe, supositorio, inyección o similar. La composición también puede estar presente en un sistema de administración transdérmica, p. ej., un parche dérmico. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para la administración tópica, tal como gotas para los ojos.

Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúen, por ejemplo, para estabilizar, aumentar la solubilidad o aumentar la absorción de un compuesto, tal como un compuesto de la invención. Esos agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de peso molecular bajo u otros estabilizadores o excipientes. La elección de un portador farmacéuticamente aceptable, incluso de una sustancia fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la vía de administración de la composición. La preparación o composición farmacéutica puede ser un sistema de administración de fármacos de autoemulsión o un sistema de administración de fármacos de automicroemulsión. La composición (preparación) farmacéutica también puede ser un liposoma u otra matriz polimérica, que puede tener incorporado, por ejemplo, un compuesto de la invención. Los liposomas, por ejemplo, que comprenden fosfolípidos u otros lípidos, son portadores no tóxicos, fisiológicamente aceptables y metabolizables cuya elaboración y administración es relativamente simple.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» se usa en la presente para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados, dentro del alcance del buen criterio médico, para ser usados en contacto con los tejidos de un sujeto sin provocar toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, de acuerdo con una relación riesgo/beneficio aceptable.

La expresión «portador farmacéuticamente aceptable», tal como se usa en la presente, hace referencia a un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación en estado líquido o sólido. Cada portador debe ser «aceptable» en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de la formulación y no sea perjudicial para el sujeto. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de amortiguación, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógeno; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19)

alcohol etílico; (20) soluciones amortiguadoras de fosfato y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Una composición farmacéutica (preparación) puede administrarse a un sujeto mediante una de cualquier cantidad de vías de administración que incluyen, por ejemplo, la vía oral (p. ej., pociones como en soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, comprimidos, cápsulas (lo cual incluye cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua); la absorción a través de la mucosa oral (p. ej., de manera sublingual); la vía anal, rectal o vaginal (por ejemplo, como un pesario, una crema o una espuma); la vía parenteral (lo cual incluye la vía intramuscular, intravenosa, subcutánea o intratecal como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril); la vía nasal; intraperitoneal; subcutánea; transdérmica (por ejemplo, como un parche aplicado en la piel); y la vía tópica (por ejemplo, como una crema, un ungüento o un aerosol aplicado en la piel o como gotas para los ojos). El compuesto también puede formularse para la inhalación. En determinadas modalidades, un compuesto puede simplemente disolverse o suspenderse en agua estéril. Los detalles de vías de administración apropiadas y las composiciones adecuadas para estas pueden encontrarse, por ejemplo, en las pat. estadounidenses n.º 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 y 4,172,896, así como en patentes citadas en ellas.

Las formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en formas de dosificación unitaria y pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del sujeto en tratamiento y el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una única forma de dosificación será generalmente la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. Por lo general, dentro del cien por ciento, esta cantidad variará de alrededor de 1 por ciento a alrededor de noventa y nueve por ciento del ingrediente activo, preferentemente de alrededor de 5 por ciento a alrededor de 70 por ciento, más preferentemente de alrededor de 10 por ciento a alrededor de 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto activo, tal como un compuesto de la invención, con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al asociar de forma uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden encontrarse en forma de cápsulas (lo cual incluye cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), sellos, píldoras, comprimidos, grageas (mediante el uso de una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto), liófilo, polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite,

o como un elíxir o jarabe, o como pastillas (mediante el uso de una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno con una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente descripción como ingrediente activo. Las composiciones o los compuestos también pueden administrarse como un bolo, un electuario o una pasta.

Con el fin de preparar formas de dosificación sólidas para la administración oral (cápsulas (lo cual incluye cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), comprimidos, pastillas, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como arcilla de caolín y bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de estos; (10) agentes de formación de complejos, tales como ciclodextrinas modificadas y no modificadas; y (11) agentes colorantes. En el caso de cápsulas (que incluyen cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. También es posible emplear composiciones sólidas similares como rellenos en cápsulas rellenas de gelatina blandas o duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de peso molecular alto y similares.

Se puede elaborar un comprimido mediante compresión o moldeado opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Los comprimidos pueden prepararse mediante el uso de un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse mediante el moldeo en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas, tales como grageas, cápsulas (lo cual incluye cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ranurarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo mediante el uso, por ejemplo, de

hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Opcionalmente, estas composiciones también pueden contener agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen únicamente el/los ingrediente/s activo/s o, preferentemente, en una parte determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de embebido que se pueden usar incluyen ceras y sustancias poliméricas. El ingrediente activo también puede encontrarse en forma microencapsulada, de ser adecuado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquida útiles para la administración oral incluyen emulsiones, liófilos para reconstitución, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables. Además de los ingredientes activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, ciclodextrinas y sus derivados, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de estos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, ésteres de sorbitano y sorbitol de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de estos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para la administración rectal, vaginal o uretral pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mediante la mezcla de uno o más compuestos activos con uno o más excipientes o vehículos adecuados no irritantes que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para la administración en la boca pueden presentarse como un enjuague bucal o un aerosol oral, o un ungüento oral.

De manera alternativa o adicional, las composiciones pueden formularse para el suministro a través de un catéter, estent, cable u otro dispositivo intraluminal. El suministro a través de esos

dispositivos puede ser especialmente útil para el suministro a la vejiga, la uretra, el uréter, el recto o el intestino.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal incluyen formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen esos portadores que se consideran adecuados en la técnica.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un excipiente farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, solución amortiguadora o propelente que sea necesario.

Los ungüentos, las pastas, las cremas y los geles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.

Los polvos y los aerosoles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tal como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Esas formas de dosificación pueden elaborarse al disolver o dispersar el compuesto activo en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de ese flujo puede controlarse al proporcionar una membrana de control de la velocidad o al dispersar el compuesto en un gel o una matriz de carácter polimérico.

El alcance de la presente invención también contempla formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos, soluciones oculares y similares. Las formulaciones oftálmicas de ejemplo se describen en las publicaciones estadounidenses n.° 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 y 2005/004074 y la patente estadounidense n.° 6,583,124, cuyos contenidos se incorporan a la presente mediante referencia. Si se desea, las formulaciones oftálmicas líquidas tienen propiedades similares a las de los fluidos lagrimales, humor acuoso o humor vítreo o son compatibles con esos fluidos. Una vía de administración preferida es la administración local (p. ej., administración tópica, tales como gotas para los ojos, o administración mediante un implante).

Las expresiones «administración parenteral» y «administrado/a por vía parenteral», tal como se usan en la presente, significan modos de administración sin ser la administración enteral y tópica, habitualmente mediante inyección e incluyen, de modo no taxativo, administración por infusión e inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital,

intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos activos en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas, estériles y farmacéuticamente aceptables o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacterioestáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor o agentes de suspensión o espesantes deseados.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares) y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Es posible mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, al mantener el tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es conveniente enlentecer la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante la utilización de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. Entonces, la velocidad de absorción del fármaco depende de su velocidad de disolución, la que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De manera alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrado parenteralmente se logra al disolver o suspender el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósitos inyectables se elaboran mediante la formación de matrices microencapsuladas de los compuestos previstos en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Es posible controlar la velocidad de liberación del fármaco en función de la relación del fármaco con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Para usar en los métodos de la presente invención, los compuestos activos pueden administrarse por sí mismos o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0,1 % a 99,5 % (más preferentemente, de 0,5 % a 90 %) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los métodos de introducción también pueden proporcionarse mediante dispositivos recargables o biodegradables. En los últimos años se han desarrollado y evaluado *in vivo* varios dispositivos poliméricos de liberación lenta para la administración controlada de fármacos, lo cual incluye biofarmacéuticos proteicos. Se puede usar una variedad de polímeros biocompatibles (incluidos los hidrogeles), que incluyen polímeros tanto biodegradables como no degradables, para formar un implante para la liberación sostenida de un compuesto en un sitio objetivo particular.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variar con el fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particular, sin resultar tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto o la combinación de compuestos particular empleada o el éster, sal o amida de estos, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción de los compuestos particulares empleados, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con los compuestos particulares empleados, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia clínica previa del paciente que se trata y factores similares conocidos en la técnica médica.

Un médico o veterinario con experiencia en la técnica puede determinar e indicar fácilmente la cantidad con eficacia terapéutica de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar con las dosis del compuesto o la composición farmacéutica en niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta lograr el efecto deseado. Una «cantidad con eficacia terapéutica» hace referencia a la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Por lo general, se comprende que la cantidad eficaz del compuesto variará según el peso, el sexo, la edad y los antecedentes médicos del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad eficaz pueden incluir, de modo no taxativo, la gravedad de la afección del sujeto, el trastorno a ser tratado, la estabilidad del compuesto y, de ser deseado, otro tipo de agente terapéutico administrado con el compuesto de la invención. Se puede suministrar una dosis total más grande mediante múltiples administraciones del agente. Los expertos en la técnica conocen métodos para determinar la eficacia y la dosificación (Isselbacher et ál. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13.ª ed., 1814-1882, que se incorpora a la presente mediante referencia).

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto activo utilizado en las composiciones y los métodos de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis mínima eficaz para

producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz generalmente dependerá de los factores que se describieron anteriormente.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado en intervalos adecuados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. En determinadas modalidades de la presente invención, se puede administrar el compuesto activo dos o tres veces al día. En modalidades preferidas, el compuesto activo se administrará una vez al día.

En determinadas modalidades, la dosificación sigue un diseño de 3+3. El diseño tradicional de 3+3 no requiere ningún modelado de la curva de toxicidad de la dosis más allá de la suposición clásica para los fármacos citotóxicos de que la toxicidad aumenta con la dosis. Este diseño basado en reglas tiene lugar con cohortes de tres pacientes; la primera cohorte se trata con una dosis inicial que se considera segura en función de la extrapolación de los datos toxicológicos animales, y las cohortes posteriores se tratan con niveles de dosis crecientes que se han fijado de antemano. En algunas modalidades, las tres dosis de un compuesto con la Fórmula (I) varían de alrededor de 100 mg a alrededor de 1000 mg por vía oral, tal como de alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg, tal como de alrededor de 400 mg a alrededor de 700 mg, tal como de alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, tal como de alrededor de 500 mg a alrededor de 1000 mg, y de manera adicional tal como de alrededor de 500 mg a alrededor de 600 mg. La administración de dosis puede ser tres veces al día cuando se toma con sin comida, o dos veces al día cuando se toma con comida. En determinadas modalidades, las tres dosis de un compuesto con la Fórmula (I) varían de alrededor de 400 mg a alrededor de 800 mg, tal como de alrededor de 400 mg a alrededor de 700 mg, tal como de alrededor de 500 mg a alrededor de 800 mg, y de manera adicional tal como de alrededor de 500 mg a alrededor de 600 mg dos veces al día. En determinadas modalidades preferidas, una dosis de más de alrededor de 600 mg se administra dos veces al día.

Si ninguno de los tres pacientes de una cohorte experimenta una toxicidad que limite la dosis, otros tres pacientes serán tratados con el siguiente nivel de dosis más alto. Sin embargo, si uno de los tres primeros pacientes experimenta una toxicidad que limite la dosis, tres pacientes más serán tratados con el mismo nivel de dosis. El aumento de la dosis continúa hasta que al menos dos pacientes de una cohorte de tres a seis pacientes experimenten toxicidades que limiten la dosis (es decir, ≥ alrededor del 33 % de los pacientes con una toxicidad que limita la dosis en ese nivel de dosis). La dosis recomendada para los ensayos de fase II se define convencionalmente como el nivel de dosis justo por debajo de este nivel de dosis tóxica.

En determinadas modalidades, el calendario de dosificación puede ser de alrededor de 40 mg/m^2 a alrededor de 100 mg/m^2, tal como de alrededor de 50 mg/m^2 a alrededor de 80 mg/m^2, y de manera adicional tal como de alrededor de 70 mg/m^2 a alrededor de 90 mg/m^2 por vía intravenosa durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención pueden usarse solos o pueden

administrarse de forma conjunta con otro tipo de agente terapéutico. Tal como se utiliza en la presente, la expresión «administración conjunta» hace referencia a cualquier forma de administración de dos o más compuestos terapéuticos diferentes, de forma tal que el segundo compuesto se administre mientras que el compuesto terapéutico administrado previamente sigue teniendo efecto en el cuerpo (p. ej., los dos compuestos son eficaces de forma simultánea en el sujeto, lo cual puede incluir los efectos sinérgicos de ambos compuestos). Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse en la misma formulación o en una formulación separada, de manera concomitante o en secuencia. En determinadas modalidades, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse con un lapso de una hora, 12 h, 24 h, 36 h, 48 h, 72 h o una semana entre sí. Por lo tanto, un individuo que recibe ese tratamiento puede beneficiarse con un efecto combinado de diferentes compuestos terapéuticos.

En determinadas modalidades, la administración conjunta de compuestos de la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales (p. ej., uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales) proporciona una eficacia mejorada con respecto a cada administración individual del compuesto de la invención (p. ej., un compuesto con la fórmula I o Ia)) o del o de los agentes terapéuticos adicionales. En determinadas de esas modalidades, la administración conjunta proporciona un efecto aditivo, donde un efecto aditivo hace referencia a la suma de cada uno de los efectos de la administración individual del compuesto de la invención y el o los agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención en las composiciones y métodos de la presente invención. Una sal de un compuesto de la presente invención se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo amino funcional, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo carboxilo funcional. De acuerdo con otra modalidad, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Una «sal farmacéuticamente aceptable» significa cualquier sal no tóxica que, al administrarse a un receptor, sea capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención. Un «contraión farmacéuticamente aceptable» es una parte iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal al administrarla a un recipiente.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenoesulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido parabromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados. Esas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito,

fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, terefatalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonatos, naftalen1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una modalidad, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

En determinadas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, de modo no taxativo, sales de amonio de alquilo, dialquilo, trialquilo o tetra-alquilo. En determinadas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, de modo no taxativo, L-arginina, benentamina, benzatina, betaína, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilenediamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, litio, L-lisina, magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, sodio, trietanolamina, trometaamina y sales de cinc. En determinadas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, de modo no taxativo, Na, Ca, K, Mg, Zn u otras sales metálicas.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables también pueden existir como diversos solvatos, tales como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, y similares. También se pueden preparar mezclas de dichos solvatos. La fuente de ese solvente puede provenir del solvente de cristalización, inherente en el solvente de preparación o cristalización, o adventicio con respecto a ese solvente.

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y desodorantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes metálicos, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Aunque las modalidades específicas de la presente descripción se describirán ahora con referencia a las preparaciones y los esquemas, debe entenderse que esas modalidades son solo

a modo de ejemplo y meramente ilustrativas de una pequeña cantidad de las muchas posibles modalidades específicas que pueden representar aplicaciones de los principios de la presente descripción. Varios cambios y modificaciones serán obvios para los expertos en la técnica teniendo en cuenta el beneficio de la presente descripción y se consideran dentro del espíritu y el alcance de la presente descripción, tal como se definirá de manera adicional en las reivindicaciones anexas.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que les otorga comúnmente el experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. Aunque en la práctica o en las pruebas se pueden usar otros compuestos o métodos, ahora se describirán determinados métodos preferidos en el contexto de los siguientes preparados y esquemas.

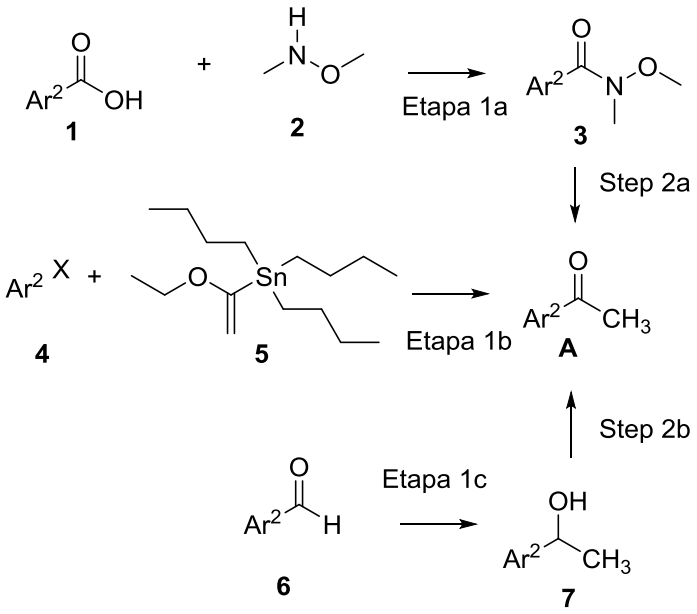
Se utilizaron varios protocolos sintéticos para producir los compuestos descritos en la presente. Estos protocolos sintéticos (véanse los esquemas más adelante) tienen intersecciones comunes y pueden usarse alternativamente para la síntesis de los compuestos descritos en la presente.

EJEMPLOS

ESQUEMAS GENERALES

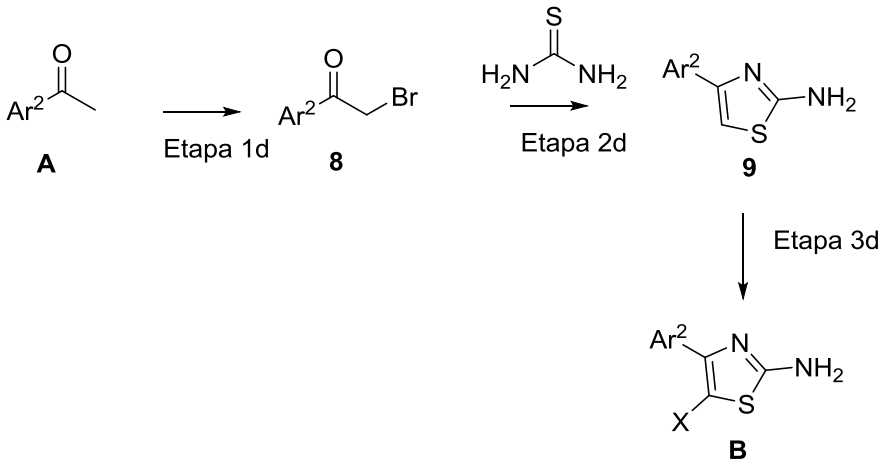
Los compuestos con la Fórmula (**I**) y los intermedios pueden prepararse mediante los procedimientos generales que se ilustran en los Esquemas 1-9**.**

Esquema 1.



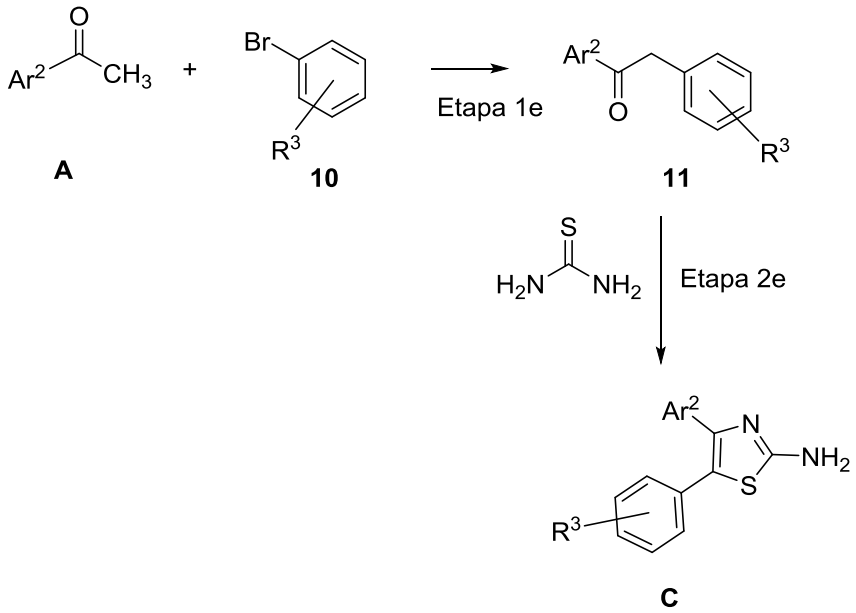
El Esquema 1 ilustra la síntesis del **Intermedio A**, una cetona de aril metilo. Cualquier material disponible en el mercado que pueda convertirse en una cetona de aril metilo puede aplicarse en este caso mediante el uso de reacciones químicas convencionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, el ácido **1** puede convertirse (Etapa 1a) en una amida de Weinreb (**3**) mediante el acoplamiento del ácido con metoxi(metil)amina (**2**). Luego, pueden agregarse fuentes de aniones de metilo, tales como el reactivo de Grignard o metilitio, a las amidas de Weinreb (Etapa 2a) para formar la cetona de aril metilo, **Intermedio A**. De manera alternativa, un derivado de haluro de arilo (**4**) puede someterse a acoplamiento de Stille (Etapa 1b) para formar la cetona de aril metilo **Intermedio A**. Aun de manera alternativa, un aldehído puede convertirse en alcohol (**7**) (Etapa 1c) en una reacción con un reactivo de Grignard o metillitio seguido por oxidación (Etapa 2b).

Esquema 2.



En el Esquema 2, una cetona de aril metilo (**Intermedio A**) puede transformarse en una cetona de aril bromometilo (**8**) **Intermedio A** con un agente de bromination, tal como tribromuro de piridinio (Etapa 1d). La condensación de **8** con tiourea en un solvente polar, tal como etanol, a temperatura ambiente o temperatura elevada, produce aril amino tiazol **9** (Etapa 2d). Un sustituyente de halógeno (X = bromo o yodo) puede introducirse en la posición 5 del aril amino tiazol mediante el tratamiento de **9** con un agente de halogenación adecuado, tal como NBS o NIS (Etapa 3d), para proporcionar el **Intermedio B**.

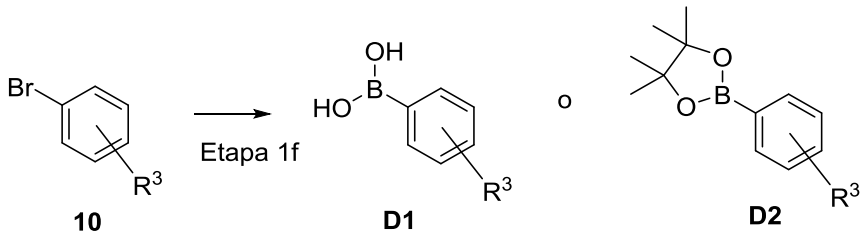
Esquema 3.



El Esquema 3 ilustra un método de preparación de un aril amino tiazol (**Intermedio C**). La aril metilo cetona (**Intermedio A)** se acopla con un bromuro de arilo (**10**) mediante el uso de un catalizador, tal como X-phos-Pd, a una temperatura elevada para producir cetona **11** (Etapa 1e). El bromuro de arilo **10** se obtiene en una reacción adecuada, tal como la alquilación de un fenol sustituido con un haluro de alquilo o un triflato de alquilo (por ejemplos ilustrativos, véase «Preparación de intermedios»). La condensación de **11** con tiourea (Etapa 2e) proporciona el

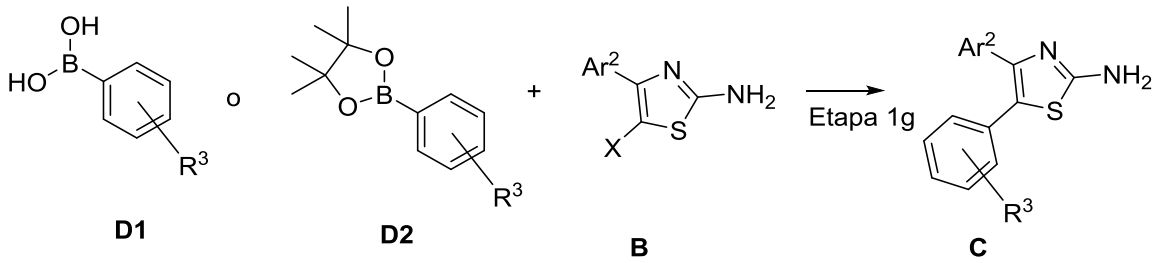
Intermedio C.

Esquema 4.



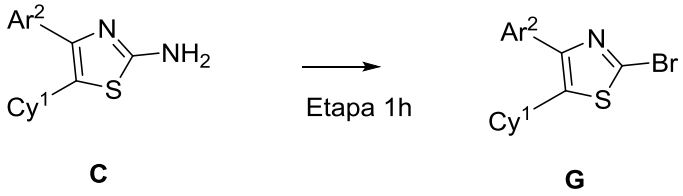
En el Esquema 4, el bromuro de arilo **10** se convierte en un ácido aril borónico p un éster de pinacol boro (**Intermedios D1 o D2**) mediante reacciones químicas convencionales conocidas en la técnica (Etapa 1f). D1 y D2 pueden usarse en la síntesis del **Intermedio C** de forma indistinta.

Esquema 5.



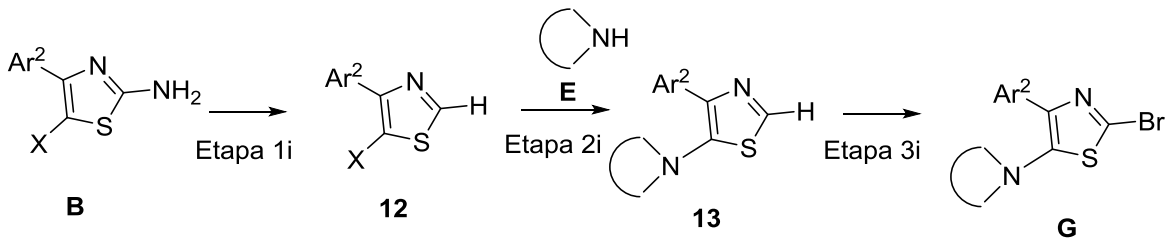
El Esquema 5 ilustra un método alternativo para preparar el **Intermedio C** mediante el acoplamiento del ácido borónico o el éster de pinacol boro (**D1 o D2**) con el **Intermedio B** (Etapa 1g).

Esquema 6.



En el Esquema 6, el grupo amino en el **Intermedio C** se convierte en un sustituyente de bromo en el Intermedio **G** mediante una reacción catalizada por $CuBr_2$ a temperatura elevada (Etapa 1h).

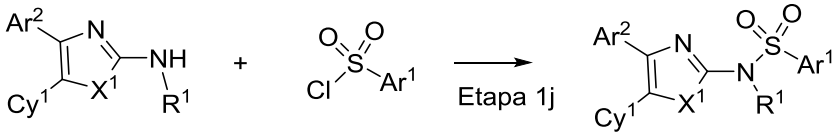
Esquema 7.



El Esquema 7 ilustra la preparación del **Intermedio G**, donde el sustituyente Cy^1 contiene un grupo conector de nitrógeno. En la Etapa 1i, el grupo amino en el tiazol (**Intermedio B**) puede

eliminarse a través de una reacción mediada por nitrito de terc-butilo para evitar la complicación de la reacción de reemplazo de halógeno en la posición 5 en la siguiente etapa. Después del reemplazo del halógeno en la posición 5 con un grupo amino (Etapa 2i), el halógeno en la posición 2 puede reintroducirse mediante una reacción simple de bromination o yodinación (Etapa 3i) para obtener el **Intermedio G**.

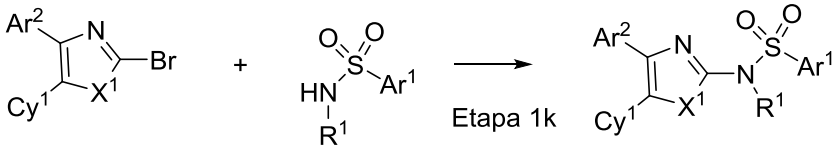
Esquema 8. Síntesis de los compuestos con la Fórmula (I), Método 1.



C **(I)**

El Esquema 8 ilustra el Método 1 de la síntesis de un compuesto con la Fórmula (**I**) mediante una reacción directa de formación de sulfonamida de los tiazoles de amino (**Intermedio C**) con cloruro de arilsulfonilo (Etapa 1j).

Esquema 9. Síntesis de los compuestos con la Fórmula (I), Método 2.



G **R** **(I)**

El Esquema 9 ilustra el Método 2 de la síntesis de un compuesto con la Fórmula (**I**) mediante una reacción de acoplamiento de Buchwald (Etapa 1k) del derivado de bromuro (**Intermedio G**) con sulfonamidas (**Intermedio R**). Para la síntesis de las sulfonamidas que no se encuentran disponibles en el mercado (**Intermedio R**), véase la sección «Preparación de intermedios».

Procedimientos analíticos

Los espectros de ^{1}H NMR se procesan a 400 MHz en un espectrómetro Gemini 400 o Varian Mercury 400 con una sonda ASW 5 mm, y usualmente, se registran a temperatura ambiente en un solvente deuterado, tal como D_2O, DMSO-D_6 o $CDCl_3$ a menos que se indique de otro modo. Los valores de desplazamiento químico (δ) se indican en partes por millón (ppm) con referencia a tetrametilsilano (TMS) como el estándar interno.

Se realizaron experimentos de cromatografía líquida a presión elevada-espectrometría de masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (RT) y los iones de masa asociados mediante el uso de los siguientes métodos.

Los espectros de masas (MS) se registraron mediante el uso de un espectrómetro de masas Micromass. Generalmente, el método utilizado fue ionización por electropulverización positiva, con un escaneo de m/z de masas de 100 a 1000. Se realizó cromatografía líquida en un desgasificador y bomba binaria Hewlett Packard serie 1100; los detectores auxiliares utilizados fueron: detector UV Hewlett Packard serie 1100, longitud de onda = 220 nm y detector evaporativo de dispersión de luz (ELS) Sedere SEDEX 75 temperatura = 46 °C, presión de N2 =

4 bar.

LCT: Grad (AcN+TFA al 0,05 %):(H_2O+TFA al 0,05 %) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min). Columna: YMC Jsphere 33x2 4 µM, 1 ml/min

MUX: Columna: YMC Jsphere 33x2, 1 ml/min

Grad (AcN+TFA al 0,05 %):(H_2O+TFA al 0,05 %) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min).

LCT2: YMC Jsphere 33x2 4 µM, (AcN+TFA al 0,05 %):(H_2O+TFA al 0,05 %) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min).

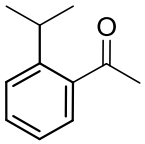
QU: YMC Jsphere 33x2 1ml/min, (AcN+ácido fórmico al 0,08 %):(H_2O+ácido fórmico al 0,1 %) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,0 min).

PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS

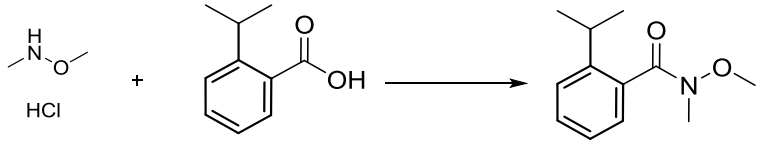
Esta sección, «Preparación de intermedios» ilustra la síntesis de los intermedios comunes usados en la preparación de los ejemplos. No se pretende enumerar todos los intermedios. En su lugar, los procedimientos que se muestran aquí son meramente ilustrativos. No deberían implicar ninguna limitación o restricción para los métodos utilizados para la síntesis de los ejemplos.

Intermedio A-1

1-(2-Isopropilfenil)etan-1-ona



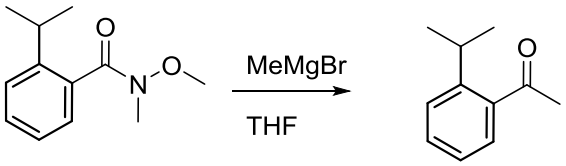
Etapa 1.



A una solución de ácido 2-isopropilbenzoico (1,39 g, 8,45 mmol) en DMF (13 mL) se le agregó HATU (6,42 g, 16,89 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,25 g, 12,88 mmol) y TEA (2,57 g, 25,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Los extractos se lavaron con agua (100 mL × 2), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto obtenido de ese modo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 5/1) para proporcionar 2-isopropil-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,50 g, 85,5 %) como un aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI): *m/z* 208 $[M+H]^+$.

Etapa 2.

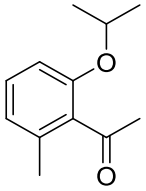


A una solución de 2-isopropil-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,75 g, 8,44 mmol) en THF (17 mL) se le agregó MeMgBr (8,5 mL, 25,5 mmol, 3,0 M) en N_2 a 0 °C. la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos se lavaron con agua (40 mL × 2), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para producir 1-(2-isopropilfenil)etan-1-ona (1,25 g, 91,3 %) como un aceite incoloro.

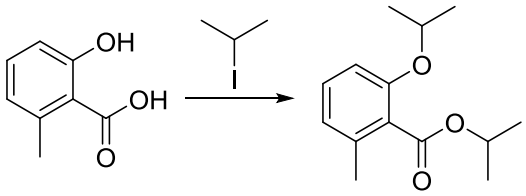
LCMS: MS (ESI): *m/z* 163 $[M+H]^+$.

Intermedio A-2

1-(2-isopropoxi-6-metilfenil)etan-1-ona



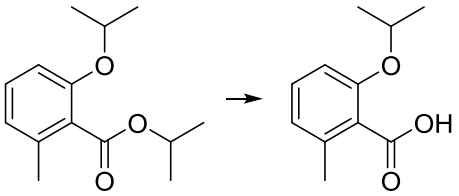
Etapa 1.



Una mezcla de ácido 2-hidroxi-6-metilbenzoico (5,0 g, 32,9 mmol), carbonato de potasio (18,16 g, 131,6 mmol), y 2-yodopropano (19,58 g, 115 mmol) en DMF (90 mL) se agitó a 50 °C durante la noche. LCMS indicó que se conservó el ácido 2-hidroxi-6-metil-benzoico, adicionalmente, se agregó 2-yodopropano (11,19 g, 65,8 mmol) y carbonato de potasio (9,08 g, 65,8 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante otras 4 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó (250 mL), y se extrajo con acetato de etilo (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 3), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 8 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto 2-isopropoxi-6-metilbenzoato de isopropilo como un aceite incoloro (7,648 g, 9 9% de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención 2,24 min. MS (ESI) *m/z* 237 $[M+H]^+$.

Etapa 2.

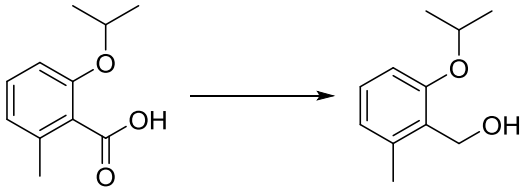


Se agregó hidróxido de potasio (54,5 g, 971 mmol) a la mezcla de 2-isopropoxi-6-metilbenzoato de isopropilo (7,65 g, 32,4 mmol) en sulfóxido de dimetilo (27 mL) y agua (30 mL) a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante la noche. Se diluyó con agua (30 mL), la mezcla se acidificó hasta pH = 2 con HCl 6 N a 0 °C, luego, se extrajo con acetato de etilo (80 mLx3), se lavó con salmuera (80 mLx3), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto ácido 2-isopropoxi-6-metilbenzoico como un aceite amarillo (5,28 g).

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 1,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H) ppm.

LCMS: Tiempo de retención 1,84 min. MS (ESI) *m/z* 177 $[M\text{-}OH]^+$.

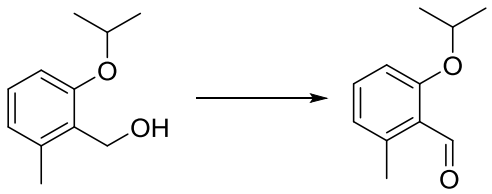
Etapa 3.



Se agregó un complejo de borano-sulfuro de metilo (52,5 mL, 105 mmol, 2,0 M) por goteo a la solución de ácido 2-isopropoxi-6-metilbenzoico (5,1 g, 26,3 mmol) en tetrahidrofurano (45 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a alrededor de pH = 8 con solución de hidróxido de sodio 2,0 M, se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con dietiléter (80 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto (2-isopropoxi-6-metilfenil)metanol como un aceite amarillo (4,21 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,95 min. MS (ESI) *m/z* 163 $[M\text{-}OH]^+$.

Etapa 4.

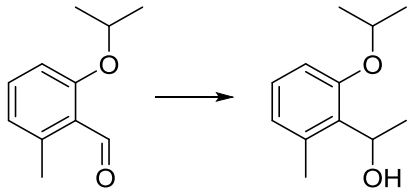


A una solución agitada de (2-isopropoxi-6-metilfenil)metanol (4,21 g, 23,4 mmol) en diclorometano (50 mL) se le agregó dióxido de manganeso activado (40,7 g, 468 mmol). La

mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. Se agregó dióxido de manganeso activado adicional (40,7 g, 468 mmol) y diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 18 h. El dióxido de manganeso se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto bruto 2-isopropoxi-6-metilbenzaldehído como un aceite amarillo (3,6 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,15 min. MS (ESI) *m/z* 179 $[M+H]^+$.

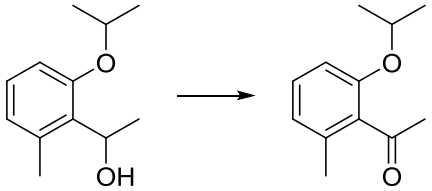
Etapa 5.



A una solución de 2-isopropoxi-6-metilbenzaldehído (3,60 g, 20,2 mmol) en tetrahidrofurano (30,0 mL) se le agregó bromuro de metilmagnesio (20,2 mL, solución 3,0 M en dietiléter, 60,6 mmol) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL), se diluyó con agua (120 mL), y se extrajo con acetato de etilo (60 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto 1-(2-isopropoxi-6-metilfenil)etan-1-ol como un aceite amarillo claro (3,82 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,07 min. MS (ESI) *m/z* 177 $[M-OH]^+$

Etapa 6.



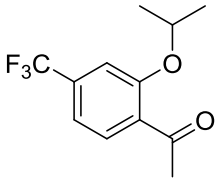
Se agregó dióxido de manganeso activado (44 g, 506 mmol) a la solución de 1-(2-isopropoxi-6-metilfenil)etan-1-ol (3,82 g, 19,7 mmol) en diclorometano (50 mL). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 14 h, adicionalmente, se agregó dióxido de manganeso activado (17 g, 195,5 mmol) y diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. El dióxido de manganeso se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo, y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(2-isopropoxi-6-metilfenil)etan-1-ona como un aceite amarillo claro (3,14 g, 62 % de rendimiento en 4 etapas).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,12 min. MS (ESI) *m/z* 193 $[M+H]^+$.

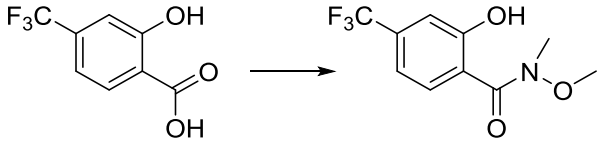
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,73-6,77 (m, 2 H), 4,56 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H) ppm.

Intermedio A-3

1-(2-Isopropoxi-4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona



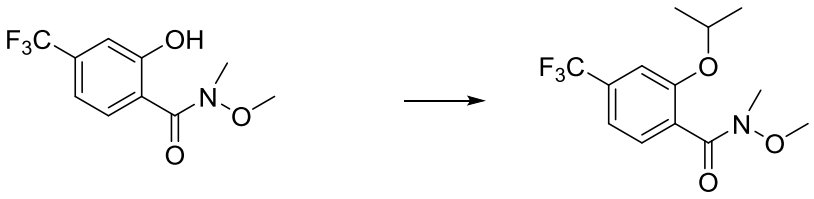
Etapa 1.



A una solución de ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoico (2,50 g, 12,1 mmol) en THF (30 mL) se le agregó N,O-dimetilhidroxilamina (1,18 g, 12,1 mmol), HATU (4,61 g, 12,1 mmol) y DIPEA (7,82 g, 60,6 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. Luego, se diluyó con EtOAc (50 mL) y H_2O (50 mL). Las dos capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (10 mLx3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío hasta purificarse mediante SGC (PE/EA = 5/1) para producir el compuesto deseado 2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-4-(trifluorometil)benzamida como un aceite incoloro (2,40 g, 79,4 %).

Tiempo de retención de LC 1,77 min. MS (ESI) m/z 250 $[M+H]^+$.

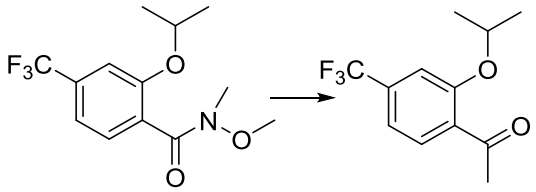
Etapa 2.



A una solución de 2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-4-(trifluorometil)benzamida (3,80 g, 15,2 mmol) en THF (50 mL) se le agregó 2-yodopropano (2,59 g, 15,2 mmol), y K_2CO_3 (4,21 g, 30,5 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Luego, se extrajo con EA (50 mL) dos veces y H_2O (50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=20/1) para producir 2-isopropoxi-N-metoxi-N-metil-4-(trifluorometil)benzamida (3,60 g, 81 %) como un aceite amarillo claro.

Tiempo de retención de LC 2,03 min. MS (ESI) m/z 292 $[M+H]^+$.

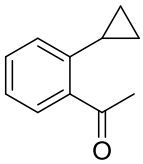
Etapa 3.



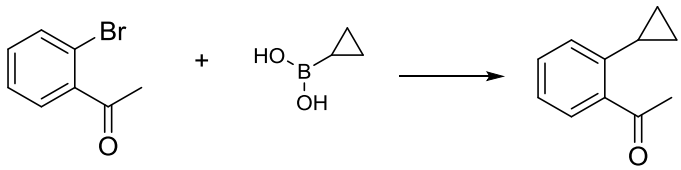
A una solución de 2-isopropoxi-N-metoxi-N-metil-4-(trifluorometil)benzamida (2,00 g, 6,87 mmol) en THF (20 mL) se le agregó MeMgBr (3,42 mL, 10,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, se inactivó con NH_4Cl ac. (50 mL), se extrajo con EA (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 20/1) para producir el intermedio del título (1,20 g, 71 %) como un aceite amarillo claro. LCMS: Tiempo de retención de LC 2,22 min. MS (ESI) m/z 247 $[M+H]^+$.

Intermedio A-4

1-(2-Ciclopropilfenil)etan-1-ona



Etapa 1.

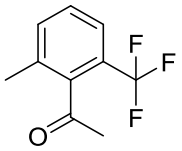


A una solución de 1-(2-bromofenil)etan-1-ona (2,00 g, 10,0 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 13,0 mmol), K_3PO_4 (7,46 g, 35,0 mmol), y triciclohexil fosfina (280 mg, 1,0 mmol) en tolueno (40 mL) y agua (4,0 mL) en atmósfera de nitrógeno se le agregó acetato de paladio (113 mg, 0,5 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3 h, y luego, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar el intermedio del título (1,40 g, 87,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

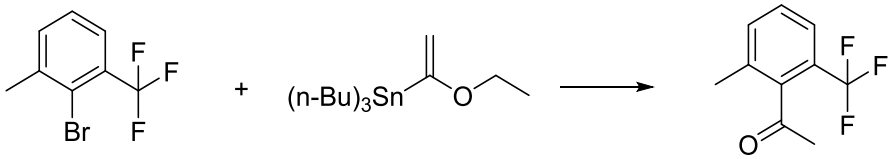
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,02 min. MS (ESI) *m/z* 161 $[M+H]^+$.

Intermedio A-5

1-(2-Metil-6-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona



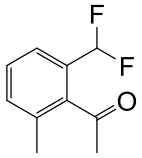
Etapa 1.



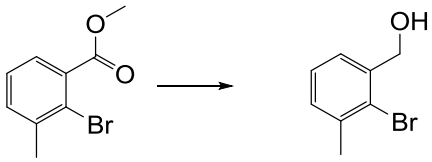
Una mezcla de 2-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)benceno (2,00 g, 8,37 mmol), hidruro de tributil(1-etoxivinil)estaño (4,30 g, 11,9 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (194 mg, cat.) en tolueno (50 mL) se agitó a 120 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante SGC (PE/EA=10/1) para proporcionar el intermedio como un aceite claro. Luego, se trató con THF (40 mL) y HCl 6 N acuoso (80 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se extrajo con EA (50 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera (50 mL × 2), se secaron en Na_2SO_4, se concentraron para proporcionar 1-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona como un aceite amarillo (1,50 g, 88,7 %).

Intermedio A-6

1-(2-(Difluorometil)-6-metilfenil)etan-1-ona



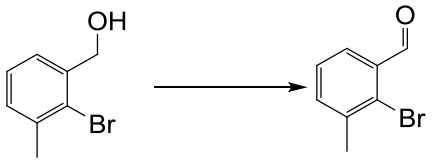
Etapa 1.



A una solución de 2-bromo-3-metil-benzoato de metilo (7,50 g, 32,7 mmol) en THF (53,6 mL) se le agregó $LiAlH_4$ (1,87 g, 49,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, se agregó H_2O/NaOH al 15 %/H_2O (1:1:3). La mezcla se diluyó con agua (10 mL), y se extrajo con EtOAc (10 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para producir el producto del título (2-bromo-3-metilfenil)metanol (6,00 g, 91,1 %).

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,01 min. MS (ESI) m/z 200 $[M+H]^+$.

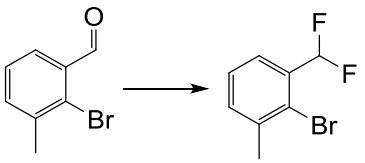
Etapa 2.



A una solución de (2-bromo-3-metil-fenil)metanol (6,00 g, 0,0298 mol) en CH_2Cl_2 (60,0 mL) se le agregó peryodinano de Dess-martin (12,7 g, 29,8 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.Luego, se lavó con solución de amoníaco y carbonato de hidrógeno. La mezcla se diluyó con agua (10 mL), y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para producir el producto del título 2-bromo-3-metilbenzaldehído (5,60 g, 94,2 %).

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,09 min. MS (ESI) m/z 199 $[M+H]^+$.

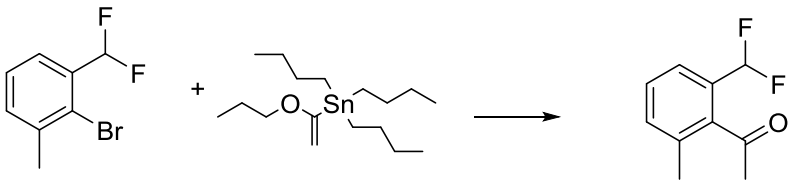
Etapa 3.



A una solución de 2-bromo-3-metil-benzaldehído (5,60 g, 28,1 mmol) en CH_2Cl_2 (30,0 mL) se le agregó DAST (6,79 g, 42,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, la solución de DCM se lavó con solución de amoníaco y carbonato de hidrógeno. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante SGC (PE) para producir el producto del título 2-bromo-1-(difluorometil)-3-metilbenceno (4,00 g, 64,3 %).

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,09 min. MS (ESI) m/z 221 $[M+H]^+$.

Etapa 4.

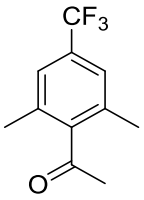


A una solución de 2-bromo-1-(difluorometil)-3-metil-benceno (4,00 g, 18,1 mmol) en tolueno (20,0 mL) se le agregó Pd $(PPh_3)_4$ (1,05 g, 0,905 mmol) e hidruro de tributil (1-etoxivinil)estaño (7,84

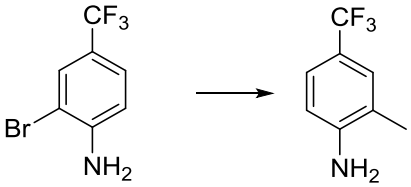
g, 21,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, se agregó solución acuosa de fluoruro de potasio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. A la mezcla se le agregó HCl (12 N) en THF y se agitó durante 3 h. Luego, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante SGC (PE) para producir el producto del título 1-(2-(difluorometil)-6-metilfenil)etan-1-ona (3,00 g).
LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,97 min. MS (ESI) m/z 184 $[M+H]^+$.

Intermedio A-7

1-(2,6-Dimetil-4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona

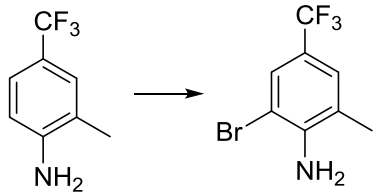


Etapa 1.



A una solución de 2-bromo-4-(trifluorometil)anilina (9,0 g, 37,5 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y H_2O (50 mL) se le agregó ácido metilborónico (3,37 g, 56,2 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (613 mg, 0,750mmol), Cs_2CO_3 (18,3 g, 56,2 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. A la mezcla se le agregó agua (200 mL). Luego, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 2-metil-4-(trifluorometil)anilina (5,20 g, 63,3 %) como un aceite amarillo.
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,92 min. MS (ESI) m/z 176 $[M+H]^+$.

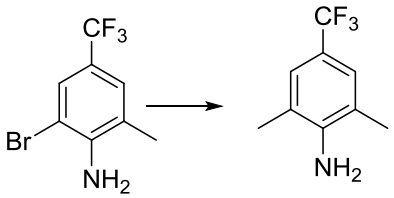
Etapa 2.



A una solución de 2-metil-4-(trifluorometil)anilina (5,20 g, 23,8 mmol) en CH_3CN (100 mL) se le agregó NBS (6,27 g, 35,6 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. A la mezcla se le agregó agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar **2**-

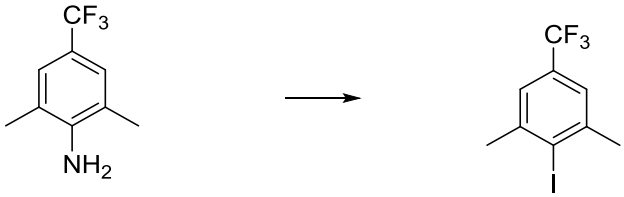
bromo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (5,10 g, 71,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: Tiempo de retención de LC 2,19 min. MS (ESI) m/z 256 $[M+H]^+$.

Etapa 3.



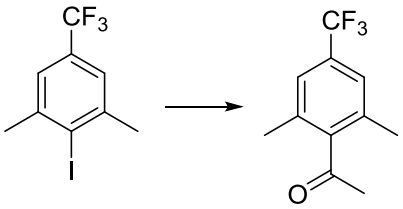
A una solución de 2-bromo-6-metil-4-(trifluorometil)anilina (5,1 g, 20,1 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y H_2O (50 mL) se le agregó ácido metilborónico (1,81 g, 30,1 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (328 mg, 0,402 mmol), Cs_2CO_3 (9,82 g, 30,1 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. A la mezcla se le agregó agua (200 mL), luego, se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 2,6-dimetil-4-(trifluorometil)anilina (3,60 g,75,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Tiempo de retención de LC 2,01 min. MS (ESI) m/z 190 $[M+H]^+$.

Etapa 4.



Una solución de 2,6-dimetil-4-(trifluorometil)anilina (3,6 g,19,0 mmol) en HCl (50 mL) y agua (50 mL) se enfrió a 0 °C. Se agregó solución acuosa de nitrito de sodio (3,94 g, 57,1 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a la temperatura actual durante 20 min. Se agregó solución acuosa de KI (6,32 g, 38,1 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se le agregó agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó en sulfato de sodio, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante SGC (PE/EA = 10:1) para proporcionar 2-yodo-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno (3,00 g, 52,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 5.



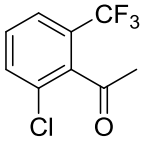
A una solución de 2-yodo-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno (3,0 g, 10,0 mmol) en tolueno (80

mL) se le agregó hidruro de tributil(1-etoxivinil)estaño (5,42 g, 15,0 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (119 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en Ar. Luego, la reacción se enfrió hasta ta y se agregó HCl concentrado (20,0 mL). La mezcla se agitó a ta durante 6 h y se extrajo con Et_2O (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE) para producir el compuesto del título (1,70g, 77,9 %) como un aceite incoloro.

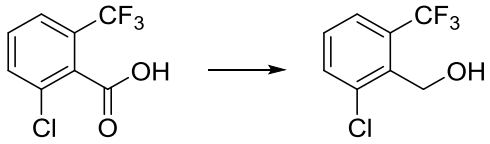
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,29 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 6H) ppm.

Intermedio A-8

1-(2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona



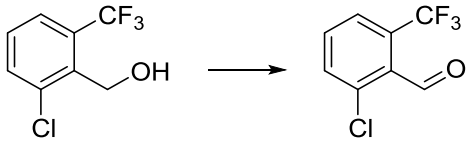
Etapa 1.



Se agregó un complejo de borano-sulfuro de metilo (44,6 mL, 89,2 mmol, 2,0 M) por goteo a la solución de ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)benzoico (5,0 g, 22,3 mmol) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 27 h. LCMS indico que se conservó el reactivo. Luego, se agregó un complejo de borano-sulfuro de metilo (33,5 mL, 66,9 mmol, 2,0 M) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se hizo reaccionar a 60 °C durante 65 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a alrededor de pH = 11 con solución de hidróxido de sodio 2,0 M, se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con dietiléter (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL × 2), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)metanol como un sólido marrón (6,23 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,89 min. MS (ESI) *m/z* 193 $[M-17]^+$.

Etapa 2.



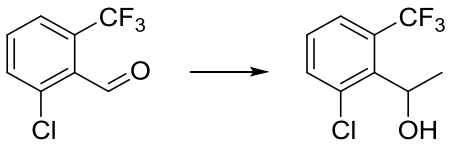
Se agregó peryodinano de Dess-Martin (18,9 g, 44,6 mmol) a la solución de (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)metanol (6,23 g, 22,3 mmol) en diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El solvente se retiró a presión reducida, el residuo se suspendió en dietiléter (50 mL), y se agitó

durante 10 min. Luego, el sólido blando resultante se filtró a través de Celite, se lavó con dietiléter, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 6 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-6-(trifluorometil)benzaldehído como un aceite amarillo claro (3,47 g, 75 % de rendimiento, dos etapas).

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,95 min. No se observó MS (ESI) *m/z*.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,50 (s, 1 H), 7,72-7,66 (m, 2 H), 7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H) ppm.

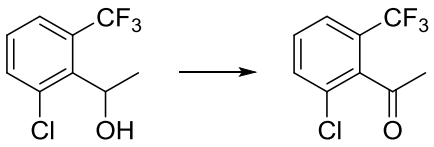
Etapa 3.



Se agregó MeMgBr (27,8 mL, solución 3,0 M en dietiléter, 83,4 mmol) por goteo a la solución de 2-cloro-6-(trifluorometil)benzaldehído (3,47 g, 16,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40,0 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 mL), y se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (40 mL× 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)etan-1-ol como un aceite amarillo claro (3,78 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,08 min. MS (ESI) *m/z* 207 $[M–OH]^+$.

Etapa 4.

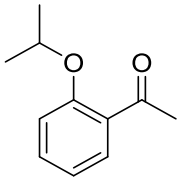


Se agregó peryodinano de Dess-Martin (14,2 g, 33,4 mmol) en partes a la solución de 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)etan-1-ol (3,78 g, en bruto, 16,7 mmol) en diclorometano (40,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en dietiléter (40 mL). La mezcla resultante se agitó durante 10 min. Luego, el sólido blanco resultante se filtró a través de Celite, se lavó con dietiléter. El filtrado se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona como un aceite amarillo claro (2,63 g, 71 % de rendimiento, dos etapas).

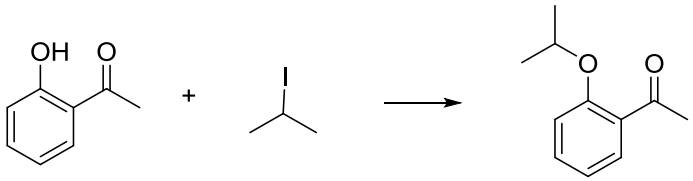
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,15 min. MS (ESI) *m/z* 223 $[M+H]^+$.

Intermedio A-9

1-(2-Isopropoxifenil)etan-1-ona



Etapa 1.

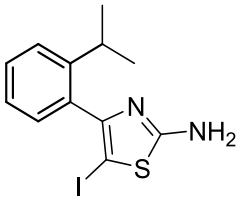


Una mezcla de 1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona (4,0 g, 29,4 mmol), 2-yodopropano (6,49 g, 38,2 mmol) y K_2CO_3 (8,12 g, 58,8 mmol) en DMF (60 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con salmuera (300 mL), se extrajo con acetato de etilo (150 mL × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, y luego, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar el compuesto deseado 1-(2-isopropoxifenil)etan-1-ona (4,41 g, 84,2 %) como un aceite amarillo claro.

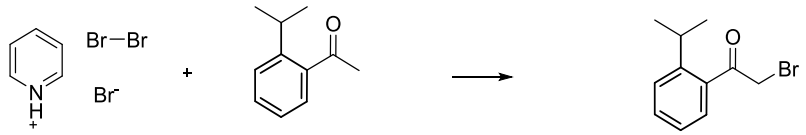
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,72 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,6Hz, 2H), 4,69 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,622 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H) ppm.

Intermedio B-1

5-Yodo-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina



Etapa 1.

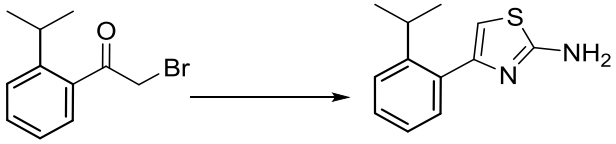


A una solución de 1-(2-isopropilfenil)etan-1-ona (835 mg, 5,15 mmol) en DCM (8,0 mL) se le agregó perbromuro de hidrobromuro de piridina (1,64 g, 5,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL × 2). Los extractos se lavaron con agua (40 mL×2), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para producir 2-bromo-1-(2-isopropilfenil)etan-1-ona (1167 mg, 93,9 %) como un

aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI): *m/z* 243 $[M + H]^+$.

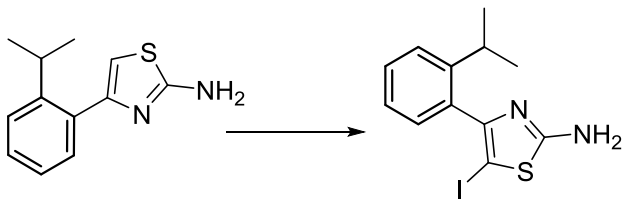
Etapa 2.



A una solución de 2-bromo-1-(2-isopropilfenil)etan-1-ona (1,17 g, 4,84 mmol) en etanol (12 mL) se le agregó tiourea (741 mg, 9,74 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se basificó mediante NaOH acuoso (2,0 M) a pH = 12, se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso (20 mL x 2), H_2O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=5/1) para producir 4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina (1,00 g, 94,7 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención 2,24 min; MS (ESI): *m/z* 219 $[M + H]^+$.

Etapa 3.

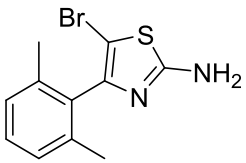


A una solución de 4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina (1250 mg, 5,73 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó NIS (1,48 mg, 6,61 mmol) y AIBN (150 mg, 0,914 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla se extrajo con EA (200 mL × 2), se lavó con salmuera (200 mL) y se secó en Na_2SO_4 anhidro. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 5/1) para producir 5-yodo-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina (1286 mg, 65,2 %) como un sólido amarillo.

LCMS: MS (ESI) *m/z* 345 $[M + H]^+$

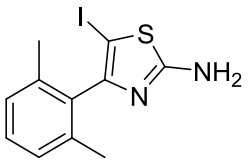
Intermedio B-2a

5-Bromo-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina

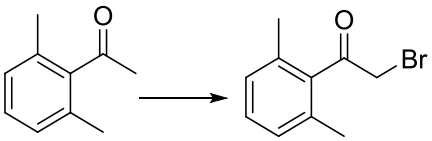


Intermedio B-2b

4-(2,6-Dimetilfenil)-5-yodotiazol-2-amina



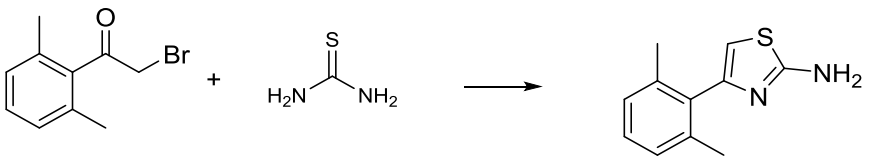
Etapa 1.



Se disolvió 1-(2,6-dimetilfenil)etan-1-ona (5,00 g, 33,78 mmol) en acetonitrilo (60 mL). A esta solución se le agregó tribromuro de piridinio (10,81 g, 33,78 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente hasta que la solución se volvió amarillo claro o incolora. El solvente se extrajo con diclorometano (200 mL) y se lavó con agua (300 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-bromo-1-(2,6-dimetilfenil)etan-1-ona (7,29 g, 82,1 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,06 min. MS (ESI) *m/z* 229 $[M+H]^+$.

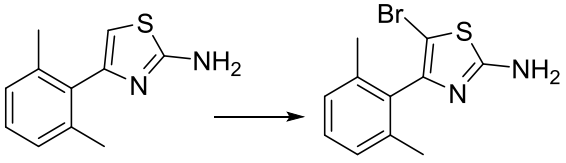
Etapa 2.



A una solución de 2-bromo-1-(2,6-dimetilfenil)etan-1-ona (7,29 g, 32,11 mmol) en etanol (75 mL) se le agregó tiourea (2,44 g, 32,11 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. Después de retirar el solvente, el precipitado blanco resultante se suspendió y se lavó en agua/$NaHCO_3$ acuoso saturado (30/70, 250 mL) durante 1 h. La solución se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 3). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 1/1) para proporcionar 4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (5,30 g, 80,8 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,45 min. MS (ESI) *m/z* 205 $[M+H]^+$.

Etapa 3a.

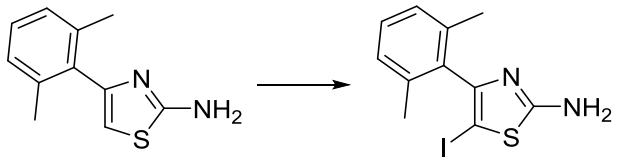


A una solución de 4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (1,0 g, 4,90 mmol) en tetrahidrofurano anhidro

(20 mL) se le agregó NBS (872,5 mg, 4,90 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se dividió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (80 mL). La fase orgánica se lavó con agua (150 mL × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 3/1) para proporcionar 5-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (0,964 g, 69,5 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,92 min. MS (ESI) *m/z* 285 $[M+H]^+$.

Etapa 3b.

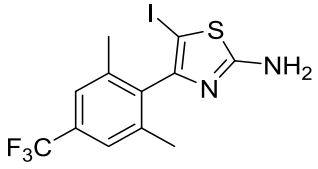


A una solución de 4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (500 mg, 2,45 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) se le agregó N-yodosuccinimida (551 mg, 2,45 mmol), y la mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se concentraron al vacío (control de temperatura alrededor de 40 °C) y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para proporcionar el compuesto del título, 4-(2,6-dimetilfenil)-5-yodotiazol-2-amina (600 mg, 74 %) como un sólido marrón.

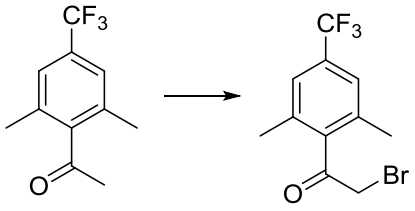
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,85 min. MS (ESI) *m/z* 331 $[M + H]^+$.

Intermedio B-3

4-(2,6-Dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-5-yodotiazol-2-amina



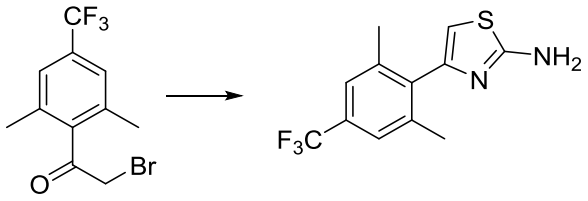
Etapa 1.



A una solución de 1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (**Intermedio A-7**) (1,7 g, 6,29 mmol) en acetonitrilo (60 mL), se le agregó tribromuro de piridinio (2,01 g, 6,29 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se retiró al vacío; el residuo se extrajo con diclorometano (50 mL × 2) y se lavó con agua (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto 2-bromo-1-(2,6-

dimetil-4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (1,90 g).

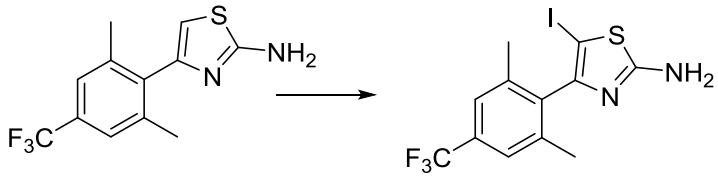
Etapa 2.



A una solución de 2-bromo-1-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (1,90 g, 4,51 mmol) en etanol (50,0 mL) se le agregó tiourea (377 mg, 4,96 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. Después, el solvente se retiró al vacío. El residuo se agitó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL) durante 20 min. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, PE/EA = 3:1) para obtener el compuesto del título, 4-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina (1,10 g, 89,6 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,68 min. MS (ESI) m/z 273 $[M + H]^+$.

Etapa 3.

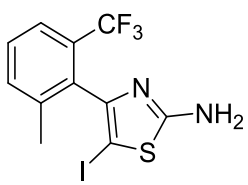


A una solución de 4-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina (1,30 g, 4,77 mmol) en CH_3CN (60 mL) se le agregó NIS (1,07 g, 4,77 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. Luego, el solvente. se retiró en un evaporador giratorio. Al residuo se agregó agua (100 mL) y se extrajo con EA (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 3:1) para obtener 4-(2,6-dimetil-4-(trifluorometil)fenil)-5-yodotiazol-2-amina (1,30 g, 61,5 %) como un sólido amarillo.

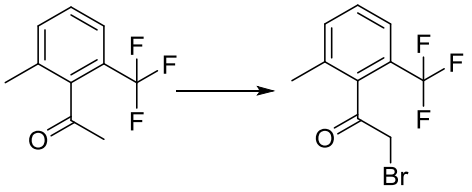
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,15 min. MS (ESI) m/z 399 $[M + H]^+$.

Intermedio B-4

5-Yodo-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina



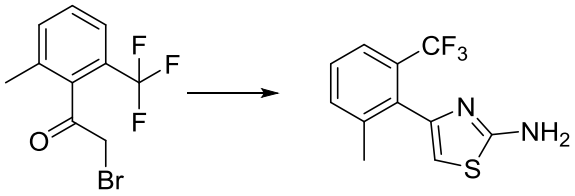
Etapa 1.



A una mezcla de 1-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]etanona (**Intermedio A5**) (1,50 g, 7,42 mmol) en CH_3CN (40 mL) se le agregó lentamente tribromuro de piridinio (2,37 g, 7,42 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con salmuera (70 mL), se extrajo con EA (50 mL × 3), se secó en Na_2SO_4, se concentró para proporcionar 2-bromo-1-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]etanona como un sólido marrón (1,80 g, 86,3 %).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,109 min. MS (ESI) m/z 281 $[M + H]^+$.

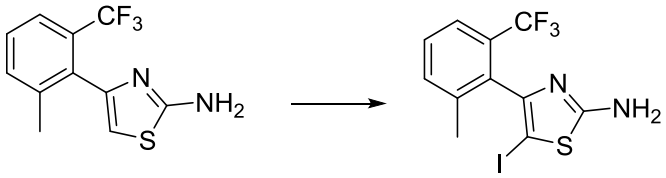
Etapa 2.



Una solución de 2-bromo-1-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]etanona (1,8 g, 6,4 mmol), tiourea (487 mg, 6,4 mmol) en etanol (30 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante SGC (PE/EA=2/1) para proporcionar 4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]tiazol-2-amina como un sólido amarillo (700 mg, 42,3 %).

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,85 min. MS (ESI) m/z 259 $[M+H]^+$.

Etapa 3.

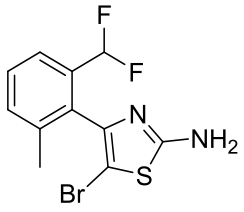


A una solución de 4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]tiazol-2-amina (700 mg, 2,71 mmol) en THF (20 mL) se le agregó NIS (732 mg, 3,25 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 12 h. la mezcla se secó con soplado de N_2. El residuo se diluyó con salmuera (60 mL), se extrajo con EA (40 mL ×3), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (40 mL × 3), se secaron en Na_2SO_4, se concentraron para proporcionar 5-yodo-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina como un sólido marrón (960 mg, 92,2 %).

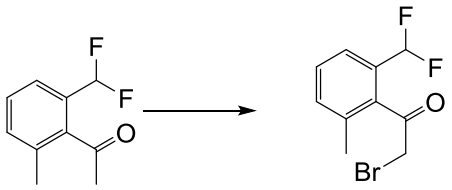
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,686 min. MS (ESI) m/z 385 $[M+H]^+$.

Intermedio B-5

5-Bromo-4-(2-(difluorometil)-6-metilfenil)tiazol-2-amina



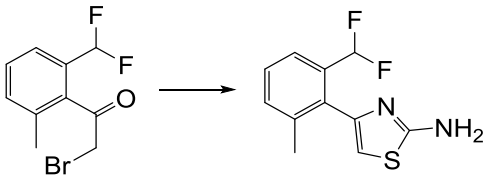
Etapa 1.



A una solución de 1-[2- (difluorometil)-6-metil-fenil]etanona (**Intermedio A-6**) (3,00 g, 0,0163 mol) en CH_2Cl_2 (30,0 mL) se le agregó tribromuro de piridio (3,19 g, 0,0179 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título 2-bromo-1-(2-(difluorometil)-6-metilfenil)etan-1-ona (3,70 g).

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,03 min. MS (ESI) *m/z* 262 $[M+H]^+$.

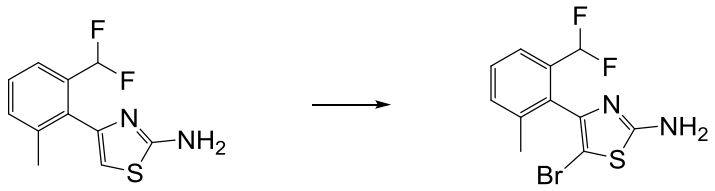
Etapa 2.



A una solución de 2-bromo-1-(2-(difluorometil)-6-metilfenil)etan-1-ona (3,70 g, 14,1 mmol) en EtOH (30,0 mL) se le agregó tiourea (1,07 g, 14,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante SGC (PE/EA = 3/1) para producir el producto del título 4-(2-(difluorometil)-6-meilfenil)tiazol-2-amina (2,70 g).

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,60 min. MS (ESI) *m/z*241 $[M+H]^+$.

Etapa 3.

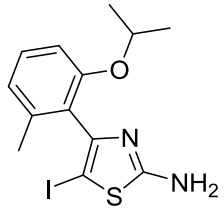


A una solución de 4-[2- (difluorometil)-6-metil-fenil]tiazol-2-amina (2,70 g, 0,0112 mol) en THF (30,0 mL) se le agregó NBS (2,00 g, 11,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (10,0 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante SGC (PE/EA = 3/1) para producir el producto del título 5-bromo-4-(2-(difluorometil)-6-metilfenil)tiazol-2-amina (2,20 g, 61,3 %).

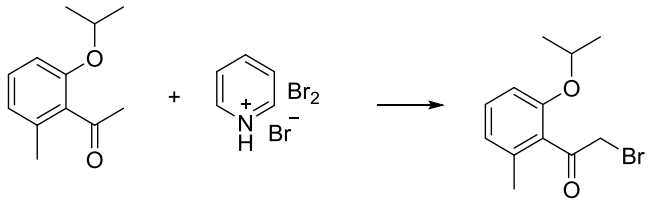
LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,04 min. MS (ESI) *m/z*320 $[M+H]^+$.

Intermedio B-6

5-Yodo-4-(2-isopropoxi-6-metilfenil)tiazol-2-amina



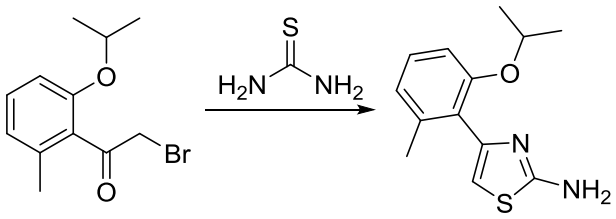
Etapa 1.



A una solución de **1**-(2-isopropoxi-6-metilfenil)etan-1-ona (3,14 mg, 16,3 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se le agregó tribromuro de piridinio (5,21 g, 16,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. LCMS indicó que se conservó 1-(2-isopropoxi-6-metilfenil)etanona, y adicionalmente, se agregó tribromuro de piridinio (1,56 g, 4,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL), se diluyó con agua (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto 2-bromo-1-(2-isopropoxi-6-metilfenil)etan-1-ona como un aceite amarillo (4,882 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,20 min. MS (ESI) *m/z* 273 $[M+H]^+$.

Etapa 2.

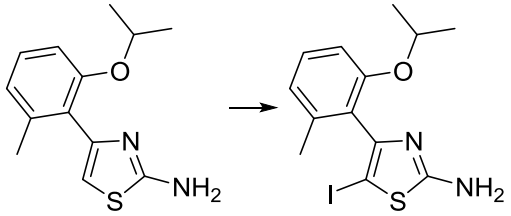


A una solución de 2-bromo-1-(2-isopropoxi-6-metilfenil)etan-1-ona (4,88 g, en bruto, 16,4 mmol) en etanol (25 mL) se le agregó tiourea (1,87 g, 24,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. El solvente se retiró a presión reducida, se diluyó con agua (30 mL), y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-isopropoxi-6-metilfenil)tiazol-2-amina como un sólido blanco (3,21 g, 80 % de rendimiento en 2 etapas).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,05 min. MS (ESI) *m/z* 387 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,32 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H) ppm.

Etapa 3.



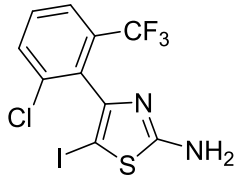
A una solución de 4-(2-isopropoxi-6-metilfenil)tiazol-2-amina (3,21 g, 12,9 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se le agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (2,9 g, 12,9 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona adicional (0,871 g, 3,87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 40 min. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL), se diluyó con agua (40 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (60 mL), y salmuera (60 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto 5-yodo-4-(2-isopropoxi-6-metilfenil)tiazol-2-amina como un sólido marrón (5,54 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,79 min. MS (ESI) *m/z* 375 $[M+H]^+$.

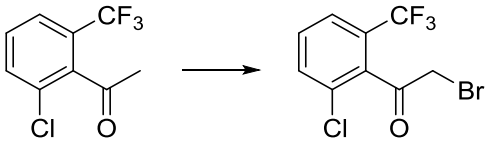
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,36 (br, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 1,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 6 H) ppm.

Intermedio B-7

4-(2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil)-5-yodotiazol-2-amina



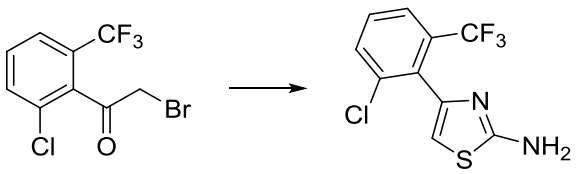
Etapa 1.



A una solución de 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (2,625 g, 11,8 mmol) en acetonitrilo (20,0 mL) se le agregó tribromuro de piridinio (4,53 g, 14,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró. Se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y agua (40 mL). Luego, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto 2-bromo-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona como un aceite amarillo (3,32 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,17 min. MS (ESI) *m/z* 301 $[M+H]^+$.

Etapa 2.

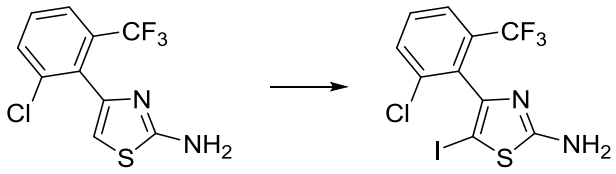


A una solución de 2-bromo-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (3,32 g, 11,0 mmol) en etanol (24 mL) se le agregó tiourea (1,26 g, 16,5 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 70 h. El solvente se retiró a presión reducida, se diluyó con agua (70 mL), y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina como un sólido marrón (2,17 g, 67 % de rendimiento en dos etapas).

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,81 min. MS (ESI) *m/z* 279 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,65-7,63 (m, 2 H), 7,42 (m, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 5,06 (s, 2 H) ppm.

Etapa 3.



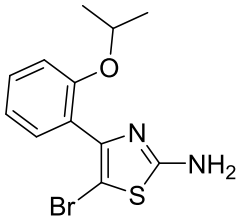
A una solución de 4-(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina (2,18 g, 7,81 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se le agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (2,11 g, 9,37 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL), se diluyó con agua (30 mL), y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido marrón, que se suspendió en éter de petróleo (30 mL) y diclorometano (0,5 mL), y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la filtración, se obtuvo el producto 4-(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)-5-yodotiazol-2-amina como un sólido marrón (3,14 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC = 2,04 min. MS (ESI) *m/z* = 405 $[M+H]^+$.

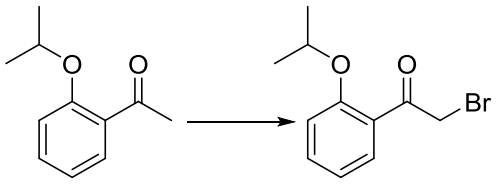
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,68 (m, 2 H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,22 (br, s, 2 H) ppm.

Intermedio B-8

5-Bromo-4-(2-isopropoxifenil)tiazol-2-amina



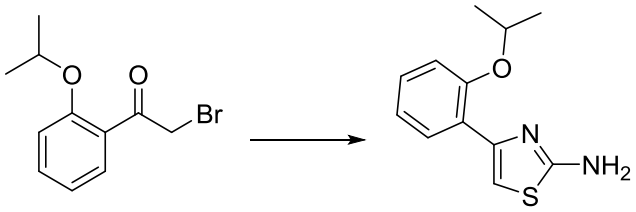
Etapa 1.



A una solución de 1-(2-isopropoxifenil)etan-1-ona (1,78 g, 10 mmol) en acetonitrilo (50 mL), se le agregó tribromuro de piridinio (3,20 g, 10 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente hasta que la solución se volvió amarillo claro o incolora. La solución se extrajo con diclorometano (100 mL x 3). La solución de DCM se lavó con agua (80 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-bromo-1-(2-isopropoxifenil)etan-1-ona (2,41 g, 93,8 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,10 min. MS (ESI) *m/z* 257 $[M+H]^+$.

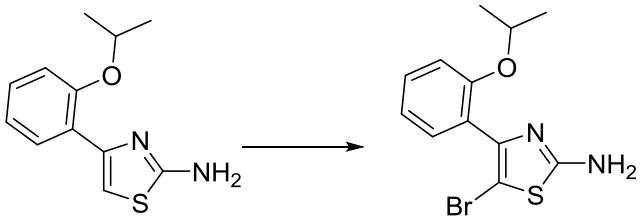
Etapa 2.



A una solución de 2-bromo-1-(2-isopropoxifenil)etan-1-ona (2,41 g, 9,38 mmol) en etanol (50 mL) se le agregó tiourea (742 mg, 9,75 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. Después de retirar el solvente, el precipitado blanco resultante se suspendió y se lavó en $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL) durante 1 h. La solución se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto deseado 4-(2-isopropoxifenil)tiazol-2-amina (2,20 g, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,56 min. MS (ESI) *m/z* 235 $[M+H]^+$.

Etapa 3.

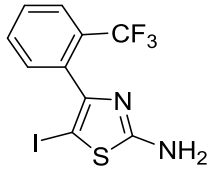


A una solución de 4-(2-isopropoxifenil)tiazol-2-amina **(**2,20 g, 9,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) se le agregó NBS (1,67 g, 9,4 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se dividió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (150 mL). La fase orgánica se lavó con agua (150 mL × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 3/1) para proporcionar el compuesto deseado 5-bromo-4-(2-isopropoxifenil)tiazol-2-amina (1,70 g, 58 %) como un aceite marrón rojizo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,85 min. MS (ESI) *m/z* 315 $[M+H]^+$.

Intermedio B-9

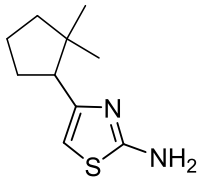
5-Yodo-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina



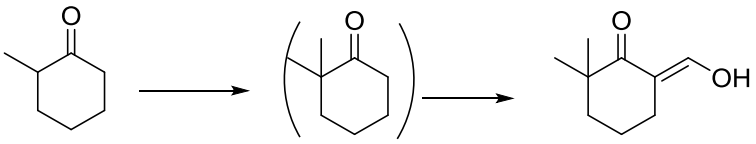
El **Intermedio B-9** se preparó esencialmente de la misma manera que el **Intermedio B-7**.

Intermedio B-10

4-(2,2-Dimetilciclopentil)tiazol-2-amina



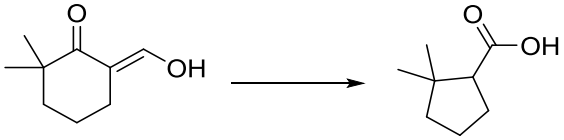
Etapa 1.



A una suspensión agitada de NaH (5,12 g, 134 mmol de dispersión de aceite mineral al 60 %) en tolueno seco (180 mL) se le agregó 2-metilciclohexan-1-ona (10,00 g, 89,2 mol) por goteo durante 2 h a 100 °C. A esto se le agregó CH_3I (19,00 g, 134 mol) por goteo durante 2 h a 60 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C. Después de enfriarse, se agregó una mezcla de NaOMe (10,60 g, 196 mmol) y HCO_2Me (11,2 g, 152 mmol) a la mezcla a 5 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente antes de verterse en agua helada (100 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso al 10 % y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron para producir (E)-6-(hidroximetileno)-2,2-dimetilciclohexan-1-ona (9,00 g, 65 %) como un aceite marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,09 min. MS (ESI) *m/z* 155 $[M+H]^+$.

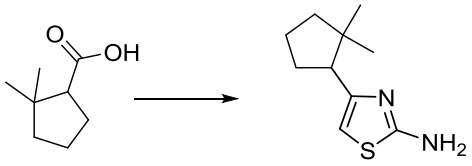
Etapa 2.



A una solución de (E)-6-(hidroximetileno)-2,2-dimetilciclohexan-1-ona (7,50 g, 48,6 mmol) en 13 mL de t-BuOH se le agregó H_2O_2 al 30 % (6,06 g, 53,5 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta solución se le agregó 80 mL de agua, luego, se extrajo con éter. Los productos orgánicos se lavaron con solución de NaOH 2 N (200 mL x 5). Los extractos se acidificaron con HCl 4 N, luego, se extrajeron con Et_2O (150 mL × 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir ácido 2,2-dimetilciclopentano-1-carboxílico (5,5 g, 79 %) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 2,09-1,49 (m, 7H), 1,21 (s, 3H), 0,96 (s, 3H) ppm.

Etapa 3.

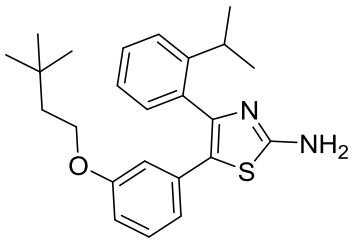


La mezcla de reacción de ácido 2,2-dimetilciclopentano-1-carboxílico (2,50 g, 17,6 mmol) en $SOCl_2$ (10 mL) se calentó a 50 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en CH_3CN (10 mL). A esta solución se le agregó diazometil (trimetil) silano 2 M (22 mL, 44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió hasta 0 °C, se agregó HBr al 40 % en AcOH (10,50 g, 52,7 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOH (12 mL). A esta solución se le agregó tiourea (1,34 g, 17,6 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua, se ajustó el pH con $NaHCO_3$. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). La solución de acetato de etilo se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH = 10:1) para producir 4-(2,2-dimetilciclopentil)tiazol-2-amina (750 mg, 21 %) como un aceite marrón.

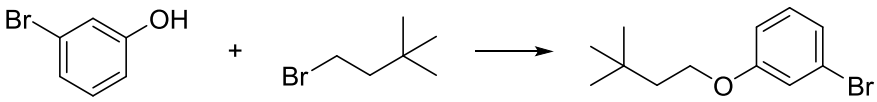
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,32 min. MS (ESI) *m/z* 197 $[M+H]^+$.

Intermedio C-1

5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina



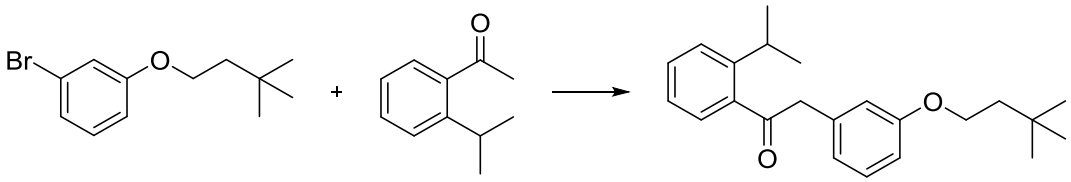
Etapa 1.



A una solución de 3-bromofenol (5,00 g, 28,9 mmol) en 1.4-dioxano (80 mL) se le agregó 1-bromo-3,3-dimetil-butano (6,20 g, 37,6 mmol) y Cs_2CO_3 (14,1 g, 43,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C en atmósfera de Ar durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se extrajo con EA (20 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto bruto obtenido de ese modo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 % PE) para producir 1-bromo-3-(3,3-dimetilbutoxi)benceno (7,40 g, 99,6 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,73 min. MS (ESI) *m/z* 280 $[M+Na]^+$

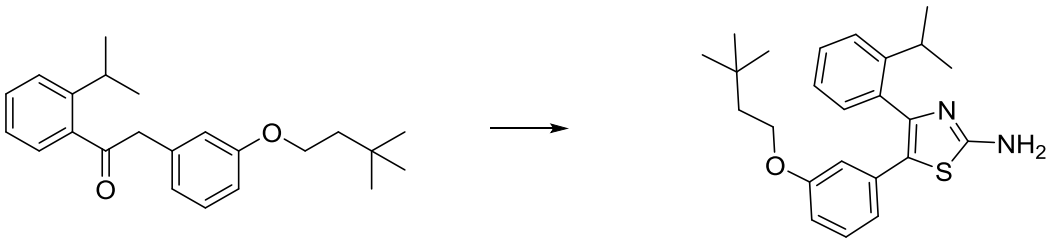
Etapa 2.



A una solución de 1-bromo-3-(3,3-dimetilbutoxi)benceno (1,80 g, 7,0 mmol) en tolueno (20 mL) se le agregó 1-(2-isopropilfenil)etanona (1,14 g, 7 mmol), seguido por t-BuOK (1,57 g, 14 mmol) y X-phos-Pd (55,2 mg, 0,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 °C en atmósfera de Ar durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se inactivó con NH_4Cl (30 mL). La mezcla se extrajo con EA (10 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=4 %) para producir 2-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-1-(2-isopropil fenil)etanona (1,80 g, 76,0 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,6 min. MS (ESI) *m/z* 339 $[M+H]^+$.

Etapa 3.

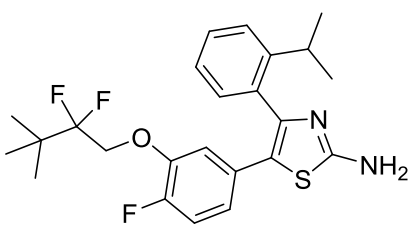


A una solución de 2-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-1-(2-isopropil fenil)etanona (1,80 g, 5,32 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó tiourea (486 mg, 6,38 mmol), seguido por $KHCO_3$ (638 mg, 6,38 mmol) y $BrCCl_3$ (2,11 g,10,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C en atmósfera de Ar durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl (30 mL) y se extrajo con EA (10 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Las capas orgánicas se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=40 %) para producir 5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina (800 mg, 38,1 %) como un aceite marrón.

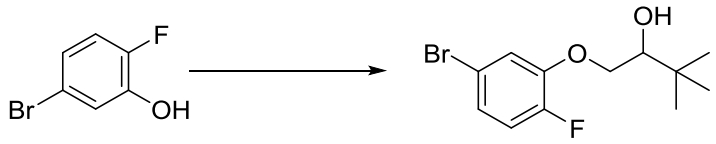
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,6 min. MS (ESI) *m/z* 395 $[M+H]^+$.

Intermedio C-2

5-(3-(2,2-Difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina



Etapa 1.

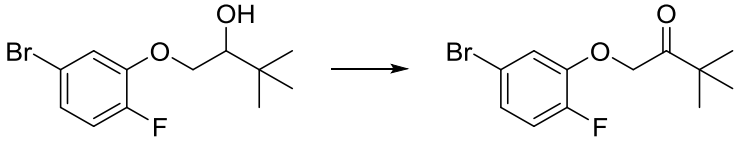


A una solución de 5-bromo-2-fluorofenol (5,00 g, 26,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 mL) se le agregó 2-terc-butiloxirano (3,93 g, 39,3 mmol) y carbonato de cesio (17,08 g, 52,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (350 mL), se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3), se lavó con agua (100 mL × 2), y salmuera (100 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(5-bromo-2-fluorofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ol como un aceite incoloro (4,068 g, 53 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,19 min. MS (ESI) *m/z* 275 $[M\text{-}OH]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,11-7,08 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 69,8-6,93 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,91 (t, *J* = 8,8Hz, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 1,01 (s, 9H) ppm.

Etapa 2.

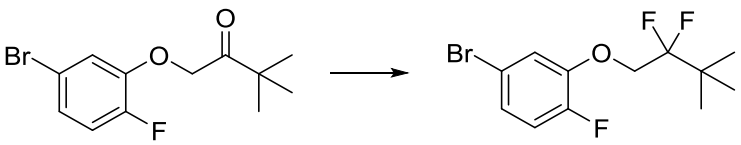


A una solución de 1-(5-bromo-2-fluorofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ol (4,07 g, 14 mmol) en diclorometano (60 mL) se le agregó acetato de (1,1-diacetoxi-3-oxo-1lambda5,2-benzyodoxol-1-ilo) (8,89 g, 21 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le agregó dietiléter (60 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se filtró a través de Celite, se lavó con dietiléter. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(5-bromo-2-fluorofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona como un aceite amarillo (3,50 g, 87 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,28 min. MS (ESI) *m/z* 291 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7,07-7,03 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 1,25 (s, 9H) ppm.

Etapa 3.

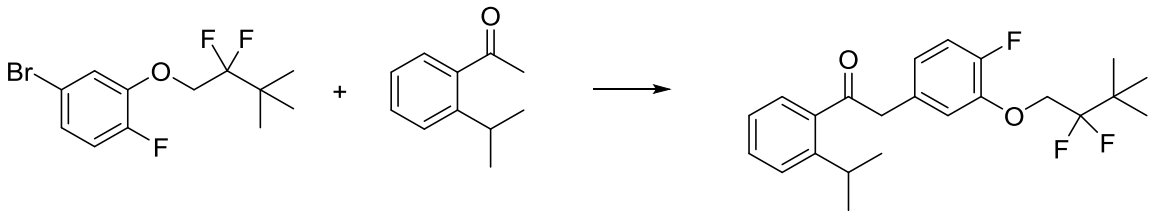


A una solución de 1-(5-bromo-2-fluorofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona (3,5 g, 12,1 mmol) en diclorometano anhidro (40 mL) se le agregó N-etil-N-(trifluoro-lambda4-sulfanil)etanamina (9,76 g, 60,5 mmol) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 40 h. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de que cesó la evolución de CO_2, la parte acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto bruto 4-bromo-2-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1-fluorobenceno como un aceite amarillo (2,83 g, 75 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,36 min. No se observó MS (ESI) *m/z*.

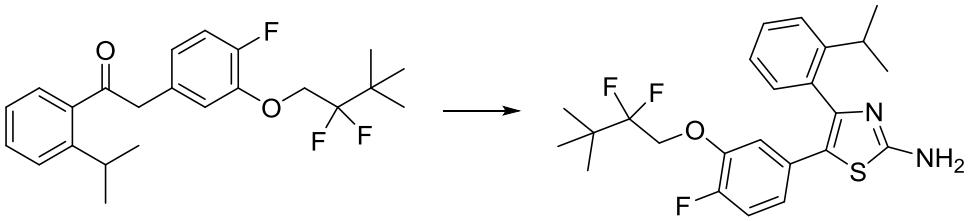
Etapa 4.



A una solución de 4-bromo-2-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1-fluorobenceno (1,00 g, 3,24 mmol) en tolueno anhidro (12 mL) se le agregó 1-(2-isopropilfenil)etanona (500 mg, 3,09 mmol) y terc-butóxido de potasio (830 mg, 6,2 mmol), seguido por precatalizador de XPhos (25 mg, 0,0309 mmol). La reacción se agitó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado durante 6 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado 2-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)etan-1-ona como un aceite amarillo claro (977 mg, 81 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,41 min. MS (ESI) *m/z* 393 $[M+H]^+$.

Etapa 5.



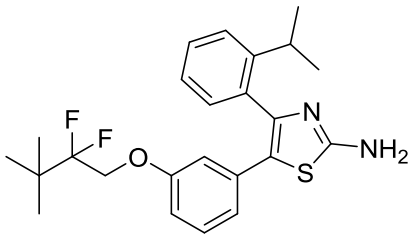
A una solución de 2-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)etan-1-ona (977 mg, 2,49 mmol) en DMF (8,0 mL) se le agregó tiourea (227 mg, 2,99 mmol), bicarbonato de potasio (324 mg, 3,24 mmol), y bromotriclorometano (0,49 mL, 4,98 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (80 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 mL). La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (60 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el producto 5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina como un sólido blanco (195 mg, 18 % de rendimiento).

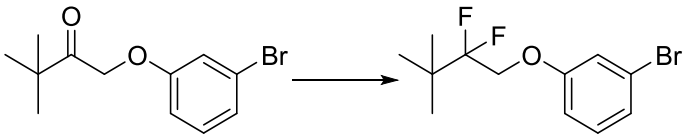
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,16 min. MS (ESI) *m/z* 449 $[M+H]^+$.

Intermedio C-3

5-(3-(2,2Ddifluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina



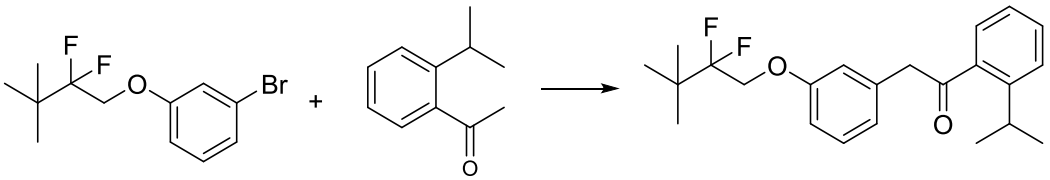
Etapa 1.



A una solución enfriada (0 °C) y agitada de 1-(3-bromofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona (4,36 g, 1,61 mmol) en DCM (50 mL) se le agregó DAST (5,18 g, 3,22 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. LCMS mostró que se habían consumido los materiales de partida. A la mezcla se le agregó $NaHCO_3$ saturado (50 mL), se extrajo con DCM (120 mL), se lavó con agua (100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/ EA = 20/1) para proporcionar el compuesto mixto 1-bromo-3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)benceno, que contenía el compuesto deseado a alrededor de 50 % (1,22 g, 25,9 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,39 min. MS (ESI) *m/z* 294 $[M+H]^+$.

Etapa 2.

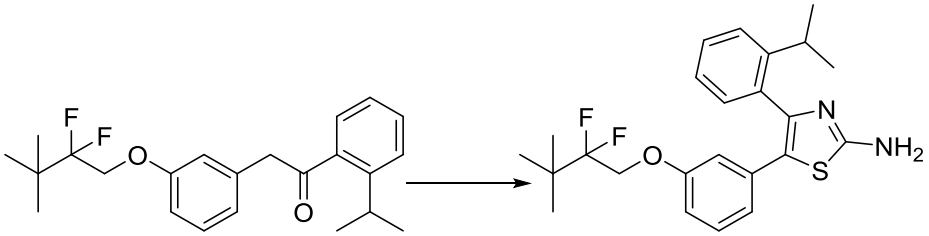


A una solución de 1-bromo-3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)benceno (1,22 g, 4,16 mmol) en tolueno (15 mL) se le agregó 1-(2-isopropilfenil)etan-1-ona (743 mg, 4,58 mmol) y t-BuOK (932 mg, 8,32 mmol), seguido por X-phos-Pd (30,8 mg, 0,04 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 5 h en Ar. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó NH_4Cl acuoso saturado (50 mL). La solución resultante se agitó cuidadosamente. La mezcla se vertió en agua

(100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). Los lavados orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 20/1) para proporcionar el compuesto deseado 2-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-1-(2-isopropilfenil)etan-1-ona (1,23 g, 78,9 %) como un aceite amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,46 min. MS (ESI) *m/z* 397 $[M+Na]^+$.

Etapa 3.

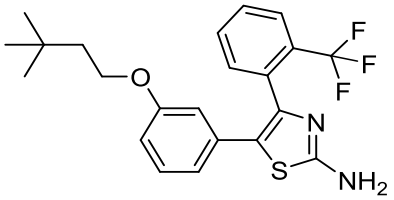


A una solución de 2-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-1-(2-isopropilfenil)etan-1-ona (1,23 g, 3,28 mmol) en DMF (40 mL) se le agregó tiourea (300 mg, 3,94 mmol), $KHCO_3$ (394 mg, 3,94 mmol), y $BrCCl_3$ (1,30 g, 6,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (80 mL), se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3), se lavó con salmuera (150 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante. HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado 5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina (320 mg, 22,6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

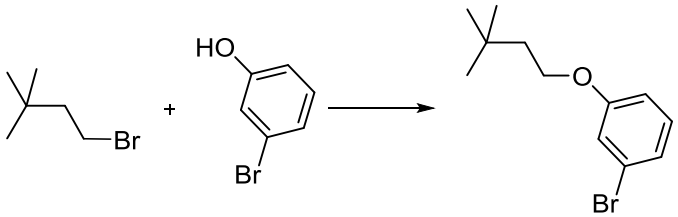
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,08 min. MS (ESI) *m/z* 431 $[M+H]^+$.

Intermedio C-4

5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina



Etapa 1.



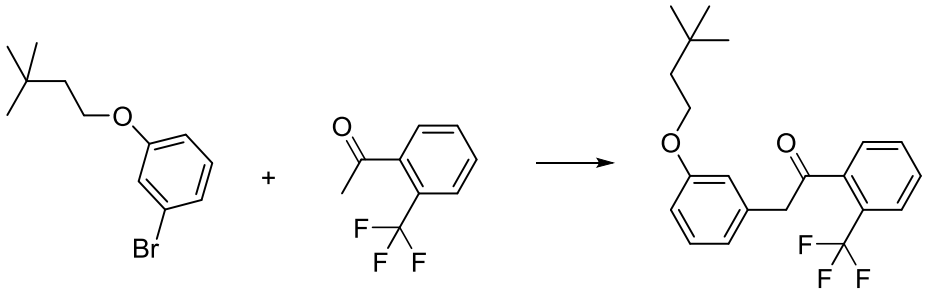
A una solución agitada de 1-bromo-3,3-dimetilbutano (3,64 g, 22,06 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó 3-bromofenol (3,43 g, 19,83 mmol) y Cs_2CO_3 (12,93 g, 39,69 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Luego, la reacción se diluyó con agua

(100 mL) y se extrajo con EA (200 mL × 2). La solución orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA/PE = 1/10) para producir (4,61 g; 90,4 %) de 1-bromo-3-(3,3-dimetilbutoxi)benceno como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,64 min. MS (ESI) *m*/*z* 282 $[M + Na]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*): 7,15 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,86-6,83 (m, 1H), 4,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,74 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H) ppm.

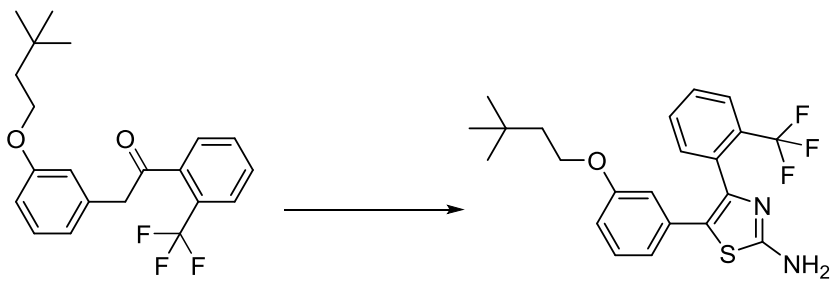
Etapa 2.



Se agregó precatalizador de XPhos (22 mg, 0,029 mmol) y C_4H_9OK (662 mg, 5,91 mmol) a un tubo de prueba equipado con. El tubo de prueba se selló con una tapa rosca revestida con un tabique de Teflon y se evacuó/rellenó con argón. Se agregó 1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (558 mg, 2,96 mmol) y 1-bromo-3-(3,3-dimetilbutoxi)benceno (756 mg, 2,94 mmol) y tolueno (6,0 mL) al recipiente de reacción en sucesión con una jeringa. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó NH_4Cl acuoso saturado (4,0 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. Luego, la mezcla se vertió en un embudo de reparación y se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un instrumento Biotage (PE/EA= 10/1) para producir 2-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (820 mg, 76,6 %) como un aceite amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,34 min. MS (ESI) *m*/*z* 387 $[M+Na]^+$.

Etapa 3.



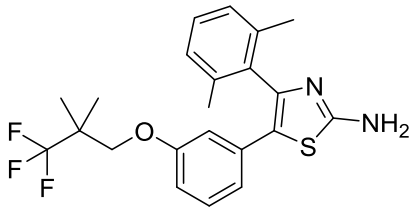
A una solución de 2-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (820 mg, 2,25 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó $KHCO_3$ (339 mg, 3,39 mmol), tiourea (259 mg, 3,4 mmol), y $CBrCl_3$ (852 mg, 4,3 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con

agua (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA/PE = 1/1) para producir 5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina (130 mg, 13,7 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,22 min. MS (ESI) *m*/*z* 421 $[M+H]^+$.

Intermedio C-5

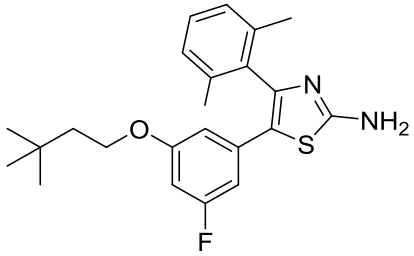
4-(2,6Diimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)tiazol-2-amina



El **Intermedio C-5** se preparó esencialmente con el mismo protocolo que el **Intermedio C-3.**

Intermedio C-6a

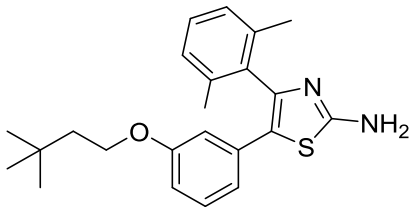
5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina



El **Intermedio C-6a** se preparó esencialmente con el mismo protocolo que el **Intermedio C-3.**

Intermedio C-6b

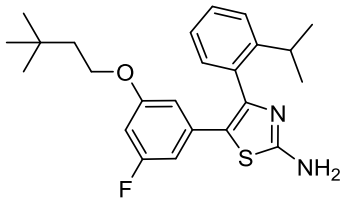
5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina



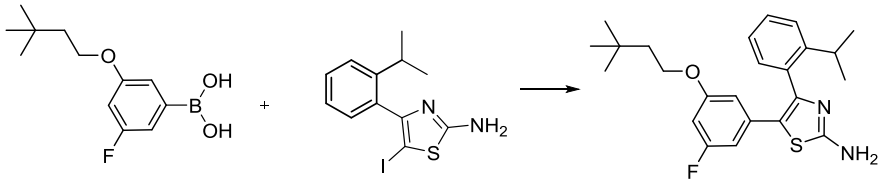
El **Intermedio C-6b** se preparó esencialmente con el mismo protocolo que e **Intermedio C-3.**

Intermedio C-7

5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina



Etapa 1.

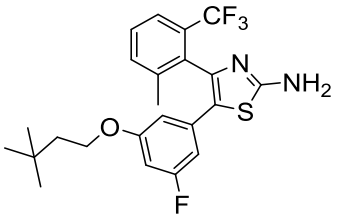


A una solución de ácido (3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)borónico **(Intermedio D-1)** (512 mg, 2,13 mmol) en tolueno (40 mL), EtOH (20 mL) y agua (10 mL)) se le agregó Na_2CO_3 (106 mg, 4,87 mmol) y 5-yodo-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina (**Intermedio B-1**) (555 mg, 1,61 mmol). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 5 min. Luego, se cargó con $Pd(Ph_3P)_4$ (188 mg, 0,163 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h y, luego, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=5/1) para proporcionar 5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina (500 mg; 75,3 %) como un sólido amarillo.

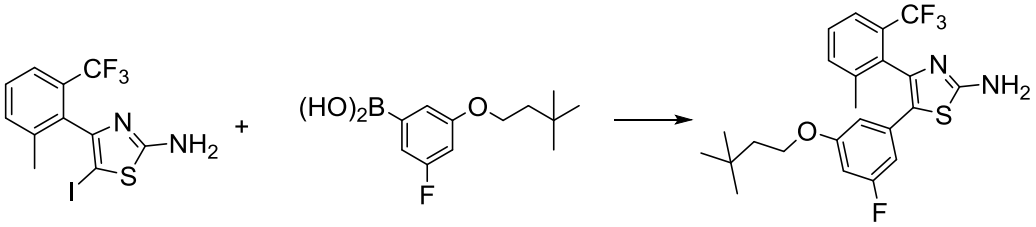
LCMS: MS (ESI): *m/z* 413 $[M+H]^+$.

Intermedio C-8

5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina



Etapa 1.

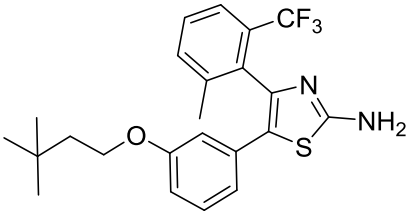


Una mezcla de 5-yodo-4-[2-metil-6-(trifluorometil)fenil]tiazol-2-amina (**Intermedio B-4**) (960 mg, 2,5 mmol), ácido (3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)borónico (**Intermedio D-1**) (720 mg, 3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (579 mg, cat.), y Na_2CO_3 (795 mg, 7,5 mmol) en tolueno (20 mL), etanol (10 mL) y agua (5 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante SGC (PE/EA=2/1) para proporcionar el intermedio del título como un sólido amarillo (400 mg, 36 %).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,234 min. MS (ESI) m/z 453 $[M+H]^+$.

Intermedio C-9

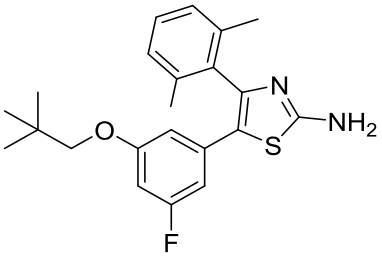
5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina



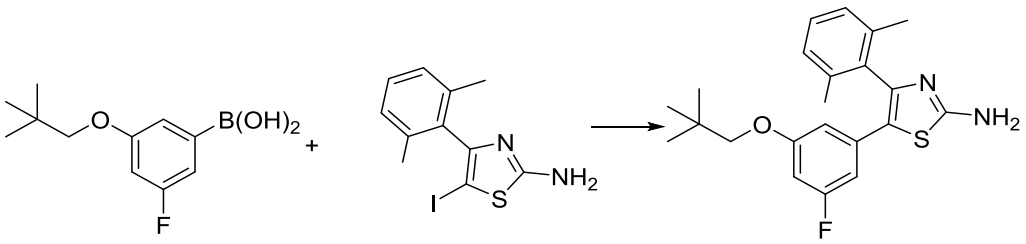
El Intermedio C-9 se preparó de la misma manera que el Intermedio C-8.

Intermedio C-10

4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-amina



Etapa 1.

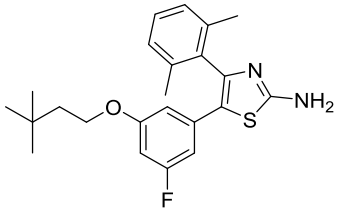


A una solución agitada de ácido (3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)borónico **(Intermedio D-6)** (800 mg, 2,42 mmol) en tolueno/etanol/H_2O (30/15/7,5 mL) se le agregó 4-(2,6-dimetilfenil)-5-yodotiazol-2-amina **(Intermedio B-2b)** (602 mg, 2,67 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (280 mg, 0,24 mmol) y Na_2CO_3 (770 mg, 7,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA= 1/1) para producir el producto 4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-amina (510 mg, 55 %) como un aceite marrón.

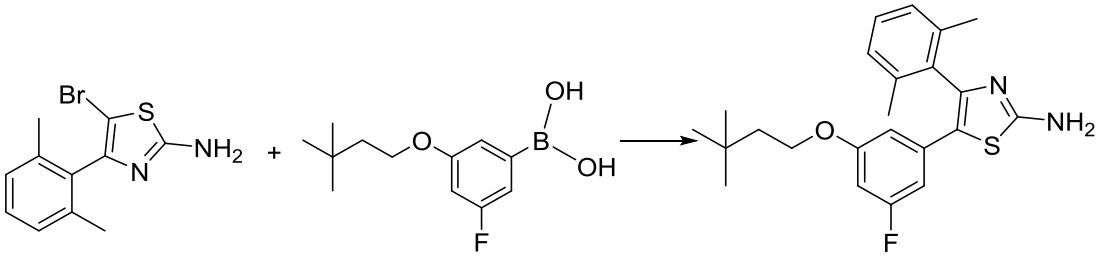
Tiempo de retención de LC 2,27 min. MS (ESI) m/z 385 $[M+H]^+$.

Intermedio C-11

5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina



Etapa 1.

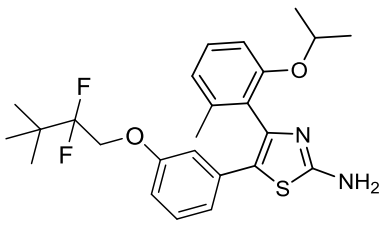


A una solución de 5-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina **(Intermedio B-2a)** (964 mg, 3,41 mmol) en tolueno/etanol/H_2O (52,5 mL, v/v/v = 4/2/1) se le agregó ácido (3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)borónico (**Intermedio D-1**) (981 mg, 4,09 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (393 mg, 0,34 mmol), y Na_2CO_3 (1,08 g, 10,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C en atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió agua (150 mL) y salmuera (150 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 3/1) para proporcionar el compuesto deseado 5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (670 mg, 49,4 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,49 min. MS (ESI) *m/z* 400 $[M+H]^+$.

Intermedio C-12

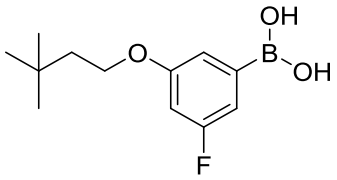
5-(3-(2,2-Difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropoxi-6-metilfenil)tiazol-2-amina



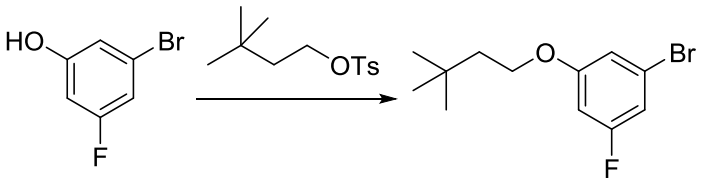
Este intermedio se preparó de la misma manera que el **Intermedio C-11**

Intermedio D-1

Ácido (3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)borónico



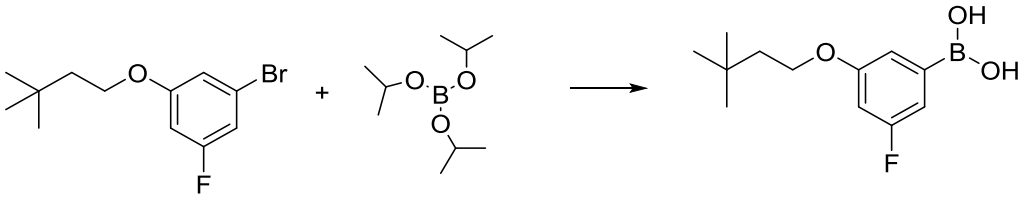
Etapa 1.



A una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (4,80 g, 25,1 mmol) en NMP (22 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (16,4 g, 50,3 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 3,3-dimetilbutilo (7,73 g, 30,2 mmol). La mezcla se agitó a 138 °C durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante SGC (PE = 100 %) para producir 1-bromo-3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorobenceno como un aceite incoloro (6,55 g, 93,5 %).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,18 min. No se observó ion molecular.

Etapa 2.

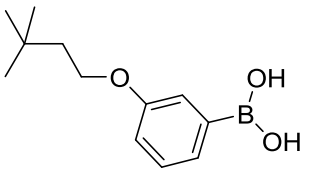


A una solución enfriada (-78 °C) y agitada de 1-bromo-3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorobenceno (6,55 g, 23,8 mmol) en THF anhidro (65 mL) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 26,2 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se agregó borato de triisopropilo (6,72 g, 35,7 mmol,) por goteo mientras se mantenía la temperatura de la reacción a -78 °C. La reacción se dejó entibiar hasta ta y se agitó a ta durante 2 h. A la mezcla de reacción se le agregó agua y HCl 2 N (50 mL) y se agitó durante 2 h más. Después de que se completó la reacción, se agregó acetato de etilo (60 mL) y agua (40 mL). Las dos capas se separaron, y la solución orgánica se secó en $MgSO_4$ y se concentró para producir ácido (3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)borónico (5,30 g).

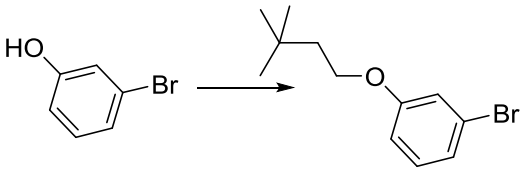
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,12 min. MS (ESI) *m/z* 241 $[M+H]^+$.

Intermedio D-2

Ácido [3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]borónico



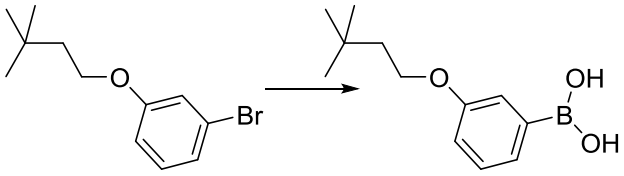
Etapa 1.



Una mezcla de 3-bromofenol (7 g, 40,5 mmol), 1-bromo-3,3-dimetilbutano (8,68 g, 52,6 mol), K_2CO_3 (11,2 g, 80,9 mol) en DMF (80 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se diluyó con salmuera (400 mL), luego, se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 3). La solución orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó en Na_2SO_4, se concentró. El residuo se purificó mediante combi-flash (elución con PE/EA = 20/1) para proporcionar 1-bromo-3-(3,3-dimetilbutoxi)benceno (6,90 g, 66,3 %) como un aceite claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,47 min. MS (ESI) *m/z* 257 $[M+H]^+$.

Etapa 2.

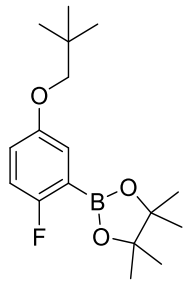


Se disolvió 1-bromo-3-(3,3-dimetilbutoxi)benceno (3,0 g, 11,7 mmol) en 30 mL de tetrahidrofurano, y la solución se enfrió hasta -70 °C en un baño de enfriamiento (acetona/hielo seco). Se agregó una solución de n-Butillitio (5,13 mL, 2,5 M en hexano) por goteo en argón, de modo que la temperatura no superara los -60 °C. Después de agitarse a -70 °C durante 1,5 h, también se agregó borato de trimetilo (3,64 g, 35 mmol) por goteo, de modo que la temperatura no superara los -60 °C. Después de agitarse en frío durante 1 h, La mezcla se entibió hasta 25 °C en el transcurso de 2 h. A la solución de reacción se le agregó 500 mL de ácido clorhídrico (6 N). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (en gel de sílice, PE/EA = 5/1) para obtener el compuesto del título, ácido [3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]borónico (1,67 g, 64,5 %) como un sólido blanco.

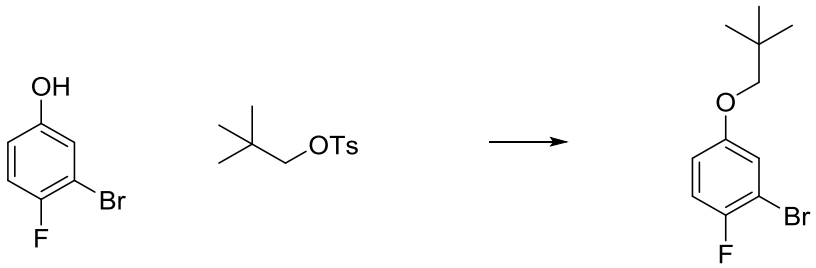
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,99 min. MS (ESI) *m/z* 223 $[M+H]^+$.

Intermedio D-3

2-(2-Fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



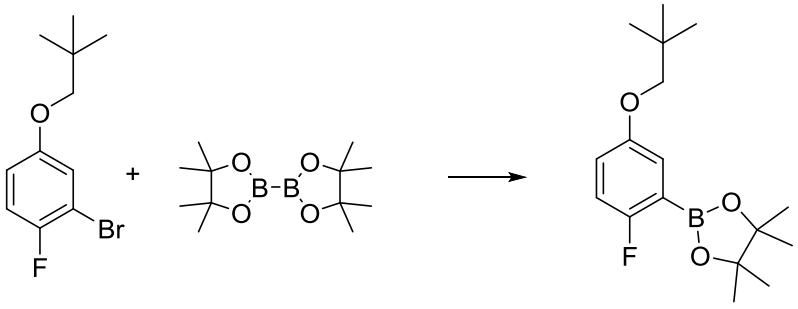
Etapa 1.



A una solución de 3-bromo-4-fluorofenol (2,00 g, 10,47 mmol), 4-metilbencenosulfonato de neopentilo (3,00 g, 12,56 mmol) en NMP (10 mL) se le agregó K_2CO_3 (2,90 g, 20,94 mmol). La reacción se agitó a 150 °C durante la noche. Después de enfriarse hasta ta, la reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA/PE = 1/50) para producir 2-bromo-1-fluoro-4-(neopentiloxi)benceno (2,40 g, 88 %) como un aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI) *m/z* 261 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



A una solución agitada de 2-bromo-1-fluoro-4-(neopentiloxi)benceno (1,0 g, 3,83 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,46 g, 5,75 mmol), KOAc (1,13 g, 11,49 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (280 mg, 0,38 mmol). La solución se agitó a 80 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le agregó agua (50 mL) y, luego, se extrajo con

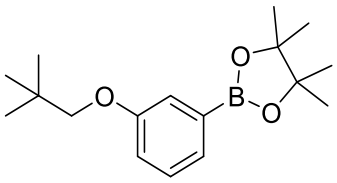
EA (50 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE) para producir 2-(2-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (960 mg, en bruto) como un aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI) *m/z* 309 $[M+H]^+$.

Los siguientes intermedios se sintetizaron de manera similar mediante el uso de los procedimientos detallado anteriormente:

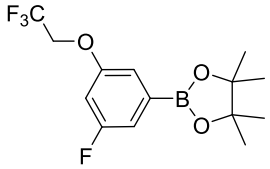
Intermedio D-4

4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(neopentiloxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



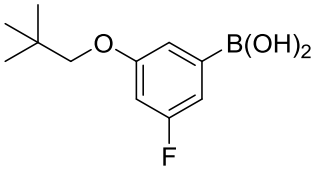
Intermedio D-5

2-(3-Fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



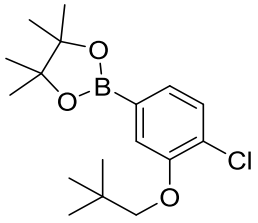
Intermedio D-6

Ácido (3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)borónico



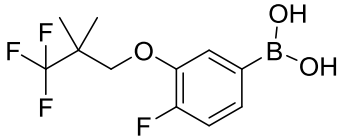
Intermedio D-7

2-(4-Cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



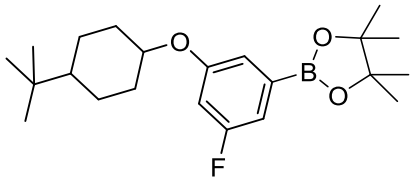
Intermedio D-8

Ácido (4-fluoro-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)borónico



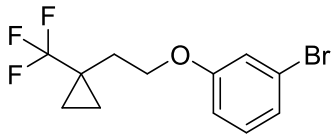
Intermedio D-9

2-(3-((4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

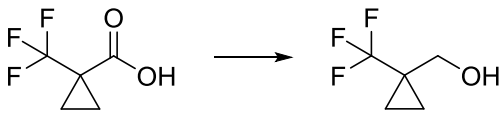


Intermedio D-10

1-Bromo-3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)benceno



Etapa 1.

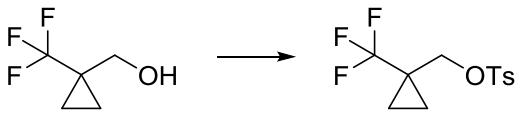


A una solución agitada de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (6,0 g, 38,96 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (35 mL) se le agregó un complejo de borano-sulfuro de metilo (29,2 mL, solución 2,0 M en THF, 58,4 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a 40 °C durante 18 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (120 mL). El sólido resultante se filtró. El filtrado se extrajo con dietiléter (50 mL × 3). La solución orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y salmuera (100 mL). Luego, la solución se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (1-(trifluorometil)ciclopropil)metanol como un aceite amarillo claro (5,11 g).

LCMS: No se observó MS (ESI) *m/z*.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,73 (s, 2H), 1,05-1,02 (m, 2H), 0,78 (m, 2H) ppm.

Etapa 2.



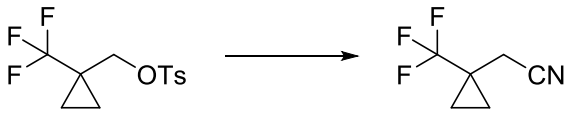
A una solución agitada de (1-(trifluorometil)ciclopropil)metanol (5,11 g, 38,96 mmol) en diclorometano anhidro (80 mL) se le agregó trietilamina (16,3 mL, 116,9 mmol) a 0 °C en atmósfera de argón, seguido por cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (9,62 g, 50,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (436 mg, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (80 mL), y la capa orgánica se lavó con HCl 2 M (90 mL), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 mL), y salmuera

(80 mL). La solución se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar (1-(trifluorometil)ciclopropil)metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite amarillo claro (7,30 g, 64 % en dos etapas).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,08 min. MS (ESI) *m/z* 295 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,12 (m, 2H), 0,84 (m, 2H) ppm.

Etapa 3.

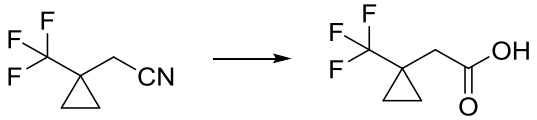


Una mezcla de (1-(trifluorometil)ciclopropil)metil 4-metilbencenosulfonato (3,00 g, 10,2 mmol), cianuro de potasio (0,995 g, 15,3 mmol), y 18-corona-6 (4,04 g, 15,3 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a 55 °C durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (80 mL × 2) y salmuera (80 mL). Luego, la solución orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)acetonitrilo como un aceite amarillo (1,31 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,08 min. No se observó MS (ESI) *m/z*.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 2,81 (s, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,94 (m, 2H) ppm.

Etapa 4.

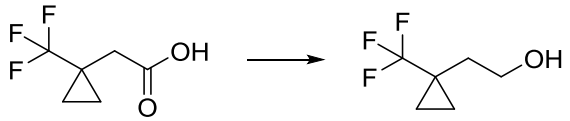


Una mezcla de 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)acetonitrilo (1,31 g, 8,79 mmol), e hidróxido de sodio (7,03 g, 176 mmol) en etanol (30 mL) y agua (10 mL) se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL). El pH se ajustó a pH 2,0 con cloruro de hidrógeno (4 N). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)acético como un aceite marrón (1,31 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,50 min. No se observó MS (ESI) *m/z*.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 2,60 (s, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,86 (m, 2H) ppm.

Etapa 5.



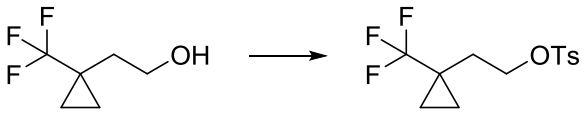
A una solución de ácido 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)acético (1,31 g, 7,79 mmol) en

tetrahidrofurano anhidro (15 mL) se le agregó un complejo de borano-sulfuro de metilo (7,8 mL, solución 2,0 M en THF, 15,6 mmol) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 h a 40 °C. La reacción se inactivó mediante solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL). El sólido resultante se filtró después de enfriarse hasta ta. El filtrado se extrajo con dietiléter (30 mL x 3), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), y salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etan-1-ol como un aceite amarillo claro (1,21 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,56 min. No se observó MS (ESI) *m/z*.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,67 (m, 2H) ppm.

Etapa 6.

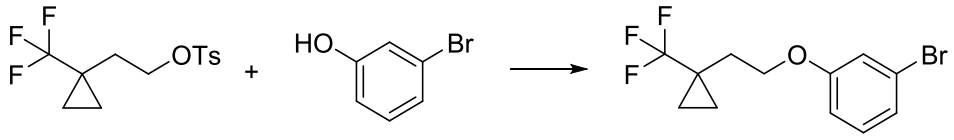


A una solución agitada de 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etan-1-ol (0,91 g, en bruto, 5,9 mmol) en diclorometano anhidro (12 mL) se le agregó trietilamina (1,79 g, 17,7 mmol) a 0 °C en atmósfera de argón, seguido por cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,69 g, 8,86 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (72 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 65 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL), y la capa orgánica se lavó con HCl 2 M (40 mL), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), y salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etil 4-metilbencenosulfonato como un aceite amarillo (1,26 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,14 min. MS (ESI) *m/z* 331 $[M+Na]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,97 (m, 2H), 0,65 (m, 2H) ppm.

Etapa 7



A una solución de 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etil 4-metilbencenosulfonato (1,26 g, en bruto, 4,07 mmol) en DMF (15 mL) se le agregó 3-bromofenol (916 mg, 5,3 mmol) y carbonato de cesio (3,98 g, 12,2 mmol). La reacción se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua (120 mL). La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL × 2) y salmuera (50 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 1-bromo-3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)benceno como un aceite amarillo (757 mg, 36 % de rendimiento

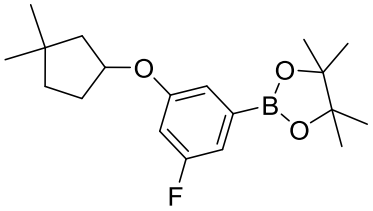
en 5 etapas).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,40 min. MS (ESI) *m/z* 309 $[M+H]^+$.

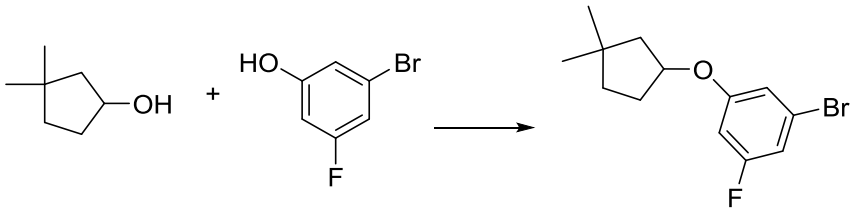
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,16-7,03 (m, 3H), 6,82-6,80 (m, 1H), 4,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,73 (m, 2H) ppm.

Intermedio D-11a

2-[3-(3,3-Dimetilciclopentoxi)-5-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



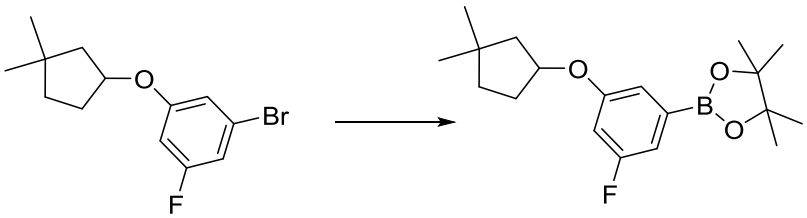
Etapa 1.



A una solución de 3-bromo-5-fluoro-fenol (836 mg, 4,38 mmol) en THF (50 mL) se le agregó 3,3-dimetilciclopentanol (500 mg, 4,38 mmol) y trifenilfosfina (1,72 g, 6,57 mmol), seguido por azodicarboxilato de diisopropilo (1,29 mL, 6,57 mmol) en argón a 0 °C. La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC (PE=100 %) para producir el compuesto deseado, 1-bromo-3-(3,3-dimetilciclopentoxi)-5-fluoro-benceno (890 mg, 71 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,67 min. MS (ESI) m/z 287 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



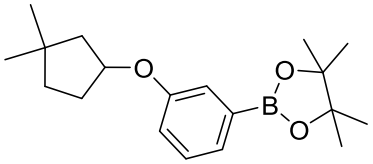
A una solución de 1-bromo-3-(3,3-dimetilciclopentoxi)-5-fluoro**-**benceno (480 mg, 1,67 mmol), bis(pinacolato)diboro (509 g, 2,01 mmol) en DMSO (10 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl_2 (62 mg, cat.) y acetato de potasio (491 mg, 5,01 mmol). La reacción se calentó a 80 °C en Ar durante 3 h. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con AcOEt (40 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC (PE/EA = 10/1) para producir el compuesto deseado, 2-[3-(3,3-dimetilciclopentoxi)-5-fluoro-fenil]-

4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (730 mg, 71 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,12 – 7,01 (m, 2H), 6,66 (dt, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (tt, J = 6,9, 3,6 Hz, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 1,90 (dd, J = 13,8, 6,9 Hz, 2H), 1,69 (dt, J = 10,1, 6,7 Hz, 2H), 1,53 – 1,41 (m, 1H), 1,35 (s, 12H), 1,14 (s, 3H), 1,05 (s, 3H) ppm.

Intermedio D-11b

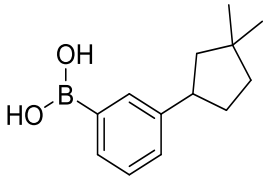
2-(3-((3,3-Dimetilciclopentil)oxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



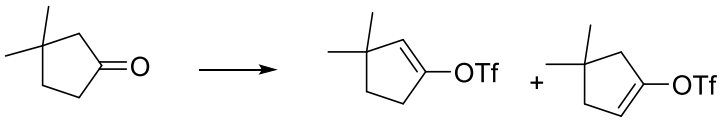
El **Intermedio D-11b** se preparó esencialmente con el mismo protocolo que el **Intermedio D-11a.**

Intermedio D-12

Ácido (3-(3,3-dimetilciclopentil)fenil)borónico



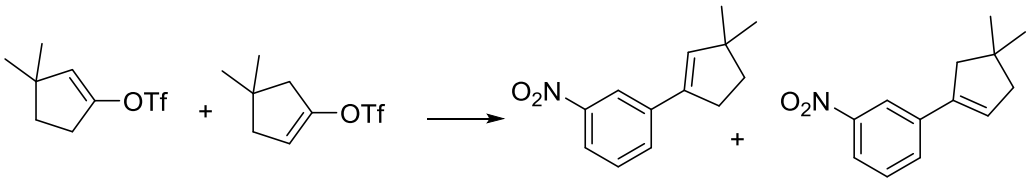
Etapa 1.



Una solución de diisopropilamina (5,2 g, 51,4 mmol) en THF anhidro (40mL) en Ar se enfrió hasta 0 °C, se agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 18,8 mL, 47,1 mmol), y la solución se agitó a 0 °C durante 15 min, y luego, se enfrió hasta -78 °C. Se agregó una solución de 3,3-dimetilciclopentanona (7,37 g, 40 mmol) en THF anhidro (40 mL), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Se agregó una solución de PhNTf2 (16,80 g, 47,1 mmol) en THF anhidro (80 mL), y la mezcla se entibió hasta 0 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar una mezcla de 3,3-dimetilciclopent-1-en-1-il trifluorometanosulfonato y 4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il trifluorometanosulfonato (8,00 g, 76,6 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 5,56-5,49 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,42-2,40 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,85 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm.

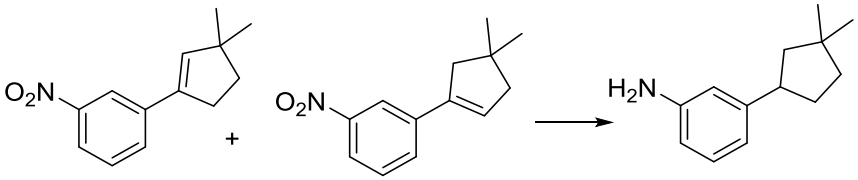
Etapa 2.



A una solución de 3,3-dimetilciclopent-1-en-1-il trifluorometanosulfonato en tolueno/EtOH/agua (60 mL/30 mL/15 mL) se le agregó 4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il trifluorometanosulfonato (2,00 g, 8,18 mmol), ácido (3-nitrofenil)borónico (1,71 g, 10,2 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (236 mg, 0,205 mmol), y carbonato de sodio (2,60 g, 24,6 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Luego, la mezcla se concentró. El residuo se colocó en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE) para obtener 1-(3,3-dimetilciclopent-1-en-1-il)-3-nitrobenceno y 1-(4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)-3-nitrobenceno (1,30 g, 73,1 %) como un aceite amarillo.

^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,23-8,20 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,24-6,14 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,40-2,39 (m, 1H), 1,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H) ppm.

Etapa 3.

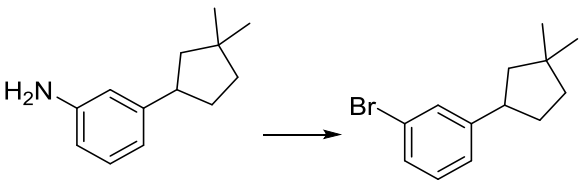


A una solución de 1-(3,3-dimetilciclopent-1-en-1-il)-3-nitrobenceno y 1-(4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)-3-nitrobenceno (1,30 g, 6,00 mmol) en MeOH (50 mL) se le agregó 10 % en peso de Pd/C (130 mg) en atmósfera de Ar a temperatura ambiente. El matraz se purgó con hidrógeno y se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para obtener 3-(3,3-dimetilciclopentil)anilina (700 mg, 62 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,953 min. MS (ESI) m/z 190 $[M+H]^+$.

^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,52-6,49 (m, 1H), 3,59 (br, 2H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,85-1,47 (m, 5H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm.

Etapa 4.

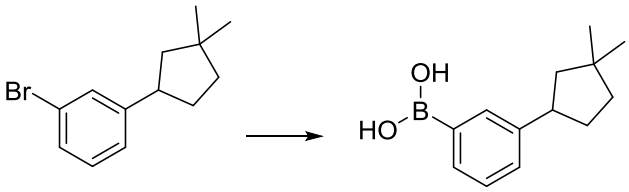


A una solución de 3-(3,3-dimetilciclopentil)anilina (700 mg, 3,33 mmol) en MeCN anhidro (20 mL)

se le agregó $CuBr_2$ (445 mg, 2,00 mmol) y terc-butilnitrito (343 mg, 3,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 15 min. Una alícuota verificada mediante análisis de LCMS indicó que se completó la reacción. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (80 mL). La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA =50/1) para proporcionar el compuesto deseado 1-bromo-3-(3,3-dimetilciclopentil)benceno (478 mg, 53,9 %) como un aceite amarillo.

^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d): δ 7,41-7,13 (m, 4H), 3,57-3,12 (m, 1H), 2,17-1,50 (m, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H) ppm.

Etapa 5.

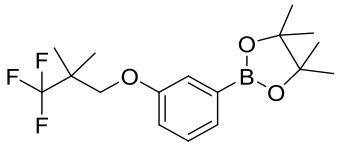


A una solución enfriada y agitada de 1-bromo-3-(3,3-dimetilciclopentil)benceno (470 mg, 1,67 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) se le agregó n-butillitio (1,34 mL, 3,34 mmol, solución 2,5 M en hexanos) por goteo a -78 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego, se agregó borato de trimetilo (347 mg, 3,34 mmol) por goteo a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente gradualmente durante 2 h. A esta solución se le agregó ácido clorhídrico (6,0 N, 5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua (50 mL). La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto ácido (3-(3,3-dimetilciclopentil)fenil)borónico (400 mg, en bruto) como un sólido amarillo.

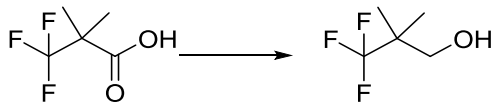
^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d): δ 7,68-7,23 (m, 4H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,07-1,30 (m, 6H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm.

Intermedio D-13

4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano

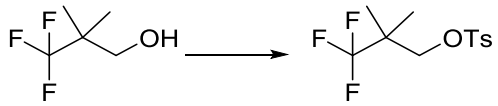


Etapa 1.



A una solución enfriada y agitada de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (10,0 g, 64,1 mmol) en Et_2O (150 mL) se le agregó $LiAlH_4$ (4,87 g, 128 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando se completó la reacción, la reacción se inactivó con H_2O (5 mL), NaOH (15 %, 5 mL) y H_2O (15 mL). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol (8,40 g, 92,3 %) como un aceite amarillo.

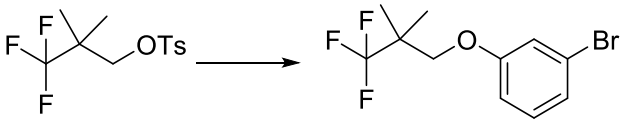
Etapa 2.



A una solución de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol (8,4 g, 59,1 mmol) en Et_2O (100 mL) se le agregó NaOH (4,73 g, 118 mmol), seguido por cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (12,4 g, 65,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura durante la noche. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (120 mL × 3) y $NaHCO_3$ (50 mL). La solución orgánica se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de PE: EA (5: 1) como eluyente para proporcionar 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil-4-metilbencenosulfonato (12,6 g, 71,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,130 min. MS (ESI) *m/z* 297 $[M+H]^+$.

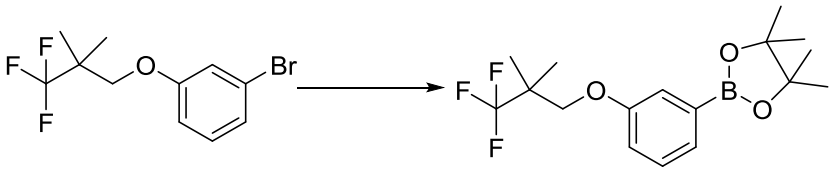
Etapa 3.



A una solución de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil 4-metilbencenosulfonato (6,00 g, 20,2 mmol) en DMSO (60 mL) se le agregó 3-bromofenol (3,50 g, 20,2 mmol) y Cs_2CO_3 (19,8 g, 60,7 mmol). La mezcla se calentó con agitación a 130 °C durante la noche. Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con EA (100 mL). La solución orgánica se lavó con H_2O (100 mL × 3). La solución orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de PE como eluyente para proporcionar 1-bromo-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)benceno (4,20 g, 69,8 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,337 min. MS (ESI) *m/z*: no se observó.

Etapa 4.

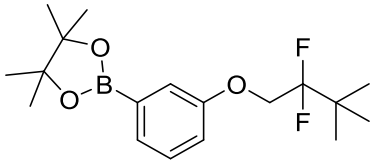


A una solución de 1-bromo-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)benceno (4 g, 13,5 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se le agregó bis(pinacolato)diboro (5,13 g, 20,2 mmol), CH_3COOK (3,30 g, 33,7 mmol), y Pd (dppf)Cl_2 (985 mg, 1,35 mmol). La reacción se calentó a 80 °C en argón durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante SGC (PE: EA= 10: 1) para proporcionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (2,93 g, 63,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

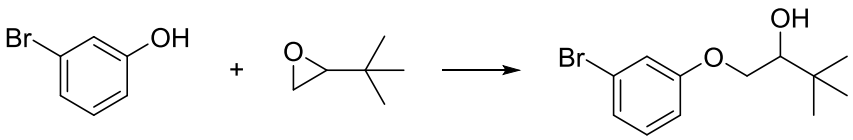
LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,539 min. MS (ESI) *m/z* 345 $[M+H]^+$.

Intermedio D-14

2-(3-(2,2-Difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Etapa 1.

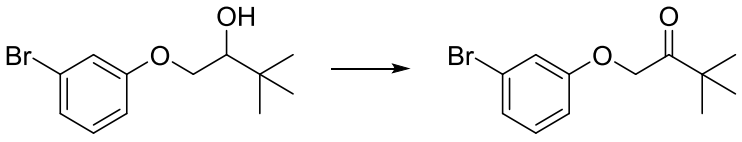


A la solución de 3-bromofenol (1,9 g, 11,0 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó 2-(terc-butil)oxirano (1,65 g, 16,5 mmol) y carbonato de cesio (7,16 g, 22,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 mL), se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). La solución orgánica se lavó con salmuera (60 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 9 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(3-bromofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ol como un aceite incoloro (2,46 g, 82 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,24 min. MS (ESI) *m/z* 275 $[M+H]^+$.

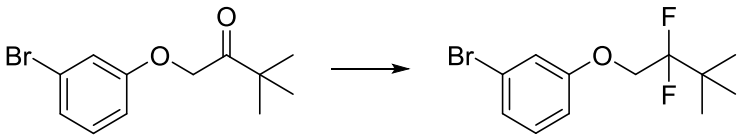
^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,17-7,06 (m, 3 H), 6,87-6,84 (m, 1 H), 4,10-4,07 (m, 1 H), 3,85 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H) 3,69-3,66 (m, 1 H), 2,36 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 1,01 (s, 9 H) ppm.

Etapa 2.



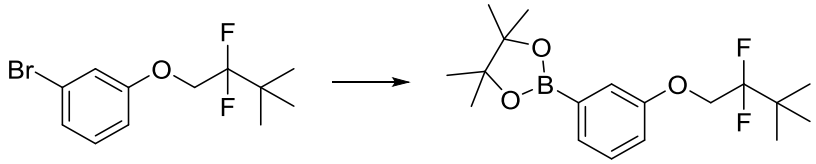
A una solución de 1-(3-bromofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ol (2,46 g, 9,01 mmol) en diclorometano (30 mL) se le agregó acetato de (1,1-diacetoxi-3-oxo-1lambda5,2-benzyodoxol-1-ilo) (5,73 g, 13,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(3-bromofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona como un aceite incoloro (2,18 g, 89 % de rendimiento).
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,18 min. MS (ESI) *m/z* 273 $[M+H]^+$.
^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,16-7,10 (m, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 6,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 1,25 (s, 9 H) ppm.

Etapa 3.



A una solución de 1-(3-bromofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona (2,18 g, 8,04 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) se le agregó N-etil-N-(trifluoro-lambda4-sulfanil)etanamina (5,18 g, 32,2 mmol) por goteo a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 65 h. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de que cesó la evolución de CO_2, la solución acuosa se extrajo con diclorometano (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 1-bromo-3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)benceno como un aceite incoloro (1,56 g, 66 % de rendimiento).
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,35 min. Sin observación de MS (ESI) m/z.
^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,18-7,10 (m, 3 H), 6,88 (m, 1 H), 4,23 (t, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 1,14 (s, 9 H) ppm.

Etapa 4.



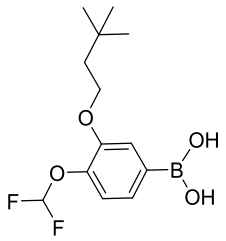
A una solución de 1-bromo-3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)benceno (1,56 g, 5,32 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20,0 mL) se le agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,03 g, 7,99 mmol), acetato de potasio (1,56 g, 15,96 mmol), y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (389 mg, 0,532 mmol). La reacción se agitó a 90 °C en atmósfera de argón durante la noche. El sólido se filtró, se diluyó con agua (120 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo)

para proporcionar 2-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un aceite incoloro (1,34 g, 74 % de rendimiento).

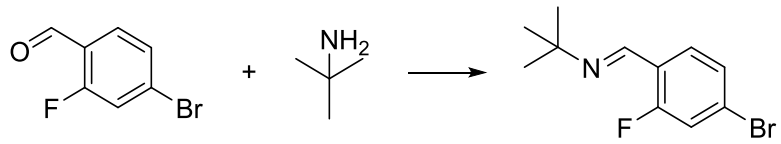
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,42 min. MS (ESI) *m/z* 340 $[M+H]^+$.

Intermedio D-15

2-(4-(Difluorometoxi)-3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



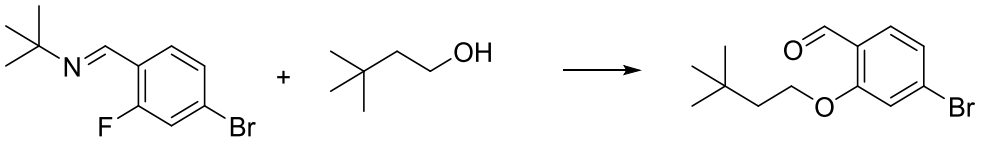
Etapa 1.



A una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (8,0 g, 39,4 mmol) en diclorometano (60 mL) se le agregó 2-metilpropan-2-amina (14,4 g, 197 mmol) y sulfato de magnesio (33,2 g, 276 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 43 h. La solución se filtró y se concentró para proporcionar (E)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-N-(terc-butil)metanimina como un aceite amarillo (10,2 g).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,04 min. MS (ESI) *m/z* 258 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



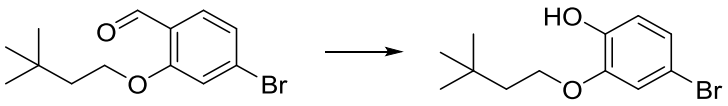
A una suspensión de hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral, 4,74 g, 119 mmol) en DMF (40 mL) se le agregó una solución de 3,3-dimetilbutan-1-ol (4,84 g, 47,4 mmol) en DMF (30 mL) por goteo a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego, se agregó la solución de (E)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-N-(terc-butil)metanimina (10,2 g, 39,5 mmol) en DMF (30 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua (30 mL) a 0 °C, se diluyó con agua (250 mL), y se extrajo con terc-butil metil éter (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL), salmuera (150 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo, que se trató con tetrahidrofurano (50 mL), agua (50 mL) y ácido acético (12 mL). Después 18 h, esta solución se volvió básica con solución acuosa saturada de carbonato de

sodio y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 4 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-(3,3-dimetilbutoxi)benzaldehído como un sólido blanco (9,54 g, 85 % de rendimiento en 2 etapas).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,56 min. MS (ESI) *m/z* 287 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,4 (s, 1 H), 7,70-7,68 (m, 1 H), 7,17-7,15 (m, 2 H), 4,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,02 (s, 9 H) ppm.

Etapa 3.

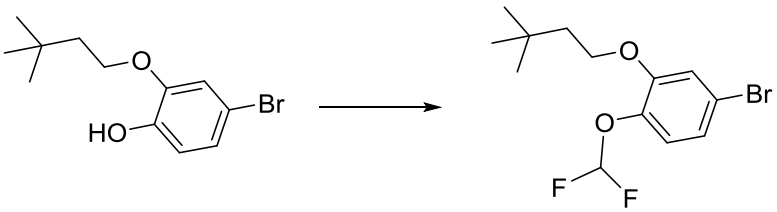


A una solución de 4-bromo-2-(3,3-dimetilbutoxi)benzaldehído (6,9 g, 24,2 mmol) en diclorometano (70 mL) se le agregó ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (85 % en peso, 7,37 g, 36,3 mmol). Después de 15 h de agitación, se agregó una solución acuosa saturada de sulfito de sodio a 0 °C y la solución se dejó agitar hasta que la parte acuosa fue negativa en papel de KI. Luego, la parte acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL), se concentraron y se trataron con metanol (40 mL) e hidróxido de sodio 1 N (70 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se acidificó con solución de bisulfato de potasio 1 M (pH alrededor de 4), luego, se extrajo con diclorometano (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 4 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-(3,3-dimetilbutoxi)fenol como un aceite amarillo (5,77 g, 87 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,34 min. No se observó MS (ESI) m/z.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,98-6,96 (m, 2 H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 4,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,00 (s, 9 H) ppm.

Etapa 4.



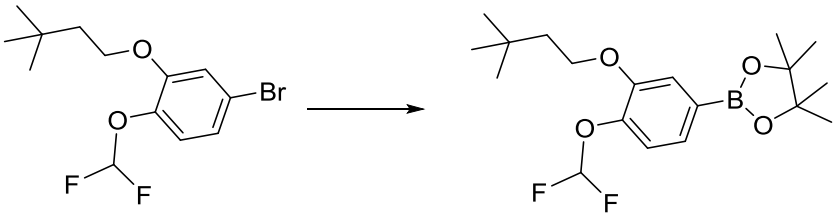
A una solución de 4-bromo-2-(3,3-dimetilbutoxi)fenol (1,25 g, 4,58 mmol) en MeCN (27 mL) se le agregó una solución de KOH (5,0 g, 89,1 mmol) en H_2O (27 mL). La mezcla se enfrió inmediatamente en un baño a -78 °C y se agregó dietil (bromodifluorometil) fosfato (2,44 g, 9,15 mmol). El matraz se selló y se retiró el baño frío. La mezcla se agitó durante 5 h. La reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y los productos

orgánicos combinados se lavaron con NaOH, H_2O 1 M y salmuera, luego, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (100 % PE) para producir 4-bromo-1-(difluorometoxi)-2-(3,3-dimetilbutoxi)benceno (1,30 g, 87,9 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d): δ 7,10-7,05 (m, 3H), 6,71-6,34 (t, 1H), 4,08-4,05 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,02 (s, 9H) ppm.

^{19}F NMR (400 MHz, cloroformo-d): δ -81,709 ppm.

Etapa 5.

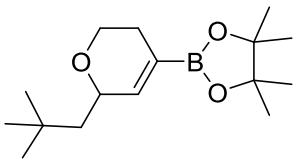


A una solución de 4-bromo-1-(difluorometoxi)-2-(3,3-dimetilbutoxi)benceno (800 mg, 2,48 mmol) en 25 mL de dioxano se le agregó 4, 4, 5, 5-tetrametil-2- (4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)-1, 3, 2-dioxaborolano (1,26 g, 4,95 mmol), KOAc (729 mg, 7,43 mmol), Pd (dppf) Cl_2 (90,5 mg, 0,124 mmol). La reacción se calentó a 90 °C en Ar durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y, luego, se filtró. El filtrado se concentró para producir 2-(4-(difluorometoxi)-3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (917 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite marrón.

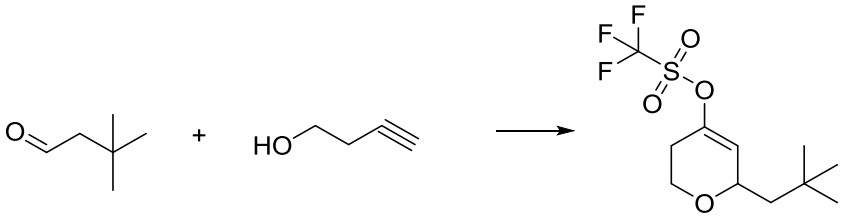
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,955 min. MS (ESI) *m/z* 371,2 $[M+H]^+$.

Intermedio D-16

4,4,5,5-Tetrametil-2-(6-neopentil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3,2-dioxaborolano



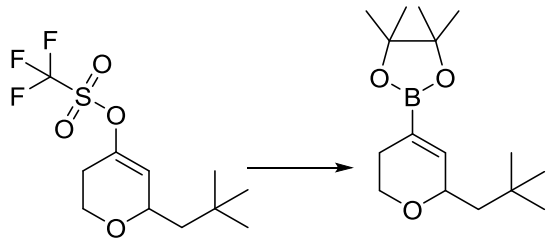
Etapa 1.



A una solución agitada de 3,3-dimetilbutanal (1,0 g, 9,98 mmol) en diclorometano seco (50,0 mL) se le agregó ácido tríflico (1,8 g, 12,0 mmol) por goteo, seguido por but-3-in-1-ol (1,05 g, 15,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se trató con solución saturada de bicarbonato

de sodio (100 mL). Luego, se extrajo con DCM (80 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4 anhidro. Luego, la parte orgánica se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante FCC (PE: EA= 10: 1) para proporcionar 6-neopentil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il trifluorometanosulfonato (1,70 g, 56,3 %) como un aceite amarillo.

Etapa 2.

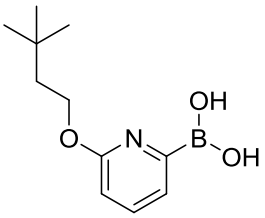


La mezcla de reacción de 6-neopentil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il trifluorometanosulfonato (1,7 g, 5,62 mmol), bis (pinacolato)diboro (2,14 g, 8,44 mmol), CH_3COOK (1,10 g, 11,2 mmol), Pd (dppf)Cl_2 (411 mg, 0,562 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se calentó a 80 °C en Ar durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para producir 4,4,5,5-tetrametil-2-(6-neopentil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3,2-dioxaborolano.

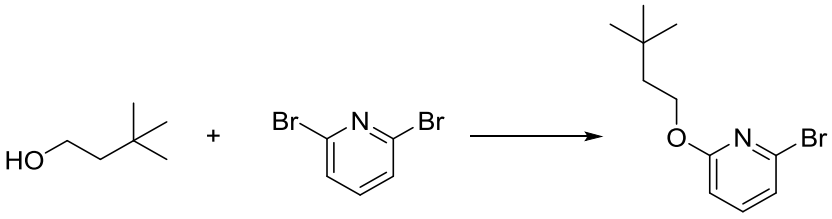
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,50 min. MS (ESI) m/z 281 $[M+H]^+$.

Intermedio D-17

Ácido (6-(3,3-Dimetilbutoxi)piridin-2-il)borónico



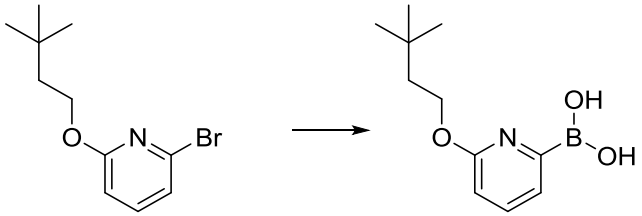
Etapa 1.



A una solución agitada de 3,3-dimetilbutan-1-ol (500 mg, 4,89 mmol) en THF seco (10 mL) se le agregó NaH (293,58 mg, 7,34 mmol, 60 %) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A la mezcla de reacción se le agregó 2,6-dibromopiridina (1,16 g, 4,89 mmol). Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. a reacción se diluyó con EA (20 mL) y se lavó con agua (10 mL × 2). La fase orgánica se lavó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-6- (3,3-dimetilbutoxi)piridina (1,8 g, 71 % en dos lotes) como un aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI) *m/z* 260 $[M+H]^+$

Etapa 2.

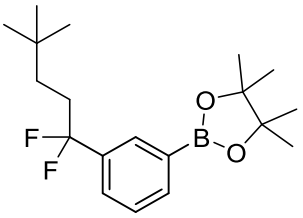


A una solución agitada de 2-bromo-6- (3,3-dimetilbutoxi)piridina (0,5 g, 1,93 mmol) en THF (6 mL) se le agregó n-butillitio (1,42 mL, 2,9 mmol) a -78 °C en atmósfera de N_2. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, Luego, se agregó borato de triisopropilo (436,3 mg, 2,32 mmol). La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 13 h. TLC (PE/EA = 8/1) mostró que se consumió el material de partida. A la mezcla se le agregó MeOH (3 mL) y se ajustó el pH a 3 con HCl (2 M), se evaporó para retirar el solvente orgánico, se ajustó el pH a 7 con $NaHCO_3$, se extrajo con EA (15 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se suspendió en PE (10 mL) y se filtró para proporcionar ácido (6-(3,3-dimetilbutoxi)piridin-2-il)borónico (0,20 g, 46,29 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*) δ 8,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,97 – 1,81 (m, 2H), 1,06 (s, 9H) ppm.

Intermedio D-18

***2-(3-(1,1-Difluoro-4,4-dimetilpentil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2*-dioxaborolano**

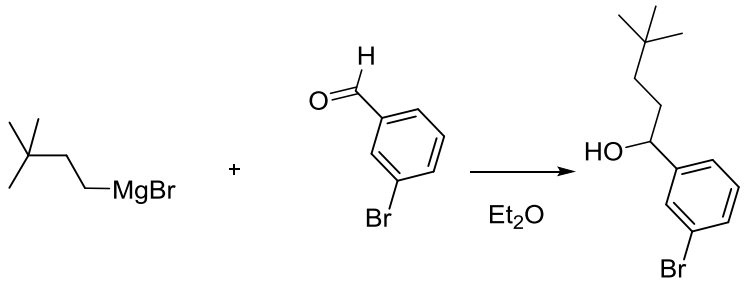


Etapa 1.



Inicialmente, se cargaron limaduras de magnesio (2,10 g, 86,42 mmol) en 60 mL de Et_2O. Se agregó una punta de espátula de yodo, y se agregó lentamente una solución de (17,500 g, 106 mmol) de 1-bromo-3,3-dimetilbutano en 10 mL de Et_2O. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse hasta ta, la solución de reacción bromuro de (3,3-dimetilbutil)magnesio se usó directamente en la siguiente etapa.

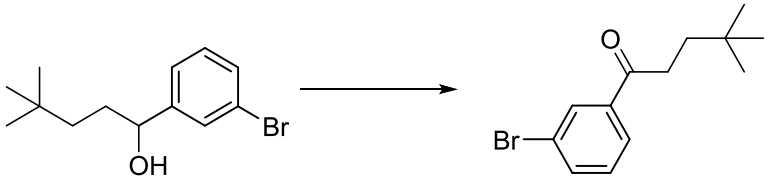
Etapa 2.



A una solución de 3-bromobenzaldehído (5,42 g, 29,3 mmol) en Et_2O (30 mL) se le agregó bromuro de (3,3-dimetilbutil)magnesio (70 mL, 86,42 mmol) en N_2 a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en solución de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con DCM (30 mL × 2). Los extractos se lavaron con salmuera (20 mL × 2) y se secaron en sulfato de sodio. El filtrado 1-(3-bromofenil)-4,4-dimetilpentan-1-ol se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,34 min. MS (ESI) *m/z* 272 $[M+H^+$.

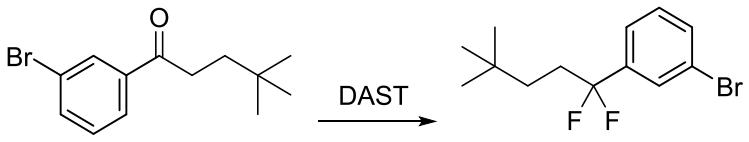
Etapa 3.



A una solución agitada de 1-(3-bromofenil)-4,4-dimetilpentan-1-ol (7,95 g, 29,3 mmol) en DCM seco (150 mL) se le agregó PCC (17,60 g, 81,7 mmol) a 0 °C en nitrógeno durante 2 h. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 98/2) para proporcionar 1-(3-bromofenil)-4,4-dimetilpentan-1-ona (6,95 g, tres etapas 88,1 %) como un aceite amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,33 min. MS (ESI) *m/z* 271 $[M+H]^+$.

Etapa 4.

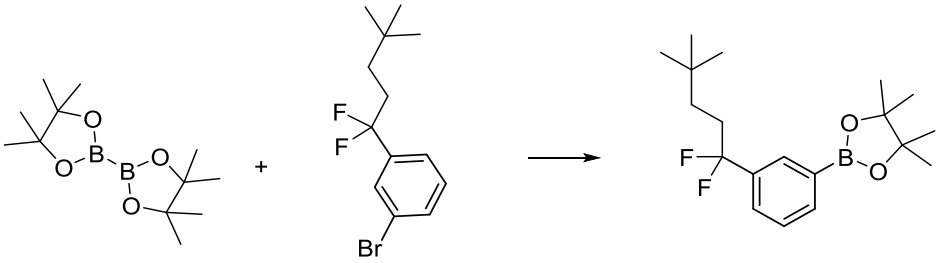


A una solución agitada de 1-(3-bromofenil)-4,4-dimetilpentan-1-ona (1,74 g, 6,84 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó DAST (4,50 g, 27,9 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 86 °C durante 14 h. La mezcla se vertió en agua helada. La capa acuosa se ajustó a pH 8. Luego, la parte acuosa se extrajo con EA. Luego, la capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE) para producir 1-bromo-3-(1,1-difluoro-4,4-dimetilpentil)benceno (1,59 g, 79,9 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz,

1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 2H), 0,90 (s, 9H) ppm.

Etapa 5.

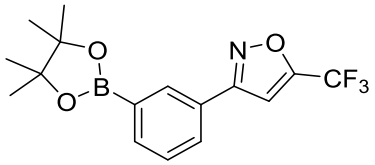


Una mezcla de 1-bromo-3-(1,1-difluoro-4,4-dimetilpentil)benceno (266 mg, 0,913 mmol), AcOK (270 mg, 2,75 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (255 mg, 1,0 mmol), triciclohexilfosfano (27 mg, 0,096 mmol) y Pd_2 (dba)$_3$ (84 mg, 0,092 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) con protección de N_2 se agitó a 85 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar 2-(3-(1,1-difluoro-4,4-dimetilpentil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (235 mg, 100 %) como un aceite incoloro.

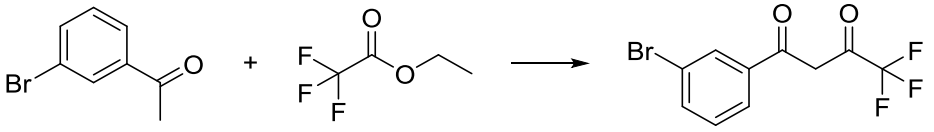
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,19 min. MS (ESI) *m/z* 256,8 $[M+H]^+$.

Intermedio D-19

3-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)isoxazol



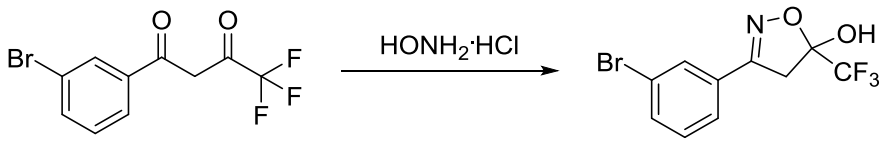
Etapa 1.



Se disolvió sodio (347 mg, 15,1 mmol) en etanol (10 mL) en condiciones inertes. A esta solución se le agregó una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (2,86 g, 20,1 mmol) en etanol (10 mL), seguido por una solución de 1-(3-bromofenil) etanona (2,00 g, 10,0 mmol) en etanol (10 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 85 °C durante la noche. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con HCl ac. (1 N) (30 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (50 mL × 2). La solución se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 15 % / éter de petróleo) para producir 1-(3-bromofenil)-4,4,4-trifluoro-butano-1,3-diona (4,12 g) como un aceite rojo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,18 min. MS (ESI) *m/z* 297 $[M+H]^+$.

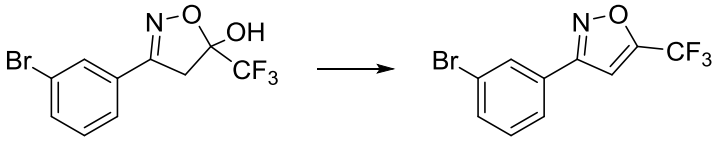
Etapa 2.



A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (236 mg, 3,39 mmol) en NaOH ac. (142 mg, 3,56 mmol) se le agregó 1-(3-bromofenil)-4,4,4-trifluoro-butano-1,3-diona (1 g, 3,39 mmol) a 20-30 °C durante 1 h. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 45 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada (50 mL). El precipitado se filtró. La solución se extrajo con acetato de etilo (30 mL) y se secó en Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-(3-bromofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-ol (810 mg).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,02 min. MS (ESI) *m/z* 311 $[M+H]^+$.

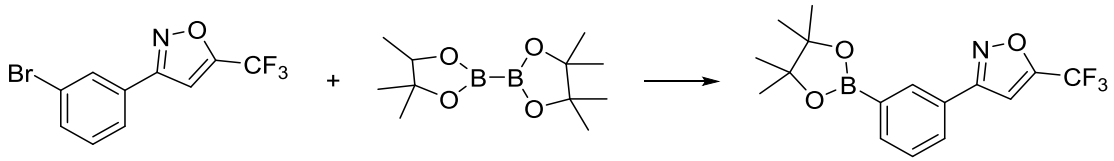
Etapa 3.



La solución de 3-(3-bromofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-ol (810 mg, 3,36 mmol) en ácido trifluoroacético (20 mL) se sometió a reflujo a 80 °C durante la noche. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ ac. (40 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL). Luego, la solución orgánica se lavó con agua (30 mL). La solución se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. La solución se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 11 % / éter de petróleo) para producir el producto (190 mg).

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,54 min. No se observó MS (ESI) *m/z*.

Etapa 4.



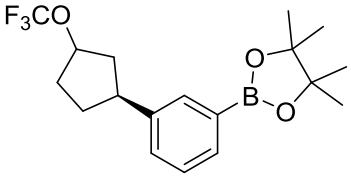
La mezcla de 3-(3-bromofenil)-5-(trifluorometil)isoxazol (200 mg, 0,685 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (174 mg, 0,685 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25,1 mg, 0,034 mmol), y acetato de potasio (134 mg, 1,37 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de que se completó la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (25 mL). La solución orgánica se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La solución se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. La solución se concentró a presión reducida para obtener 3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)isoxazol como un aceite marrón.

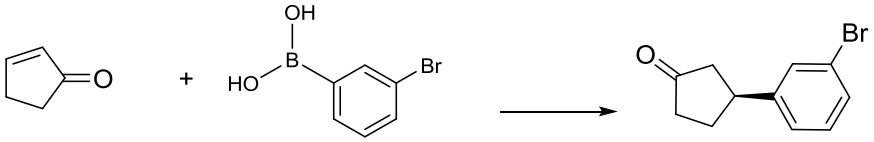
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,59 min. MS (ESI) *m/z* 340 $[M+H]^+$.

Intermedio D-20

4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



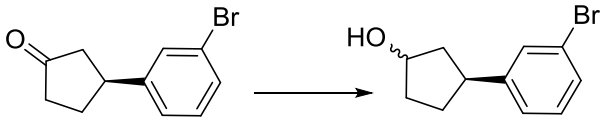
Etapa 1.



A una mezcla de 6,84 g (34,2 mmol) de ácido (3-bromofenil)borónico, 188,6 mg (0,74 mmol) de acetilacetonatobis(etileno)rodio (I) y 455 mg (0,74 mmol) de S-BINAP en 40 mL de dioxano y 4 mL de H_2O en nitrógeno se le agregó 2,0 g (24,4 mmol) de ciclopent-2-en-1-ona. Después de someterse a reflujo durante 5,0 h, la reacción se concentró. El residuo se dividió entre 100 mL de EtOAc y 100 mL de $NaHCO_3$ 1 N. Después de separar las fases, la capa orgánica se lavó con 100 mL de salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA =5/1) para producir 4,70 g de (S)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ona como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,14 min. MS (ESI) *m/z* 241 $[M+H]^+$.

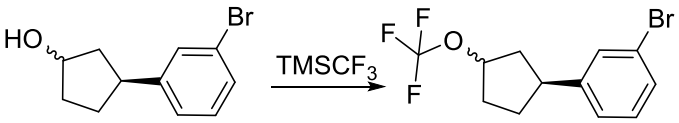
Etapa 2.



Una solución de (S)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ona (4,58 g, 19,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40,0 mL) se enfrió hasta -78 °C y se agregó DIBAL (1 M en tolueno) (76,7 mL) a la misma temperatura en atmósfera de argón. Luego, la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se agregó solución saturada de tartrato de sodio y potasio (80 mL) y se agitó durante otra 1 h, y la mezcla se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante columna de fase inversa ultrarrápida para proporcionar (3S)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ol (3,25 g, 70,4 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,05 min. MS (ESI) *m/z* 225 $[M-H_2O]^+$.

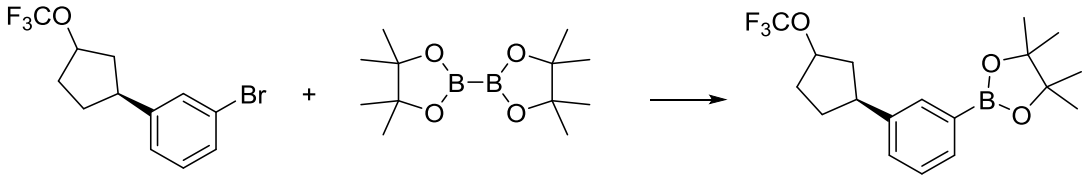
Etapa 3.



Un matraz se cargó con AgOTf (3,20 g, 12,4 mmol), Select-F® (2,20 g, 6,22 mmol), KF (964 mg, 16,6 mmol) y (3S)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ol (1,0 g, 4,15 mmol), se purgó con argón, luego, se agregó EtOAc (20 mL), seguido por $TMSCF_3$ (1,77g, 12,4 mmol), 2-fluoropiridina (1,21 g, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en argón. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró. y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100 % PE) para producir 1-bromo-3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)benceno (402 mg, 31,4 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,36 (dd, *J* = 16,2, 9,0 Hz, 2H), 7,16 (dd, *J* = 15,8, 6,8 Hz, 2H), 4,85 (d, *J* = 28,0 Hz, 1H), 3,39 – 2,95 (m, 1H), 2,61 – 2,21 (m, 2H), 2,16 – 1,59 (m, 5H) ppm.

Etapa 4.

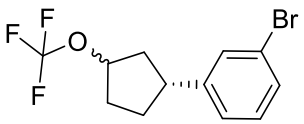


La mezcla de reacción de 1-bromo-3-[(1S)-3-(trifluorometoxi) ciclopentil]benceno (1,0 g, 3,23 mmol) en dioxano (20 mL) se le agregó 2,4,4,5,5-pentametil-1,3,2-dioxaborolano (1,38 g, 4,85 mmol), KOAc (793 mg, 8,09 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (70,9 mg, 9,70 x 10^{-5} mol) y se agitó a 90 °C durante la noche en argón. La mezcla se concentró y se extrajo con EA (10 mL×3), la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), la fase orgánica se concentró y se purificó mediante SGC (PE: EA=10: 1) para proporcionar 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-[(1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil] fenil]-1,3,2-dioxaborolano (720 mg, 62,5 % de rendimiento) como un aceite claro.

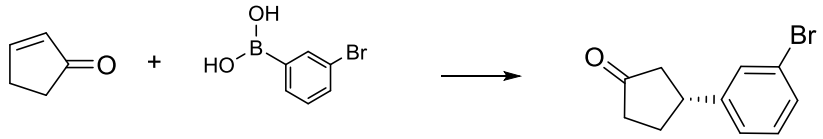
LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,41, MS (ESI): *m/z* 357 $[M+H]^+$.

Intermedio D-21

1-Bromo-3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)benceno



Etapa 1.

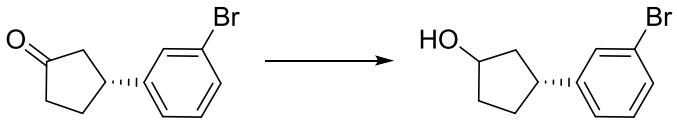


Se agregó ciclopent-2-en-1-ona (1,0 g, 12,2 mmol) a la mezcla de ácido (3-bromofenil)borónico (2,94 g, 14,6 mmol), acetilacetonatobis(etileno)rodio(I) (189 mg, 0,731 mmol), y (R)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (758 mg, 1,22 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2,0 mL) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 105 °C durante 5,5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. Se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 5 : 1) para producir (R)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ona como un aceite amarillo claro (2,55 g, 88 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,00 min. MS (ESI) *m/z* 239 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,40-7,37 (m, 2 H), 7,23-7,17 (m, 2 H), 3,43-3,35 (m, 1 H), 2,70-2,63 (m, 1 H), 2,51-2,41 (m, 2 H), 2,35-2,26 (m, 2 H), 2,02-1,92 (m, 1H) ppm.

Etapa 2.

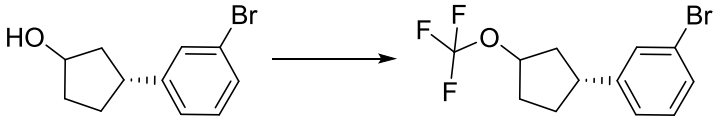


Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (6,3 mL, solución 1 M en tolueno, 6,3 mmol) a la solución de (R)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ona (1,0 g, 4,18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10,0 mL) a -78 °C en atmósfera de argón, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. La reacción se inactivó mediante la adición de metanol (5,0 mL) por goteo a -78 °C. Luego, la mezcla se entibió hasta temperatura ambiente, y se agregó solución acuosa saturada de tetrahidrato de tartrato de sodio y potasio (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar (3R)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ol como un aceite incoloro (798 mg, 79 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,97 min. MS (ESI) *m/z* 223 $[M–H_2O]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,44-7,37 (m, 1 H), 7,33-7,30 (m, 1 H), 7,23-7,14 (m, 2 H), 4,55-4,43 (m, 1 H), 3,41-2,97 (m, 1 H), 2,49-2,07 (m, 2 H), 1,95-1,79 (m, 2 H), 1,74-1,58 (m, 2 H) ppm.

Etapa 3.



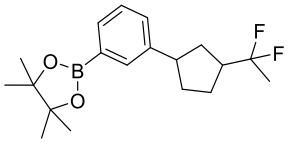
Se agregó (trifluorometil)trimetilsilano (1,41 g, 9,93 mmol) a la mezcla de (3R)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ol (798 mg, 3,31 mmol), sulfonato de trifluorometano y plata (2,55 g, 9,93 mmol), 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (1,758 g, 4,97 mmol) y fluoruro de potasio (0,768 g, 13,24 mmol) en acetato de etilo (15,0 mL) en atmósfera de argón a temperatura ambiente, seguido por 2-fluoropiridina (0,963 g, 9,93 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 94 h. Se filtró a través de una almohadilla de celite, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo al 100 %) para producir 1-bromo-3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)benceno como un aceite incoloro (468 mg, 46 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,74 min. No se observó MS (ESI).

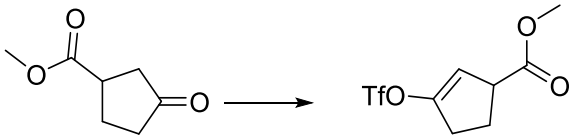
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,40-7,33 (m, 2 H), 7,19-7,13 (m, 2 H), 4,90-4,79 (m, 1 H), 3,37-2,98 (m, 1 H), 2,59-2,32 (m, 1 H), 2,29-1,63 (m, 5 H) ppm.

Intermedio D-22

2-(3-(3-(1,1-Difluoroetil)ciclopentil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



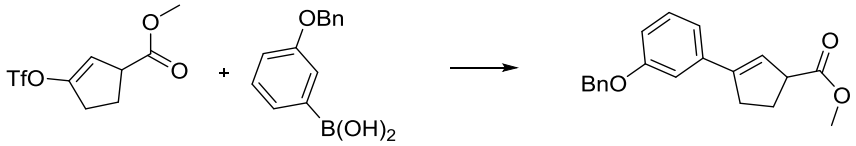
Etapa 1.



A una solución de 3-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo (2,56 g, 18,0 mmol) en tolueno (50 mL) se le agregó DIEA (9,35 g, 72,3 mmol) a temperatura ambiente, seguido por Tf_2O (12,80 g, 45,4 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Los extractos se lavaron con agua (100 mL × 2), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido de ese modo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar 3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (4,93g, 100 %) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,74-5,61 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,82-3,62 (m, 1H), 3,35-2,96 (m, 1H), 2,87-2,64 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 1H) ppm.

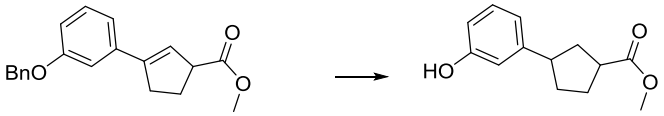
Etapa 2.



A una solución de 3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (4930 mg, 18,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano /H_2O (60 mL, v/v = 5/1) se le agregó ácido (3-(benciloxi)fenil)borónico (4,18 g, 18,3 mmol), Pd $(Ph_3P)_4$ (520 mg, 0,45 mmol), y $NaHCO_3$ (4,57 g, 54,49 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C en atmósfera de argón durante 16 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto obtenido de ese modo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=10:1) para proporcionar 3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (2,63 g; 47,5 % dos etapas) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,27 min. MS (ESI) *m/z* 309 $[M+H]^+$.

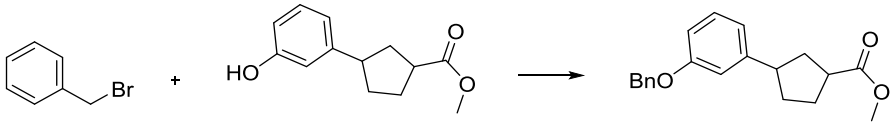
Etapa 3.



A una solución de 3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (2,63 g, 8,53 mmol) en MeOH (150 mL) se le agregó Pd/C (1210 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=5/1) para proporcionar 3-(3-hidroxifenil)ciclopentano-1-carboxilato de metilo (1,45 g, 77,2 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,54 min. MS (ESI) *m/z* 221 $[M+H]^+$.

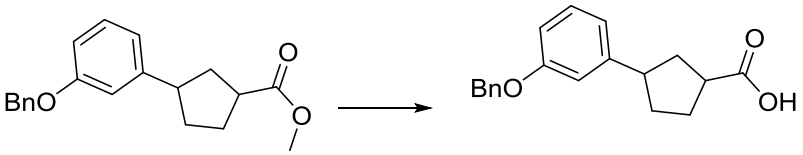
Etapa 4.



A una solución de 3-(3-hidroxifenil)ciclopentano-1-carboxilato de metilo (1,45 g, 6,58 mmol) en acetona (30 mL) se le agregó (bromometil)benceno (2220 mg, 12,98 mmol) y K_2CO_3 (2735 mg, 19,79 mmol). La mezcla resultante se agitó a 55 °C en atmósfera de N_2 durante 16 h. la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto obtenido de ese modo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar 3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentano-1-carboxilato de metilo (2,04 g, 100 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,26 min. MS (ESI) *m/z* 333 $[M+Na]^+$.

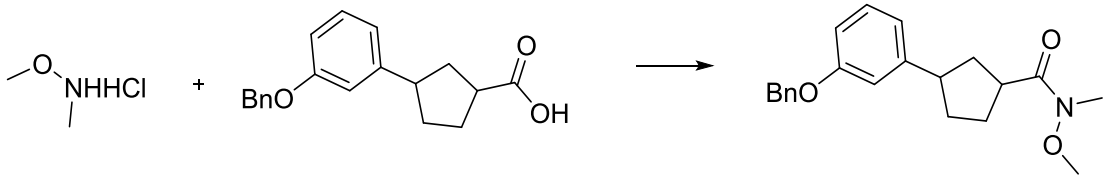
Etapa 5.



A una solución agitada de 3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentano-1-carboxilato de metilo (2,04 g, 6,57 mmol) en THF (8 mL), MeOH (4 mL) y agua (0,75 mL), se le agregó lentamente $LiOH \cdot H_2O$ (2060 mg, 49,05 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó ácido clorhídrico (2 N) a la solución hasta pH 4. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y proporcionó ácido 3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentano-1-carboxílico (2,17 g; 100 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,38 min. MS (ESI) *m/z* 297 $[M+H]^+$.

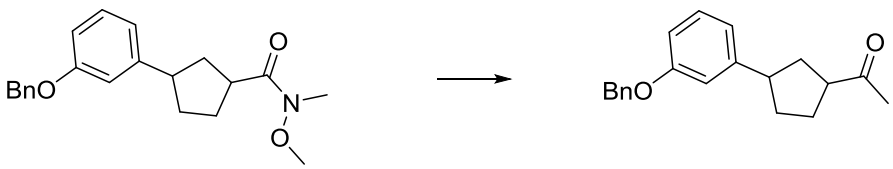
Etapa 6.



A una solución de ácido 3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentano-1-carboxílico (2175 mg, 7,34 mmol) en DCM (40 mL) se le agregó HATU (5580 mg, 14,68 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,08 g, 11,12 mmol) y DIEA (2850 mg, 22,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Los extractos se lavaron con agua (100 mL × 2), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto obtenido de ese modo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=10/1) para proporcionar 3-(3-(benciloxi)fenil)-N-metoxi-N-metilciclopentano-1-carboxamida (2,19 g, 88 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,16 min. MS (ESI) *m/z* 340 $[M+H]^+$.

Etapa 7.

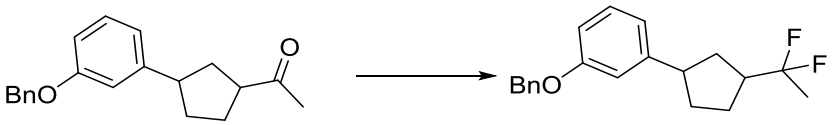


A una solución de 3-(3-(benciloxi)fenil)-N-metoxi-N-metilciclopentano-1-carboxamida (2690 mg, 7,92 mmol) en THF (20 mL) se le agregó MeMgBr (7,9 mL, 23,7 mmol, 3,0 M) en N_2 a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50

mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Los extractos se lavaron con agua (100 mL × 2), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para producir 1-(3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)etan-1-ona (2,31 g, 99 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,22 min. MS (ESI) *m*/*z* 295 $[M+H]^+$.

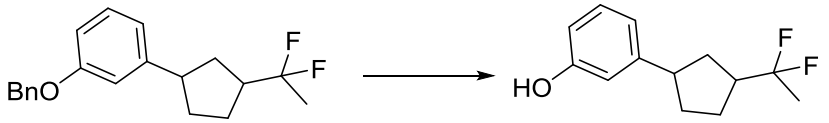
Etapa 8.



A una solución agitada de 1-(3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)etan-1-ona (1,50 g, 5,1 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó DAST (4,0 mL) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Los extractos se lavaron con agua (100 mL × 2), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 95/5) para proporcionar 1-(benciloxi)-3-(3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil)benceno (1,36 g, 84,9 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,47 min. MS (ESI) *m*/*z* 317 $[M+H]^+$.

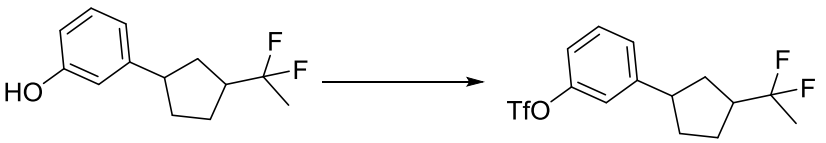
Etapa 9.



A una solución de 1-(benciloxi)-3-(3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil)benceno (2,04 g, 6,46 mmol) en EA (50 mL) se le agregó Pd/C (1,04 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El fluido de reacción se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=6/1) para proporcionar 3-(3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil)fenol (1,25 g, 85,6 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,03 min. MS (ESI) *m*/*z* 227 $[M+H]^+$.

Etapa 10.

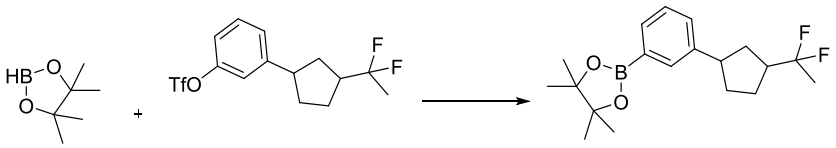


A una solución de 3-(3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil)fenol (223 mg, 0,986 mmol) en DCM (2,5 mL) se le agregó piridina (80 mg, 1,01 mmol) y Tf_2O (335 mg, 1,19 mmol) a 0 °C. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con EA (20mL x 3). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ (10 mL) y salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó y se purificó mediante SGC (PE/EA = 5 %) para producir 3-(3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil)fenil trifluorometanosulfonato (171 mg, 48,4 %)

como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,37 min. MS (ESI) *m/z* 381 $[M+Na]^+$.

Etapa 11.

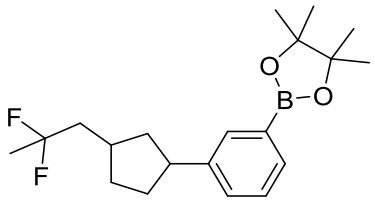


A una solución de 3-(3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil)fenil trifluorometanosulfonato (171 mg, 0,48 mmol) en dioxano (2,5 mL) se le agregó 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (108 mg, 0,84 mmol), TEA (145 mg, 1,43 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (22 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 16 h hasta que TLC indico que se consumió el material de partida. La mezcla se extrajo con EA (30 mL × 2). La solución orgánica se lavó con salmuera (30 mL × 2) y se secó en Na_2SO_4 anhidro. El filtrado se concentró y proporcionó 2-(3-(3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (195 mg, 100 %) como un sólido amarillo.

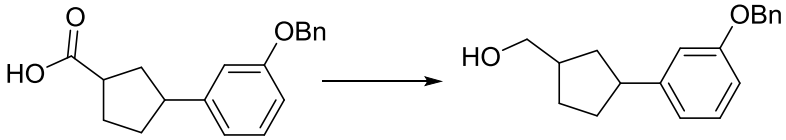
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,96 min. MS (ESI) *m/z* 337 $[M+H]^+$.

Intermedio D-23

2-(3-(3-(2,2-Difluoropropil)ciclopentil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Etapa 1.

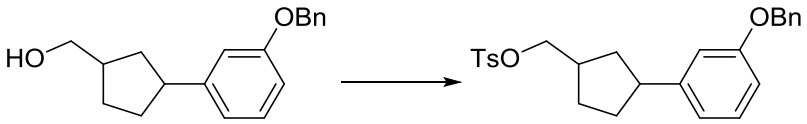


A una solución de ácido 3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentano-1-carboxílico (2,10 g, 7,09 mmol) en THF anhidro (60 mL) se le agregó $LiAlH_4$ (808 mg, 21,3 mmol) lentamente a 0 °C en atmósfera de argón. Después de la adición, la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. LCMS mostró que se consumió el material de partida. A la mezcla se le agregó $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ y agua a 0 °C, y la mezcla se agitó durante otra 1 h. La mezcla se agitó a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La solución orgánica se lavó con agua (100 mL) y salmuera (150 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE/EA = 5/1) para proporcionar el compuesto deseado (3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)metanol (1,66 g,

83,0 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,15 min. MS (ESI) *m/z* 283 $[M+H]^+$.

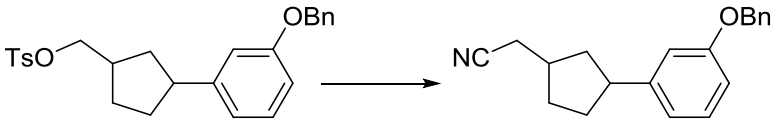
Etapa 2.



A una solución de (3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)metanol (1,66 g, 5,88 mmol) en DCM (30 mL) se le agregó DMAP (71,8 mg, 0,59 mmol), Et_3N (1,78 g, 17,6 mmol), y TsCl (1,68 g, 8,82 mmol) en atmósfera de argón a 0 °C. la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada, se extrajo con DCM (60 mL). La solución de DCM se lavó con $NaHCO_3$ (30 mL) y salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)metil 4-metilbencenosulfonato (2,47 g) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,38 min. MS (ESI) *m/z* 459 $[M+Na]^+$.

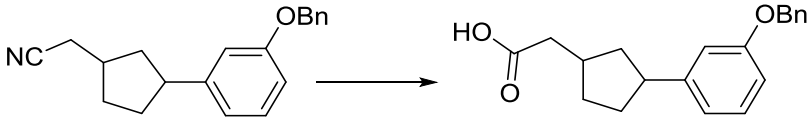
Etapa 3.



A una solución de (3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)metil 4-metilbencenosulfonato (2,47 g, 5,66 mmol) en DMF (30,0 mL) se le agregó 18-corona-6 (2,24 g, 8,49 mmol) y KCN (552 mg, 8,49 mmol). La solución se agitó a 55 °C en un baño de aceite durante la noche. La solución resultante se enfrió hasta ta, luego, se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con salmuera (100 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE/EA = 5/1) para proporcionar 2-(3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)acetonitrilo (1,49 g, 90,4 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,22 min. MS (ESI) *m/z* 292 $[M+H]^+$.

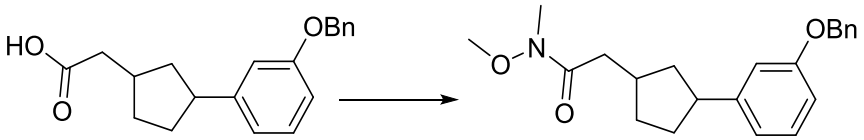
Etapa 4.



A una solución de 2-(3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)acetonitrilo (1,49 g, 5,11 mmol) en etanol (30 mL) y H_2O (3,0 mL) se le agregó hidróxido de sodio (4,09 g, 100,3 mg). La reacción se agitó durante 12 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (60 mL). El pH se ajustó a 4 con cloruro de hidrógeno (1 N). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La solución de acetato de etilo se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para obtener el compuesto del título ácido 2-(3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)acético (1,48 g) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,13 min. MS (ESI) *m/z* 311 $[M+H]^+$.

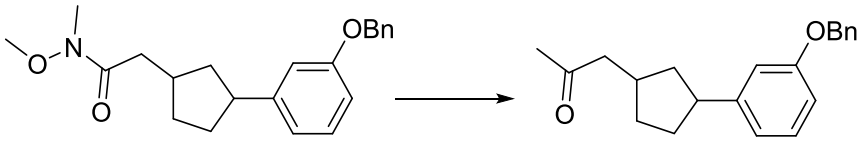
Etapa 5.



A una solución agitada de ácido 2-(3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)acético (1,48 g, 4,77 mmol) en DCM (35 mL) se le agregó clorhidrato de N-metoximetanamina (698 mg, 7,15 mmol), HATU (2,72 g, 7,15 mmol) y DIPEA (1,85 g, 14,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM (80 mL) y se lavó con salmuera (60 mL × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 3/1) para producir el compuesto deseado 2-(3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)-N-metoxi-N-metilacetamida (1,43 g, 84,9 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,24 min. MS (ESI) *m/z* 354 $[M+H]^+$.

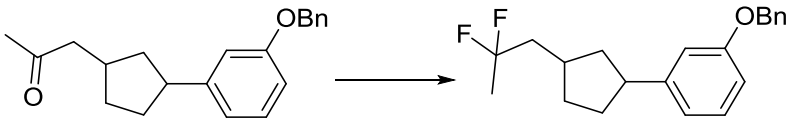
Etapa 6.



A una solución agitada de 2-(3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)-N-metoxi-N-metilacetamida (1,43 g, 4,05 mmol) en tetrahidrofurano seco (25,0 mL) se le agregó brumuro de metil magnesio (3 M en THF, 2,70 mL, 8,09 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para producir el compuesto del título 1-(3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)propan-2-ona (1,15 g, 92,2 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,28 min. MS (ESI) *m/z* 309 $[M+H]^+$.

Etapa 7.

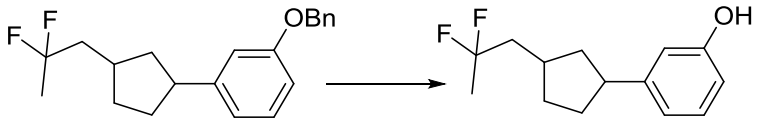


A una solución enfriada (0 °C) y agitada de 1-(3-(3-(benciloxi)fenil)ciclopentil)propan-2-ona (954 mg, 3,09 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó DAST (12,0 mL) en atmósfera de argón. Luego, la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a la misma temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró hasta sequedad mediante soplado con gas nitrógeno. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (80 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (60 mL) y salmuera (80 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado

se concentró hasta sequedad al vacío para obtener el compuesto deseado 1-(benciloxi)-3-(3-(2,2-difluoropropil)ciclopentil)benceno (665 mg, 70,6 %) como un aceite amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,42 min. MS (ESI) *m/z* 331 $[M+H]^+$.

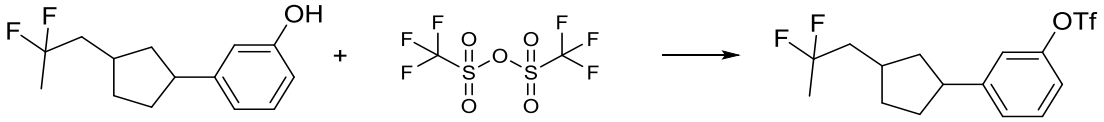
Etapa 8.



A una solución de 1-(benciloxi)-3-(3-(2,2-difluoropropil)ciclopentil)benceno (665 mg, 2,01 mmol) en EtOAc (20,0 mL) se le agregó Pd/C (600 mg) en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS mostró que se consumieron los materiales de partida, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (80 mL) y salmuera (80 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(3-(2,2-difluoropropil)ciclopentil)fenol (315 mg) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,10 min. MS (ESI) *m/z* 241 $[M+H]^+$.

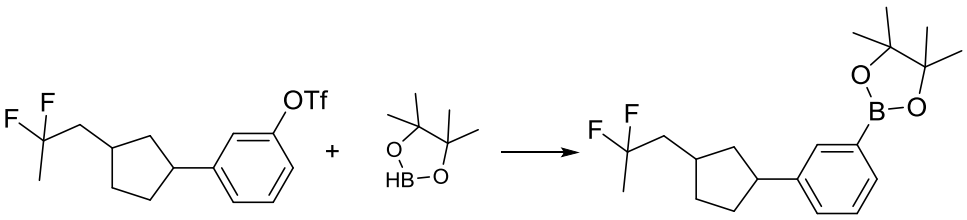
Etapa 9.



A una solución de 3-(3-(2,2-difluoropropil)ciclopentil)fenol (158 mg, 0,66 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó piridina (51,9 mg, 0,66 mmol) a 0 °C, seguido por anhídrido trifluorometanosulfónico (223 mg, 0,79 mmol). Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (10 mL) y salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado. se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE/EA = 10/1) para proporcionar el compuesto deseado 3-(3-(2,2-difluoropropil)ciclopentil)fenil trifluorometanosulfonato (190 mg, 77,6 %) como un aceite amarillo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11,8, 3,8 Hz, 2H), 3,11 (ddd, *J* = 17,6, 13,2, 8,8 Hz, 1H), 2,43 – 1,75 (m, 10H), 1,74 – 1,44 (m, 11H), 1,39 – 1,16 (m, 3H) ppm.

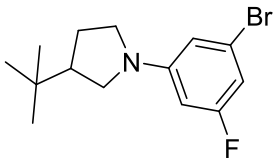
Etapa 10.



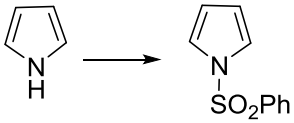
A una solución de 3-(3-(2,2-difluoropropil)ciclopentil)fenil trifluorometanosulfonato (170 mg, 0,457 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 mL) se le agregó 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (174 mg, 0,685 mmol), acetato de potasio (112 mg, 1,14 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorurodiclorometano (11,2 mg, cat.) en atmósfera de Ar. La solución se agitó a 90 °C durante la noche. Después de que se completó la reacción, la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (50 mL × 3) y salmuera (50 mL). La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron hasta sequedad para producir 2-(3-(3-(2,2-difluoropropil)ciclopentil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (120 mg, 75,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo.
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,45 min. MS (ESI) *m/z* 351 $[M+H]^+$.

Intermedio D-24

1-(3-Bromo-5-fluorofenil)-3-(terc-butil)pirrolidina

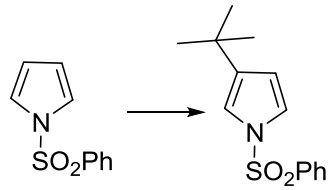


Etapa 1.



A una suspensión de NaH (8,05 g, 201 mmol) en THF (100 mL) se le agregó una suspensión de pirrol (9,0 g, 134 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C. Después de 30 min, se agregó cloruro de bencenosulfonilo (23,70 g, 134 mmol) en THF (50 mL). La mezcla se agitó a ta durante 5 h. La reacción se inactivó con agua (200 mL). El THF se evaporó a presión reducida. El residuo se filtró, y la torta sólida se lavó con agua, se secó para obtener 1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol (26,00 g, 89,8 %) como un sólido blanco.
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,04 min. MS (ESI) *m/z* 208 $[M+H]^+$

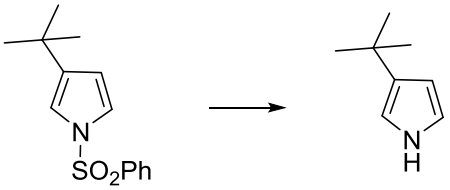
Etapa 2.



A una solución de 1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol (9,0 g, 43,4 mmol) y 2-cloro-2-metilpropano (4,79 g, 52,1 mmol) en DCM (150 mL) se le agregó $AlCl_3$ (8,68 g, 65,1 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 6 h. La mezcla se inactivó con agua (150 mL). La parte acuosa se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante SGC (PE/EA=2:1) para proporcionar 3-(terc-butil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol (6,00 g, 49,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

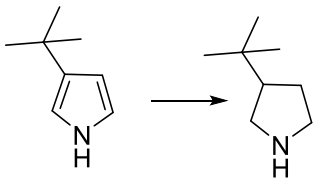
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,25 min. MS (ESI) m/z 264,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3.



A una solución de 3-(terc-butil)-1-(fenilsulfonilo)-1H-pirrol (6,0 g, 22,8 mmol) en EtOH/H_2O (60 mL/60 mL) se le agregó KOH (12,8 g, 228 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 5 h. Luego, el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se colocó en agua (50 mL). La solución acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante SGC (PE/EA = 5:1) para proporcionar 3-(terc-butil)-1H-pirrol (2,20 g, 78,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

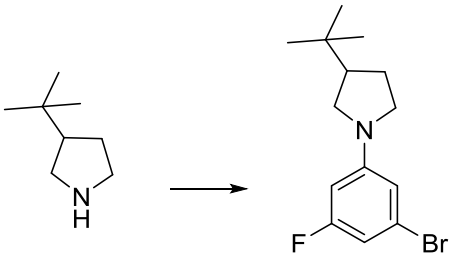
Etapa 4.



A una solución de 3-(terc-butil)-1H-pirrol (2,20 g, 17,9 mmol) en EtOH (100 mL) se le agregó HCl (1 N, 1,0 mL) y PtO_2 (203 mg) en atmósfera de Ar a temperatura ambiente. El matraz se purgó con hidrógeno a ta en hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con éter. El filtrado se concentró al vacío para producir 3-(terc-butil)pirrolidina (1,80 g, 79,2 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,43 min. MS (ESI) m/z 128 $[M+H]^+$

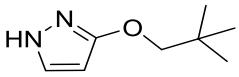
Etapa 5.



A una solución de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (2,0 g, 10,4 mmol) en NMP (10,0 mL) en un tubo se le agregó 3-(terc-butil)pirrolidina (1,45 g, 11,4 mmol) y DIPEA (6,68 g, 51,8 mmol). El tubo se selló y agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc (10 mL cada uno) ppm. La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (30 mL x 3). Luego, las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (150 mL), salmuera (150 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante SGC (PE) para obtener 1-(3-bromo-5-fluorofenil)-3-(terc-butil)pirrolidina (2,40 g, 51,7 %) como un aceite incoloro.
LCMS: Tiempo de retención de LC 3,04 min. MS (ESI) m/z 302 $[M+H]^+$

Intermedio E-1a

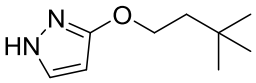
3-(Neopentiloxi)-1H-pirazol



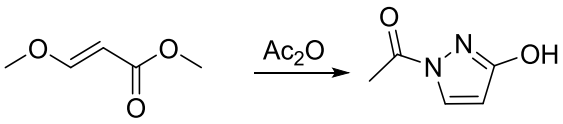
y

Intermedio E-1b

3-(3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol

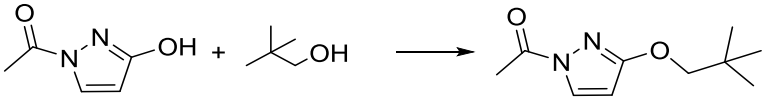


Etapa 1.



A una solución agitada de (E)-3-metoxiacrilato de metilo (6,00 g, 51,72 mmol) en MeOH (50 mL) se le agregó hidrato de hidrazina (30 mL) a temperatura ambiente. La solución de mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. Después de que se completó la reacción, el solvente se retiró. El residuo (3,69 g, 43,93 mmol) se disolvió en piridina (30 mL) y se agregó Ac_2O (4,7 g, 46,12 mmol) lentamente a 95 °C. Luego, la mezcla se agitó a 95 °C durante 2 h. El solvente se retiró a presión reducida, y el residuo se colocó en Et_2O (60 mL). La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se recolectó mediante filtración y se enjuagó con Et_2O (30 mL) para producir 1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (4,32 g, 78 %) como un sólido amarillo claro.
LCMS MS (ESI) *m/z* 127 $[M+H]^+$.

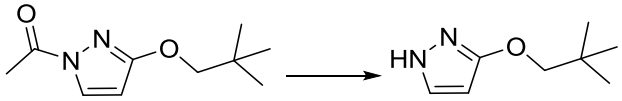
Etapa 2a.



A una solución agitada de 1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (4,32 g, 34,29 mmol) en THF (100 mL) se le agregó 2,2-dimetilpropan-1-ol (3,00 g, 34,29 mmol), PPh_3 (9,88 g, 37,72 mmol) y DIAD (7,62 g, 37,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (30 mL × 3). La solución orgánica se lavó con salmuera (20 mL × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA/PE = 1/10) para producir 1-(3-(neopentiloxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (3,3 g, 49 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS MS (ESI) *m/z* 197 $[M+H]^+$.

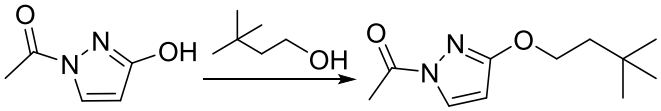
Etapa 3a.



A una solución agitada de 1-(3-(neopentiloxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (3,3 g, 16,84 mmol) en MeOH/H_2O (30 mL/ 3 mL) se le agregó NaOH (673 mg, 16,84 mmol) a temperatura ambiente. La solución de mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (20 mL × 3). La parte orgánica se lavó con salmuera (20 mL × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA/PE = 1/5) para producir 3-(neopentiloxi)-1H-pirazol (2,00 g, 80 %) como un aceite amarillo.

LCMS MS (ESI) *m/z* 155 $[M+H]^+$.

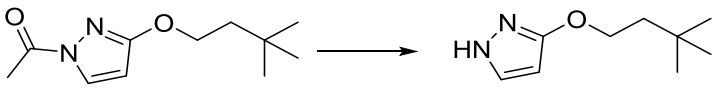
Etapa 2b



A una solución agitada de 1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (3,8 g, 30,16 mmol) en THF (200 mL) se le agregó 2,2-dimetilpropan-1-ol (3,69 g, 36,19 mmol), PPh_3 (11,85 g, 45,24 mmol) y DIAD (9,14 g, 45,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (30 mL × 3). La solución resultante se lavó con salmuera (20 mL×2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para producir 1-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (8,80 g) como un sólido amarillo.

LCMS MS (ESI) *m/z* 211 $[M+H]^+$.

Etapa 3b.

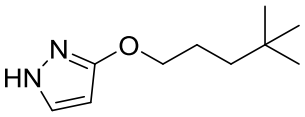


A una solución agitada de 1-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (8,80 g, 41,9 mmol) en MeOH/H_2O (100 mL/10 mL) se le agregó NaOH (1,68 g, 41,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (30 mL×3). La solución orgánica se lavó con salmuera (30 mL × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA/PE = 1/4) para producir 3-(3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol (2,6 g, 51 % en dos etapas) como un aceite amarillo.

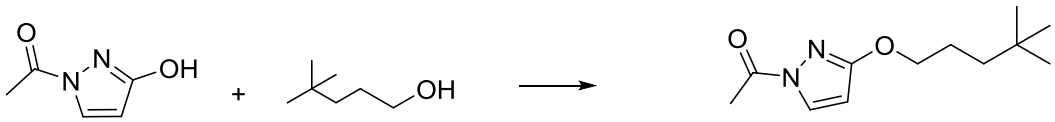
LCMS MS (ESI) *m/z* 169 $[M+H]^+$.

Intermedio E-2

3-((4,4-Dimetilpentil)oxi)-1H-pirazol



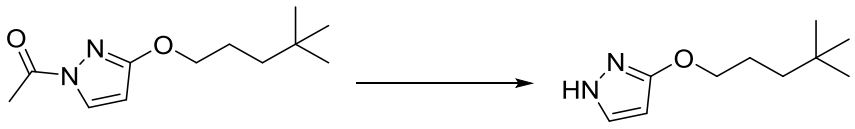
Etapa 1.



A una solución agitada de 4,4-dimetilpentan-1-ol (1,5 g, 12,9 mmol) en THF (30 mL) se le agregó 1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (1,36 g, 10,8 mmol), Ph_3P (4,24 g, 0,0162 mol) y DIAD (3,27 g, 16,2 mmol. Luego, la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para producir 1-(3-((4,4-dimetilpentil)oxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (1,80 g, 74,4 %) como un aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI) *m/z* 225 $[M+H]^+$.

Etapa 2.

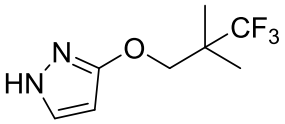


A una solución agitada de 1-(3-((4,4-dimetilpentil)oxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (1,80 g, 8,02 mmol) en MeOH (20 mL) y agua (2 mL) se le agregó NaOH (0,32 g, 8,02 mmol). Luego, la mezcla se agitó a ta durante 16 h. El solvente se evaporó para producir 3-((4,4-dimetilpentil)oxi)-1H-pirazol (1,2 g, 82 %) como un aceite incoloro.

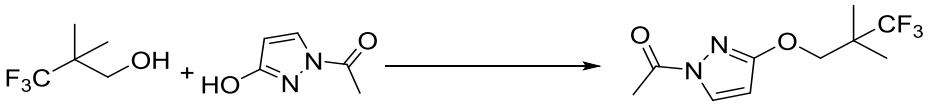
LCMS: MS (ESI) *m/z* 183 $[M+H]^+$.

Intermedio E-3

3-(3,3,3-Trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol

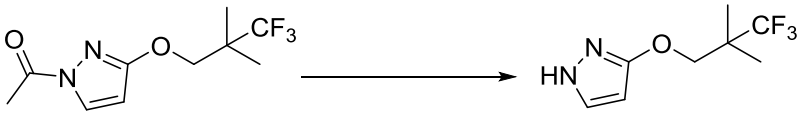


Etapa 1.



A una solución agitada de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol (2,57 g, 20,4 mmol) en THF (30 mL) se le agregó 1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (2,90 g, 20,4 mol), trifenilfosfina (8,03 g, 30,6 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (6,19 g, 30,6 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para producir 1-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (3,50 g, 68,5 %) como un aceite amarillo.
LCMS: MS (ESI) *m/z* 251 $[M+H]^+$.

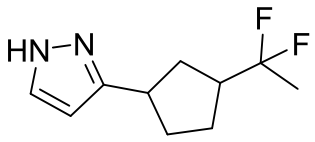
Etapa 2.



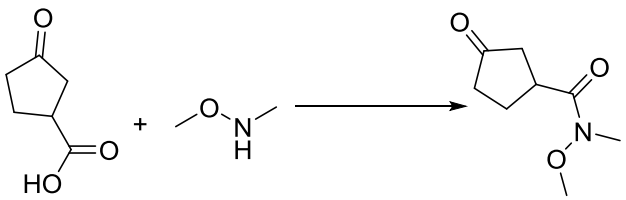
A una solución agitada de 1-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (3,5 g, 0,014 mol) en MeOH (20 mL) y agua (1 mL) se le agregó NaOH (0,615 g, 15,4 mol). Luego, la mezcla se agitó a ta durante 16 h. El solvente se evaporó para producir 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol.
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,58 min. MS (ESI) *m/z* 208,8 $[M+H]^+$.
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,37 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 1,26 (s, 6H) ppm.

Intermedio E-4

3-(3-(1,1-Difluoroetil)ciclopentil)-1H-pirazol



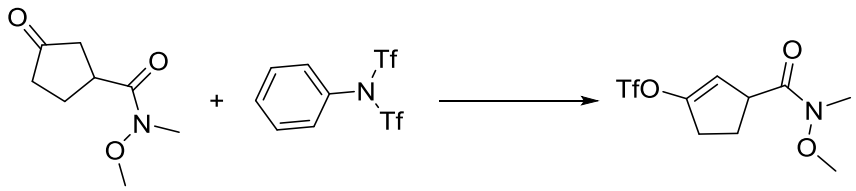
Etapa 1.



A una solución agitada de ácido 3-oxociclopentano-1-carboxílico (3,50 g, 27,3 mmol) en DCM

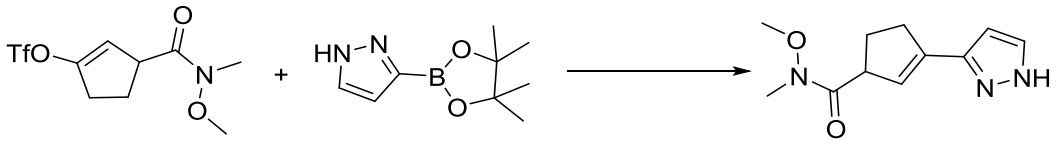
(20 mL) se le agregó cloruro de oxalilo (6,93 g, 54,6 mol) y DMF (0,2 mL). Después de que la reacción se agitó a ta durante 2 h, el solvente se retiró. El residuo se disolvió en DCM (30 mL). A esta solución se le agregó DIPEA (7,06 g, 54,6 mol) y N,O-dimetilhidroxilamina (2,00 g, 32,8 mmol). Luego, la reacción se agitó a ta durante 16 h y se concentró al vacío para producir el producto deseado N-metoxi-N-metil-3-oxociclopentano-1-carboxamida (4,20 g, 89,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2.



A una solución de N-metoxi-N-metil-3-oxociclopentano-1-carboxamida (3,6o g, 0,021 mol) en THF anhidro (150 mL) se le agregó LDA (27 mL, 1 M en THF, 27 mol) lentamente a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Se agregó una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (9,02 g, 25,2 mmol) en THF anhidro (50 mL). La mezcla se calentó hasta 0 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con Et_2O (80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (80 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró para producir 3-(metoxi(metil)carbamoil)ciclopent-1-en-1-ilo trifluorometanosulfonato (5,00 g) como un sólido amarillo.

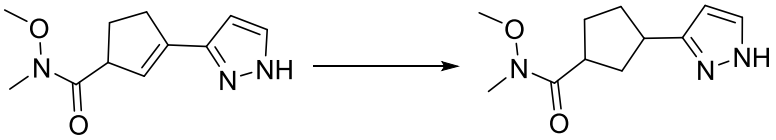
Etapa 3.



A una solución agitada de 3-(metoxi(metil)carbamoil)ciclopent-1-en-1-il trifluorometanosulfonato (3,50 g, 11,5 mmol) en tolueno/etanol/H_2O (175 mL, v/v/v = 4/2/1) se le agregó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,79 g, 9,23 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (1,33 g, 1,15 mmol) y K_2CO_3 (3,19 g, 23,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C en atmósfera de argón durante la noche, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa para producir N-metoxi-N-metil-3-(1H-pirazol-3-il)ciclopent-2-eno-1-carboxamida (1,30 g, 50,9 %) como un aceite amarillo claro.

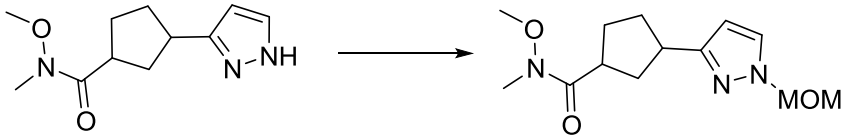
LCMS: MS *m/z* 222 $[M+H]^+$.

Etapa 4.



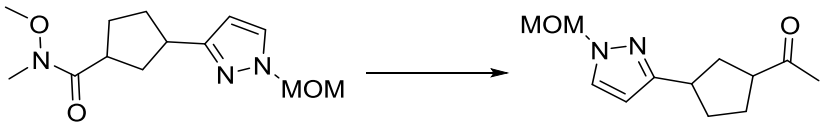
A una solución agitada de N-metoxi-N-metil-3-(1H-pirazol-3-il)ciclopent-2-eno-1-carboxamida (1,30 g, 5,88 mmol) en EtOAc (20 mL) se le agregó Pd/C (0,0625 g, 0,588 mmol). Luego, la reacción se agitó a ta en H_2 durante 16 h. El solvente se concentró para producir N-metoxi-N-metil-3-(1H-pirazol-3-il)ciclopentano-1-carboxamida (1,10 g, 83,9 %) como un sólido amarillo.
LCMS: MS *m/z* 224 $[M+H]^+$.

Etapa 5.



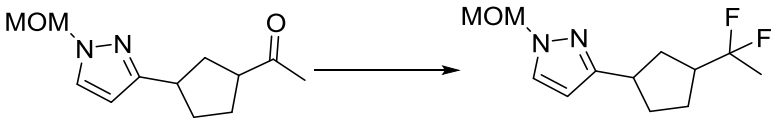
A una solución agitada de N-metoxi-N-metil-3-(1H-pirazol-3-il)ciclopentano-1-carboxamida (1,1 g, 0,00493 mol) en DMF (20 mL) se le agregó carbonato de potasio (1,36 g, 9,85 mmol) y MOMBr (0,739 g, 5,91 mmol). Luego, la mezcla se agitó a ta durante 16 h. El solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir N-metoxi-3-(1-(metoximetil)-1H-pirazol-3-il)-N-metilciclopentano-1-carboxamida (1,20 g, 91 %) como un sólido amarillo.
LCMS: MS (ESI) *m/z* 268 $[M+H]^+$.

Etapa 6.



A una solución agitada de N-metoxi-3-(1-(metoximetil)-1H-pirazol-3-il)-N-metilciclopentano-1-carboxamida (1,20 g, 4,49 mmol) en THF (50 mL) se le agregó MeMgBr (4,49 mL, 13,5 mol) lentamente a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a ta durante 4 h. El solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 1-(3-(1-(metoximetil)-1H-pirazol-3-il)ciclopentil)etan-1-ona (0,83 g, 83 %) como un sólido amarillo.
LCMS: MS (ESI) *m/z* 223 $[M+H]^+$.

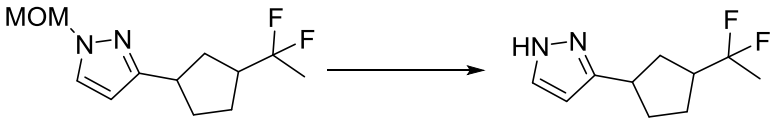
Etapa 7.



A una solución agitada de 1-(3-(1-(metoximetil)-1H-pirazol-3-il)ciclopentil)etan-1-ona (0,73 g, 0,00328 mol) en DCM (5 mL) se le agregó DAST (2,18 g, 9,85 mol). Luego, la mezcla se agitó a ta durante 16 h. El solvente se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 3-(3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil)-1-(metoximetil)-1H-pirazol (0,25 g, 31 %) como un sólido amarillo.

LCMS: MS (ESI) *m/z* 245 $[M+H]^+$.

Etapa 8.

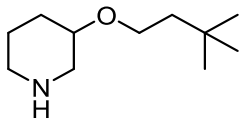


A una solución agitada de 3-(3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil)-1-(metoximetil)-1H-pirazol (0,2 g, 0,000819 mol) en MeOH (5 mL) se el agregó HCl (0,5 mL). Luego, la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC para producir 3-(3-(1,1-difluoroetil)ciclopentil)-1H-pirazol (0,11 g, 67,1 %) como un sólido amarillo.

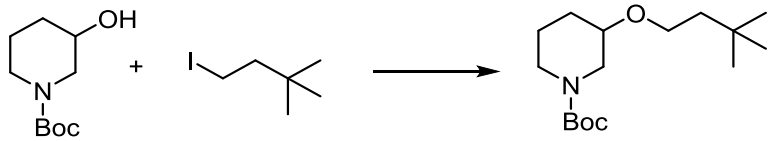
LCMS: MS (ESI) *m/z* 201 $[M+H]^+$.

Intermedio E-5

3-(3,3-Dimetilbutoxi)piperidina



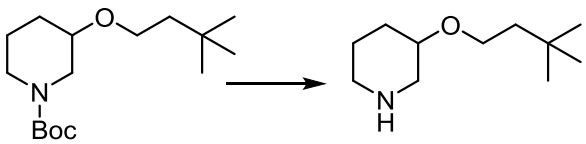
Etapa 1.



A una solución de 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 5,0 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó NaH (400 mg, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y se agregó 1-yodo-3,3-dimetilbutano (1,40 g, 6,5 mmol). La mezcla se agitó de 0 °C a ta durante 16 h. A la mezcla de reacción se le agregó agua (50 mL), se extrajo con EA (50 mL x 2). La solución orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de PE/EA (10/1) como eluyente para proporcionar 3-(3,3-dimetilbutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 7 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI) *m/z* 308 $[M+Na]^+$.

Etapa 2.

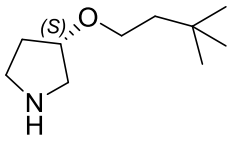


A una solución agitada de 3-(3,3-dimetilbutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,5 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó HCl/dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta

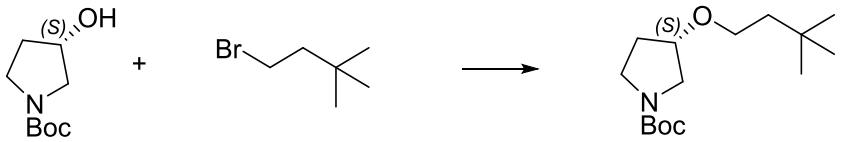
durante 1 h. Luego, la solución se concentró para producir 3-(3,3-dimetilbutoxi)piperidina (80 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Intermedio E-6

Clorhidrato de (S)-3-(3,3-dimetilbutoxi)pirrolidina



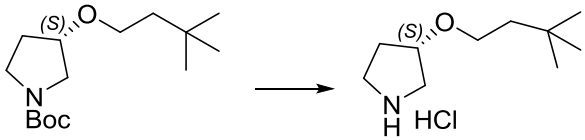
Etapa 1.



A una solución de (S)-3-hidroxypirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 10,7 mmol) en NMP (20 mL) se le agregó NaH (1 g, 25,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y se agregó 1-bromo-3,3-dimetilbutano (2,10 g, 12,8 mmol). La mezcla se agitó de 0 °C a ta durante 16 h. A la mezcla de reacción se le agregó agua (100 mL). Luego, la solución acuosa se extrajo con EA (100 mL x 2). La solución de EA se lavó con salmuera (100 mL) y se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de PE/EA (8/1) como eluyente para proporcionar (S)-3-(3,3-dimetilbutoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 9 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI) *m/z* 294 $[M+Na]^+$.

Etapa 2.

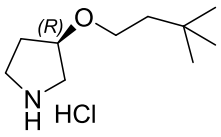


A una solución de (S)-3-(3,3-dimetilbutoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 1,0 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Luego, se concentró para producir clorhidrato de (S)-3-(3,3-dimetilbutoxi)pirrolidina (190 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS MS (ESI) *m/z* 172 $[M+H]^+$

Intermedio E-7

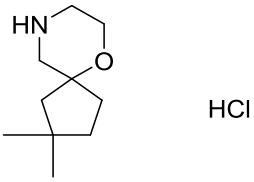
Clorhidrato de (R)-3-(3,3-dimetilbutoxi)pirrolidina



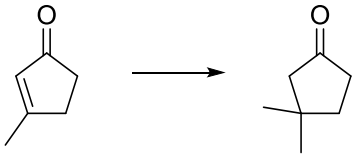
El **Intermedio E-7** se preparó esencialmente mediante el mismo método que el **Intermedio E-6**.

Intermedio E-8

Clorhidrato de 2,2-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano

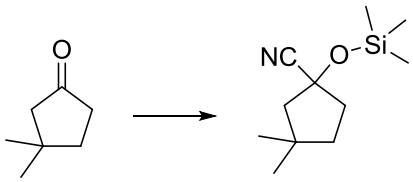


Etapa 1.



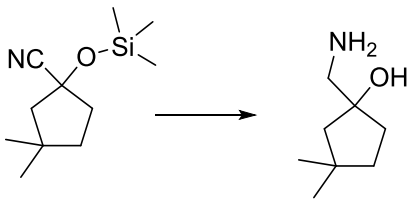
A una suspensión de CuI (6,85 g, 36,0 mmol) en etiléter anhidro (100 mL) se le agregó una solución de metillitio en dietoximetano (47 mL, 75 mmol, 1,6 M) a 0 °C durante un período de 30 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla anterior se le agregó 3-metilciclopent-2-en-1-ona (2,88 g, 30,0 mmol) por goteo durante un período de 30 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante otras 2 h. Luego, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (150 mL) y se filtró. Se extrajo el filtrado con etiléter (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó en Mg_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para producir 3,3-dimetilciclopentan-1-ona (2,52 g).

Etapa 2.



A una solución de 3,3-dimetilciclopentan-1-ona (2,52 g, 22,5 mmol) en 30 mL de THF se le agregó trimetilsililformonitrilo (3,35 g, 33,8 mmol) y ZnI_2 (72 mg, 0,225 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C y 3 h a 60 °C. El sólido resultante se filtró. El filtrado se evaporó para obtener 3,3-dimetil-1-((trimetilsilil)oxi)ciclopentano-1-carbonitrilo.

Etapa 3.

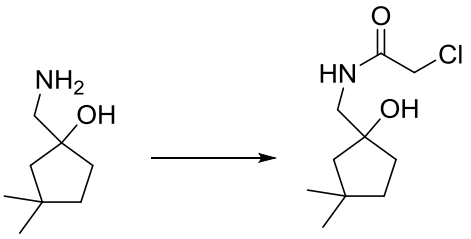


A una solución de 3,3-dimetil-1-((trimetilsilil)oxi)ciclopentano-1-carbonitrilo (4,76 g, 22,5 mmol)

en 50 mL de THF se le agregó una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (27 mL, 1,0 mol) por goteo a 0 °C en atmósfera de argón. Después de agitarse durante 16 h a temperatura ambiente, se agregó una solución de hidróxido de sodio (20 %) lentamente con enfriamiento. El sólido se filtró después de la dilución con acetato de etilo (30 mL). El filtrado se evaporó para proporcionar 1-(aminometil)-3,3-dimetilciclopentan-1-ol (6,22 g).

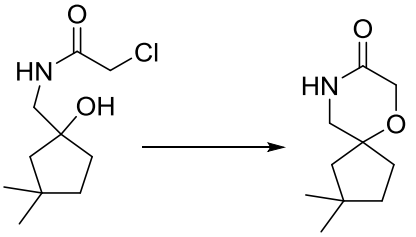
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,314 min. MS (ESI) *m/z* 144 $[M+H]^+$.

Etapa 4.



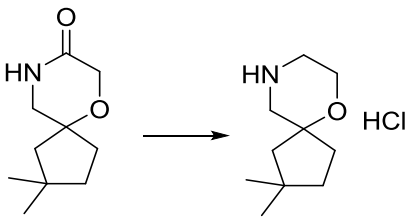
A una solución de carbonato de potasio (6,22 g, 45,1 mmol) en agua (30 mL) se le agregó una solución de 1-(aminometil)-3,3-dimetilciclopentan-1-ol (3,23 g, 22,6 mmol) en acetato de etilo (30 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y luego, se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (2,8 g, 24,8 mmol) por goteo. Después de que se completó la dilución, la mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se dejó agitar durante 16 h. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar 2-cloro-N-((1-hidroxi-3,3-dimetilciclopentil)metil)acetamida (4,95 g).

Etapa 5.



A una mezcla de terc-butóxido de potasio (5,06 g, 45,1 mmol) en terc-butanol (40 mL) se le agregó 2-cloro-N-((1-hidroxi-3,3-dimetilciclopentil)metil)acetamida (4,95 g, 22,5 mmol) en THF (30 mL) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente antes de concentrarse. El residuo se diluyó con EtOAc y agua, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar 2,2-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4,5]decan-8-ona (4,13 g).

Etapa 6.

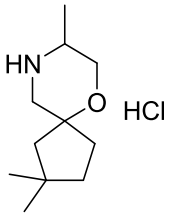


A una solución de 2,2-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-8-ona (4,13 g, 22,5 mmol) en THF (50

mL) se le agregó tetrahidrofurano-borano (7,75 g, 90,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó MeOH cuidadosamente y la mezcla se concentró al vacío. A la mezcla resultante se le agregó MeOH (50 mL) y N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (10,5 g, 90,2 mmol) y la reacción se agitó a 78 °C durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto. Al producto bruto se le agregó HCl/dioxano (5 mL) y se agitó a ta durante 1 h. Luego, se concentró para proporcionar clorhidrato de 2,2-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano (566 mg, 7 % de rendimiento durante 6 etapas) como un sólido amarillo. LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,42 min. MS (ESI) *m/z* 170 $[M+H]^+$.

Intermedio E-9

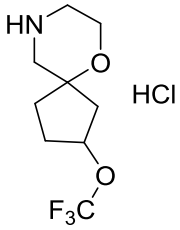
Clorhidrato de 2,2,8-trimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano



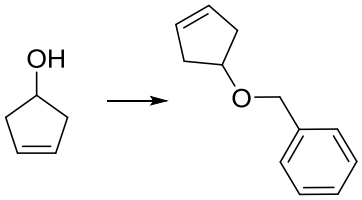
El **Intermedio E-9** se sintetizó de manera similar al **Intermedio E-8.**

Intermedio E-10

Clorhidrato de 2-(trifluorometoxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano



Etapa 1.

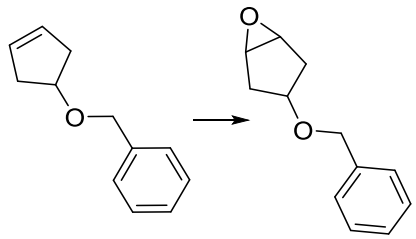


A una suspensión enfriada y agitada de hidruro de sodio (2,85 g, 71,3 mmol, 60 % en aceite de parafina) en 30 mL de tolueno seco se le agregó ciclopent-3-en-1-ol (4,00 g, 47,6 mmol) en tolueno (10 mL) en atmósfera de (N_2) inerte lentamente. Después de que cesó la formación de gas, se agregó una solución de BnBr (8,94 g, 52,3 mmol) en tolueno (20 mL) por goteo, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 h. Se agregó metanol en tolueno en partes pequeñas para descomponer el NaH residual. La mezcla de reacción se dividió entre agua y

acetato de etilo (20 mL de cada uno) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante combi-flash (100 % PE) para producir ((ciclopent-3-en-1-iloxi)metil)benceno (8,00 g, 96,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,18 min; no se observó MS (ESI) *m/z*.

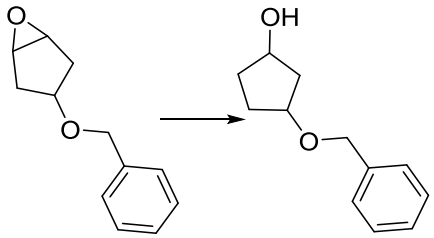
Etapa 2.



A una solución agitada de ((ciclopent-3-en-1-iloxi)metil)benceno (8,00 g, 45,9 mmol) en DCM (80 mL) a 0 °C, se le agregó m-CPBA (8,69 g, 50,5 mmol) en una parte. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de calentarse lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con una solución saturada de $NaHSO_3$ y $NaHCO_3$ (1: 1, 150 mL). La reacción se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante combi-flash (EA en PE = 0-5 %) para producir 3-(benciloxi)-6-oxabiciclo[3.1.0]hexano (7,06 g, 80,8 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,875, 1,95 min. MS (ESI) *m/z* 213 $[M+Na]^+$.

Etapa 3.

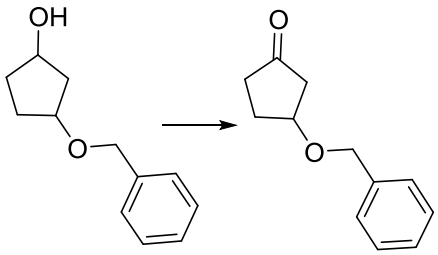


A una solución de 3-(benciloxi)-6-oxabiciclo[3.1.0]hexano (7,06 g, 37,1 mmol) en 80 mL de THF se le agregó una solución de $LiAlH_4$ (44,5 mL, 44,5 mmol, 1,0 M en THF) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y se calentó rápidamente hasta temperatura ambiente durante 5 min. A esta mezcla se le agregó Celite/Na_2SO_4 $10H_2O$ (1: 1, 100 g total) hasta que tejó de liberarse gas. La mezcla sólida se disolvió en éter y se filtró a través de un tapón de Celite para proporcionar 3-(benciloxi)ciclopentan-1-ol (3,44 g, 48,2 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,83 min. MS (ESI) *m/z* 193 $[M+H]^+$.

Etapa 4.

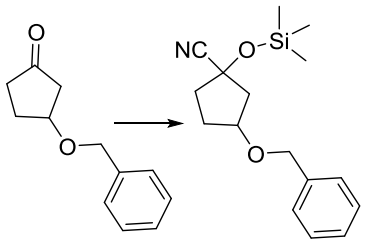
340



A una solución agitada de 3-(benciloxi)ciclopentan-1-ol (3,44 g, 17,9 mmol) en 40 mL de THF se le agregó peryodinano de Dess-Martin (15,20 g, 35,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con una solución de $NaHSO_3$ y $NaHCO_3$ (1: 1, 100 mL). La reacción se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 3-(benciloxi)ciclopentan-1-ona (2,67 g, 78,5 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,896 min. MS (ESI) *m/z* 191 $[M+H]^+$.

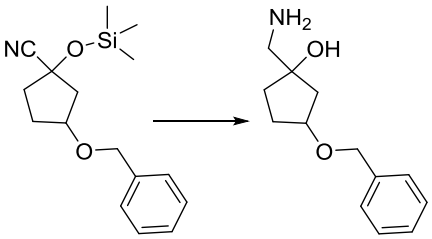
Etapa 5.



A una solución de 3-(benciloxi)ciclopentan-1-ona (2,10 g, 11,0 mmol) en 25 mL de tetrahidrofurano se le agregó trimetilsililformonitrilo (1,75 g, 17,7 mmol) y ZnI_2 (352 mg, 1,10 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 6 h y a 60 °C durante 16 h. El sólido se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante SGC (PE: EA = 20: 1) para proporcionar 3-(benciloxi)-1-((trimetilsilil)oxi)ciclopentano-1-carbonitrilo (2,25 g, 70,4 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,66 min. MS (ESI) *m/z* 312 $[M+Na]^+$.

Etapa 6.

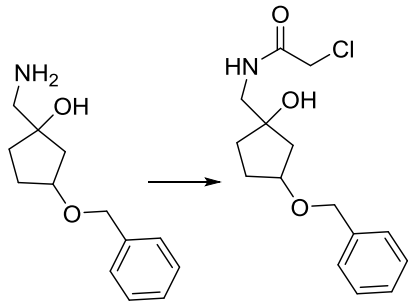


A una solución de 3-(benciloxi)-1-((trimetilsilil)oxi)ciclopentano-1-carbonitrilo (2,25 g, 7,77 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano se le agregó una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (9,33 mL, 9,33 mmol) por goteo en atmósfera de argón a 0 °C. Después de agitarse durante 16 h a temperatura ambiente, se agregó lentamente una solución de hidróxido de sodio (20 %) con enfriamiento. El sólido se filtró después de la dilución con acetato de etilo, y

el filtrado orgánico se evaporó para proporcionar 1-(aminometil)-3-(benciloxi)ciclopentan-1-ol (1,60 g, 93,0 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,296 min. MS (ESI) *m/z* 222 $[M+H]^+$.

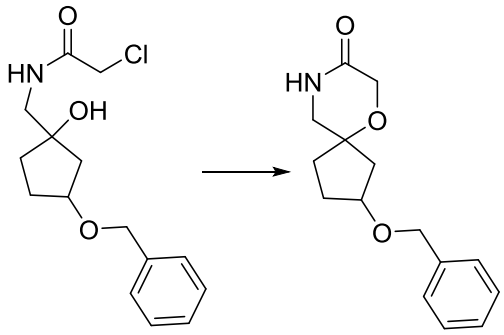
Etapa 7.



A una solución de carbonato de potasio (2,0 g, 14,5 mmol) en agua (15 mL) se le agregó una solución de 1-(aminometil)--3-(benciloxi)ciclopentan-1-ol (1,60 g, 7,23 mmol) en acetato de etilo (15 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y luego, se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (980 mg, 8,68 mmol). Después de que se completó la dilución, la mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se dejó agitar durante 16 h. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar N-((3-(benciloxi)-1-hidroxiciclopentil)metil)-2-cloroacetamida (1,90 g, 88,2 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,86 min. MS (ESI) *m/z* 298 $[M+H]^+$.

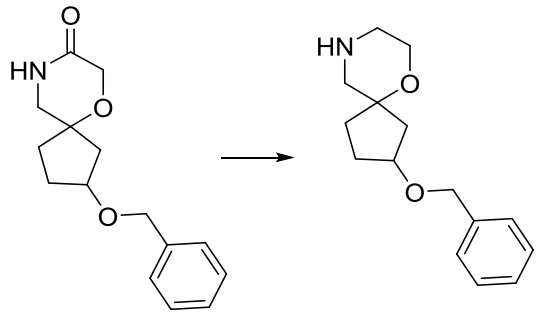
Etapa 8.



A una solución de terc-butóxido de potasio (1,43 g, 12,8 mmol) en terc-butanol (15 mL) se le agregó N-((3-(benciloxi)-1-hidroxiciclopentil)metil)-2-cloroacetamida (1,90 g, 6,38 mmol) en THF (15 mL) durante 10 min, y la mezcla resultante se continuó agitando durante 16 h a temperatura ambiente antes de concentrarse. El residuo se dividió entre EtOAc (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 mL × 2), y se concentró para proporcionar 2-(benciloxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-8-ona (1,50 g, 90,0 %).

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,81, 1,84 min. MS (ESI) *m/z* 262 $[M+H]^+$.

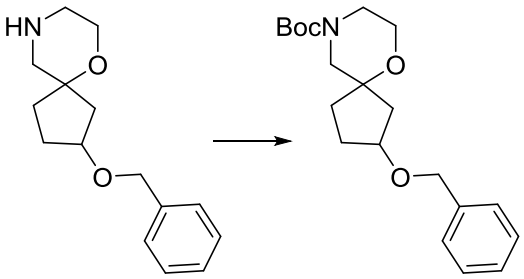
Etapa 9.



A una solución de 2-(benciloxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-8-ona (1,30 g, 4,97 mmol) en THF (15 mL) se le agregó tetrahidrofurano-borano (14,9 mL, 14,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h, luego, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó MeOH cuidadosamente y solvente se concentró a presión reducida. A la mezcla resultante se le agregó MeOH (15 mL) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina (2,31 g, 19,9 mmol). La reacción se agitó a 75 °C durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 mL × 2), y se concentró al vacío para proporcionar 2-(benciloxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano (1,15 g, 93,5 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,531, 1,558 min. MS (ESI) *m/z* 248 $[M+H]^+$.

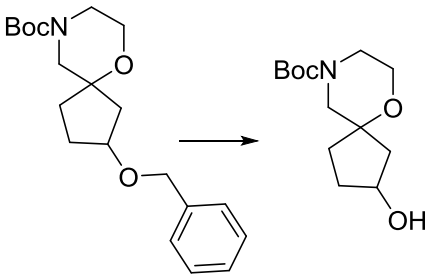
Etapa 10.



A la solución de reacción de 2-(benciloxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano (1,20 g, 4,85 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL)/H_2O (10 mL) se le agregó dicarbonato de di-terc-butilo (3,18 g, 14,6 mmol) y Na_2CO_3 (1,54 g, 14,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró. El residuo se colocó en EA (50 mL). La solución de EA se lavó con salmuera (50 mL). La parte orgánica se concentró y se purificó mediante SGC (PE: EA = 5: 1) para proporcionar 2-(benciloxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 71,2 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,205, 2,242 min. MS (ESI) *m/z* 292 $[M\text{-}tBu]^+$

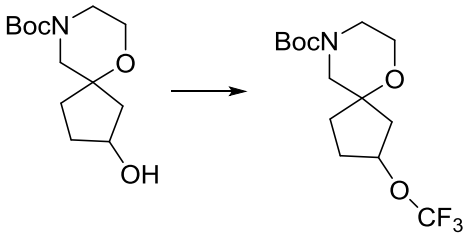
Etapa 11.



A una solución de 2-(benciloxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 3,45 mmol) en EtOAc (25 mL) se le agregó Pd/C. El matraz se acopló a un aparato de hidrogenación. El sistema se agitó en hidrógeno durante 5 h. El catalizador se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 2-hidroxi-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de terc-butilo (810 mg, 91,1 %) como un aceite incoloro.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,736 min. MS (ESI) *m/z* 202 $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$.

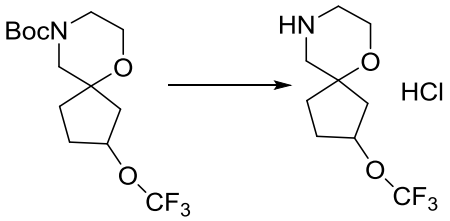
Etapa 12.



Se cargó en un matraz AgOTf (1,65 g, 6,41 mmol), Select-F (1,14 g, 3,21 mmol), KF (497 mg, 8,55 mmol) y 2-hidroxi-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 2,14 mmol). El matraz se purgó con argón. Luego, se agregó EtOAc (15 mL), seguido por $TMSCF_3$ (912 mg, 6,41 mmol) y 2-fluoropiridina (623 mg, 6,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de argón. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante combi-flash (100 % PE) para producir 2-(trifluorometoxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 60,4 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,170 min. MS (ESI) *m/z* 270 $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$.

Etapa 13.



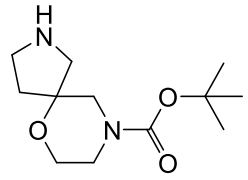
A una solución de 2-(trifluorometoxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 2,0 mmol) en dioxano (1 mL) se le agregó HCl/1,4-dioxano (10,0 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar clorhidrato

de 2-(trifluorometoxi)-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano (523 mg, 100 %) como un aceite amarillo.

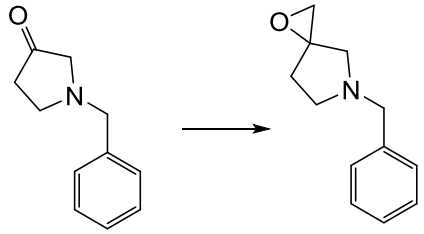
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,28 min. MS (ESI) *m/z* 226 $[M+H]^+$.

Intermedio E-11

6-oxa-2,9-diazaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de terc-butilo



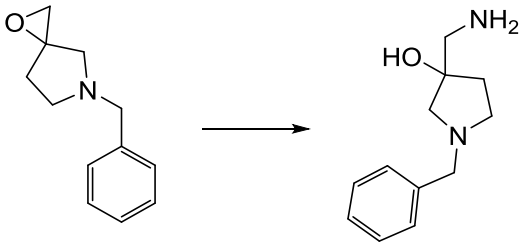
Etapa 1.



A una suspensión de NaH (3,01 g, 75,33 mmol) en DMSO (120 mL) se le agregó yoduro de trimetilsulfoxonio (19,59 g, 89,03 mmol) seguido por 1-bencilpirrolidin-3-ona (12,00 g, 68,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de agua (500 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 mL × 2). Los extractos combinados se lavaron con agua (300 mL × 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir 5-bencil-1-oxa-5-azaespiro[2.4]heptano (12,00 g, 92,6 %) como un aceite marrón.

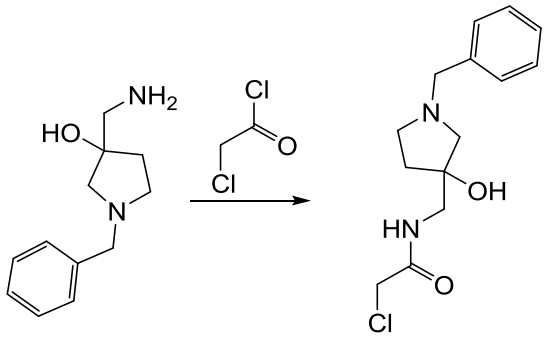
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,370 min. MS (ESI) *m/z* 190 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



A una solución de 5-bencil-1-oxa-5-azaespiro[2.4]heptano (12,00 g, 63,4 mmol) en 60 mL de MeOH se le agregó 90 mL de NH_4OH al 28 % por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con 500 mL de EtOAc, se lavó con agua (200 mL × 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante combi-flash (MeOH en DCM = 0-10 %) para proporcionar 3-(aminometil)-1-bencilpirrolidin-3-ol (5,93 g, 45,3 %) como un aceite amarillo.

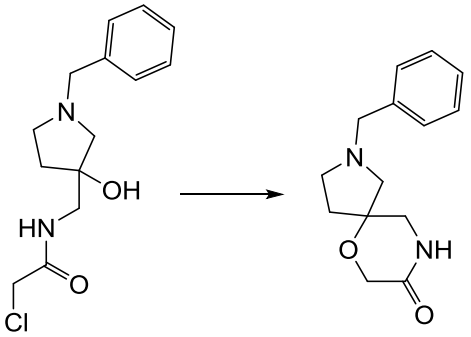
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,10 min. MS (ESI) *m/z* 207 $[M+H]^+$.



A una solución agitada de 3-(aminometil)-1-bencilpirrolidin-3-ol (6,08 g, 29,5 mmol) en DCM (50 mL) se le agregó trietilamina (8,95 g, 88,4 mmol) seguido por cloruro de 2-cloroacetilo (3,33 g, 29,5 mmol) por goteo a -20 °C en Ar. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h y, luego, se calentó hasta ta durante 1 h. la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con solución saturada de NH_4Cl (100 mL) seguido por salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto,que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automática (MeOH en DCM 0-5 %) para proporcionar el producto N-((1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)-2-cloroacetamida (4,70 g, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 0,578 min. MS (ESI) *m/z* 283 $[M+H]^+$.

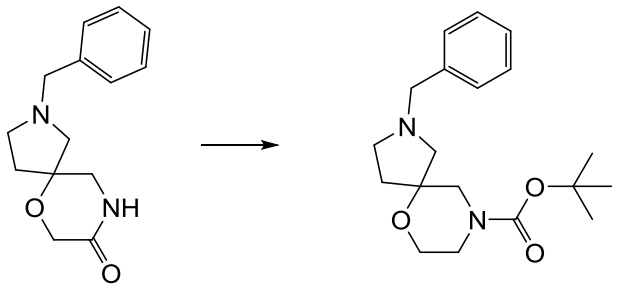
Etapa 3.



A la solución de N-((1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)-2-cloroacetamida (0,35 g, 1,24 mmol, 1,0 eq) en THF (5 mL) se le agregó la solución de t-BuOK en THF (1,0 M, 1,49 mL, 1,49 mmol) a 0 °C en Ar. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min y, luego, a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada (20 mL) seguido por secado en Na_2SO_4. El solvente se retiró al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automática (MeOH en DCM 0-5 %) para proporcionar el producto 2-bencil-6-oxa-2,9-diazaespiro[4.5]decan-8-ona (178 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,251 min. MS (ESI) *m/z* 247 $[M+H]^+$.

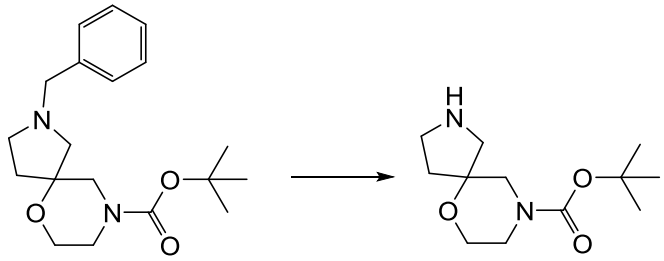
Etapa 4.



A una solución agitada de 2-bencil-6-oxa-2,9-diazaespiro[4.5]decan-8-ona (2,36 g, 9,58 mmol, 1,0 eq) en THF (150 mL) se agregó $LiAlH_4$ (14,4 mL, 1 M, 14,4 mmol, 1,5 eq) en THF a 0 °C en Ar. La mezcla a reflujo durante 1 h. Luego, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (5 mL), seguido por Na_2CO_3 (2,03 g, 19,2 mmol, 2,0 eq) y $(Boc)_2O$ (4,18 g, 19,2 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. la reacción se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL × 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada (200 mL) y se secaron en Na_2SO_4. El solvente se retiró al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automática (EtOAc en heptano 0-20 %) para proporcionar el producto 2-bencil-6-oxa-2,9-diazaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de terc-butilo (2,59 g, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,484 min. MS (ESI) *m/z* 333 $[M+H]^+$.

Etapa 5.

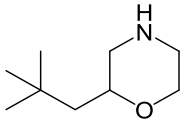


A una solución de 2-bencil-6-oxa-2,9-diazaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 9,0 mmol, 1,0 eq) en MeOH (50 mL) se le agregó Pd/C (10 %, 2,0 g) y formiato de amonio (4,00 g, 63,4 mmol, 7,0 eq) a ta. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El Pd/C se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto 6-oxa-2,9-diazaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 91,5 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

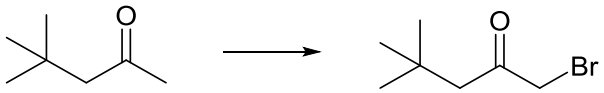
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,417 min. MS (ESI) *m/z* 243 $[M+H]^+$.

Intermedio E-12

2-Neopentilmorfolina

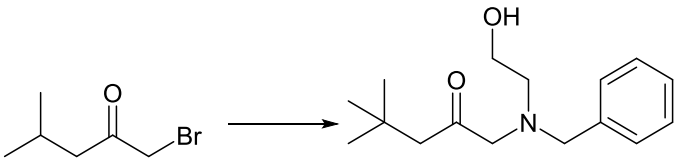


Etapa 1.



A una solución de 4, 4-dimetilpentan-2-ona (1,0 g, 8,76 mmol) en 15 mL de MeOH se le agregó Br_2 (1,40 g, 8,76 mmol) por goteo a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para producir el producto bruto 1-bromo-4,4-dimetilpentan-2-ona (1,69 g, 100 %) como un aceite marrón.

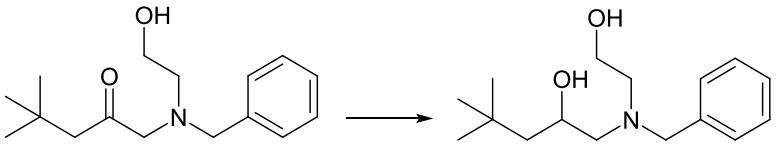
Etapa 2.



A una solución de reacción de 1-bromo-4,4-dimetilpentan-2-ona (1,69 g, 8,75 mmol) en 40 mL de CH_3CN se le agregó 2-(bencilamino)etanol (1,99 g, 13,1 mmol) y K_2CO_3 (1,81 g, 13,1 mmol). Luego, la reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL). La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera (50 mL), agua (50 mL), y luego, se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para producir 1-(bencil(2-hidroxietil)amino)-4,4-dimetilpentan-2-ona (500 mg, 21,7 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,624 min. MS (ESI) m/z 264 $[M+H]^+$.

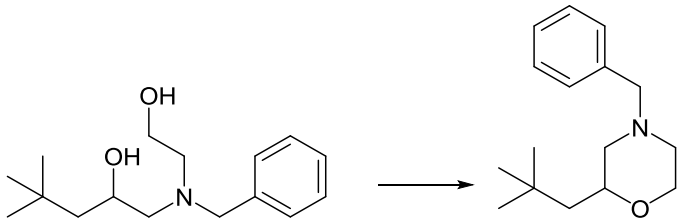
Etapa 3.



A una solución de 1-(bencil(2-hidroxietil)amino)-4,4-dimetilpentan-2-ona (500 mg, 1,90 mmol) en 10 mL de MeOH se le agregó $NaBH_4$ (351 mg, 9,49 mmol) en partes. La mezcla de reacción se extrajo a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl, se concentró, se extrajo con EtOAc (20 mL ×4). La solución orgánica se lavó con salmuera, agua, y luego, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir 1-(bencil(2-hidroxietil)amino)-4,4-dimetilpentan-2-ol (430 mg, 85,3 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,555 min. MS (ESI) m/z 266 $[M+H]^+$.

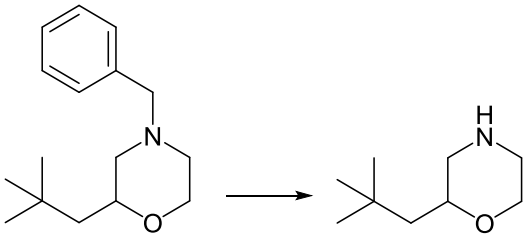
Etapa 4.



A una solución de 1-(bencil(2-hidroxietil)amino)-4,4-dimetilpentan-2-ol (400 mg, 1,51 mmol) en 10 mL de THF se le agregó Ph_3P (1,19 g, 4,52 mmol) y DIAD (913 mg, 4,52 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con NH_4Cl, se extrajo con EtOAc, se concentró, se diluyó con EtOAc. El sólido se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (PE: EA = 3:1) para producir 4-bencil-2-neopentilmorfolina (100 mg, 26,7 %) como un aceite rosa.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,047 min. MS (ESI) m/z 248 $[M+H]^+$.

Etapa 5.

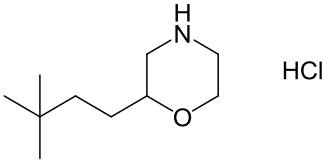


A una reacción de 4-bencil-2-neopentilmorfolina (100 mg, 0,404 mmol) en 30 mL de MeOH se le agregó Pd/C al 10 % (100 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente en H_2 durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir 2-neopentilmorfolina (45 mg, 70,8 %) como un aceite rosa.

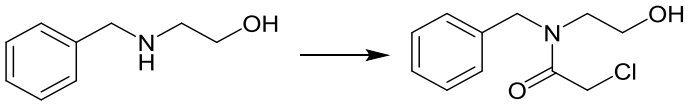
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,529 min. MS (ESI) m/z 158 $[M+H]^+$.

Intermedio E-13

Clorhidrato de 2-(3,3-dimetilbutil)morfolina



Etapa 1.

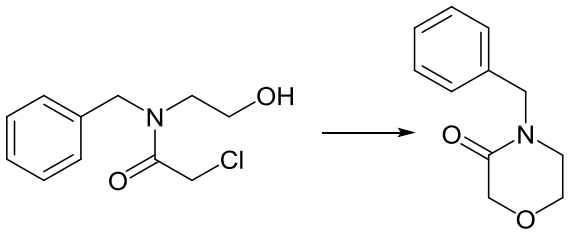


A una solución de 2-(bencilamino)etan-1-ol (20,00 g, 132 mmol) en 50 mL de DCM se le agregó NaOH (5,29 g, 132 mmol) en 50 mL de H_2O y cloruro de 2-cloroacetilo (14,9 g, 132 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de

reacción se separó y se lavó con agua. Los productos orgánicos se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir N-bencil-2-cloro-N-(2-hidroxietil)acetamida (29,00 g, 96 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,523 min. MS (ESI) m/z 228 $[M+H]^+$.

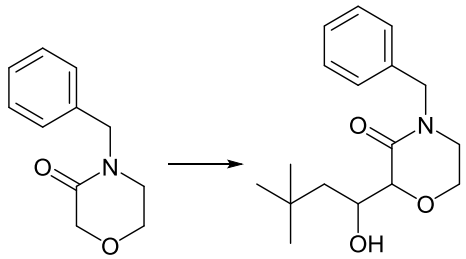
Etapa 2.



A una suspensión de t-BuOK (23,70 g, 211 mmol) en 100 mL de t-BuOH se le agregó N-bencil-2-cloro-N-(2-hidroxietil)acetamida (24,00 g, 105 mmol) en 100 mL de THF por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con 180 mL de EtOAc. La solución de acetato de etilo se lavó con agua (100 mL × 2), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir 4-bencilmorfolin-3-ona (18,00 g, 89,3 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,512 min. MS (ESI) m/z 192 $[M+H]^+$.

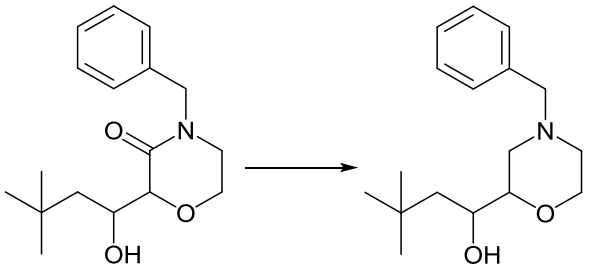
Etapa 3.



A una solución de 4-bencilmorfolin-3-ona (5,00 g, 26,1 mmol) en 60 mL de THF se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 12,6 mL, 31,4 mmol) a -78 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 min, se agregó 3,3-dimetilbutanal (3,14 g, 31,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, luego, se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante NH_4Cl acuoso. La parte acuosa se extrajo con EA (100 mL × 2). La solución orgánica se concentró y se purificó mediante combi-flash (EA en PE = 0-100 %) para producir 4-bencil-2-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutil)morfolin-3-ona (3,78 g, 49 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,006 min. MS (ESI) m/z 292 $[M+H]^+$.

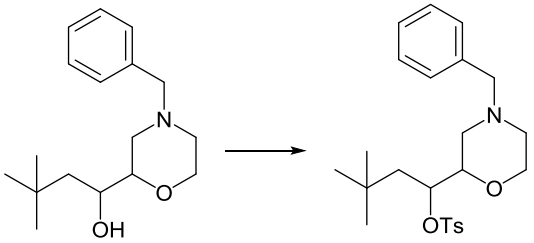
Etapa 4.



A una solución de 4-bencil-2-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutil)morfolin-3-ona (3,48 g, 11,9 mmol) en 20 mL de THF se le agregó BH_3·THF (1 M en THF, 35,8 mL, 35,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó mediante MeOH (1 mL), y luego, se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (30 mL). A la solución de metanol se le agregó TMEDA (5,54 g, 47,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL). La solución de EtOAc se lavó con salmuera (80 mL × 2) y se concentró para producir el producto bruto 1-(4-bencilmorfolin-2-il)-3,3-dimetilbutan-1-ol (3,0 g, 90 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,526 min. MS (ESI) m/z 278 $[M+H]^+$.

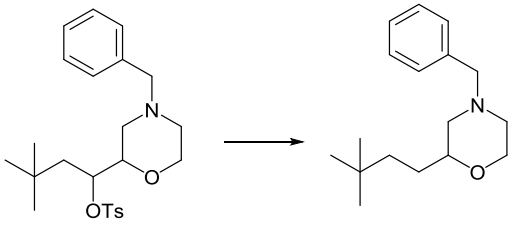
Etapa 5.



A una solución de 1-(4-bencilmorfolin-2-il)-3,3-dimetilbutan-1-ol (1,0 g, 3,60 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó DMAP (88 mg, 0,721 mmol) y TEA (728 mg, 7,21 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se agregó TsCl (825 mg, 4,33 mmol) en partes. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (20 mL), se extrajo con DCM (30 mL × 2). La solución de DCM se lavó con agua y se concentró. Luego, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE : EA = 3:1) para producir 1-(4-bencilmorfolin-2-il)-3,3-dimetilbutil 4-metilbencenosulfonato (840 mg, 54 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,697 min. MS (ESI) m/z 432 $[M+H]^+$.

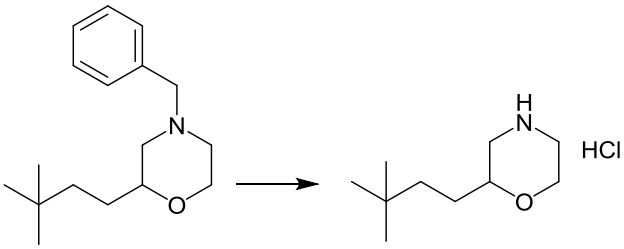
Etapa 6.



A una solución de 1-(4-bencilmorfolin-2-il)-3,3-dimetilbutil 4-metilbencenosulfonato (840 mg, 1,95 mmol) en THF (5 mL) se le agregó $LiAlH_4$ (1 M en THF, 5,84 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con solución acuosa de Na_2SO_4 (2 mL) y se filtró. La torta de filtrado se lavó con EtOAc. La sol combinada de EtOAc se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE: EA = 4:1) para producir 4-bencil-2-(3,3-dimetilbutil)morfolina (283 mg, 55,6 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,661 min. MS (ESI) m/z 262 $[M+H]^+$.

Etapa 7.

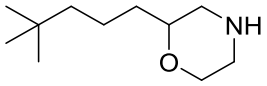


A una solución de 4-bencil-2-(3,3-dimetilbutil)morfolina (283 mg, 1,08 mmol) en 50 mL de MeOH se le agregó 500 mg de Pd/C al 10 %. La mezcla de reacción se agitó en H_2 a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en 2 mL de DCM, se agregó 5 mL de HCl 4 m en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se concentró para producir clorhidrato de 2-(3,3-dimetilbutil)morfolina (200 mg, 88,9 %) como un sólido blanco.

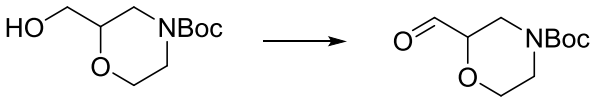
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,488 min. MS (ESI) m/z 172 $[M+H]^+$.

Intermedio E-14

2-(4,4-Dimetilpentil)morfolina



Etapa 1.

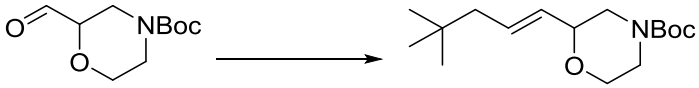


A una solución agitada de cloruro de oxililo (1,93 g, 15,2 mmol) en DCM (40 mL) se le agregó lentamente DMSO (0,79 mL, 11,0 mmol) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a esta temperatura. Se agregó una solución de 2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 13,8 mmol) en DCM (10 mL) durante 10 min y se agitó durante 1 h. Luego, se agregó TEA (6,29 g, 62,1 mmol) por goteo y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se dejó entibiar lentamente hasta ta, y luego, se inactivó con agua (30 mL). Después de la extracción con DCM (20 mL × 3), la capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl (10 mL, 1 M), Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL), y luego, salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4

anhidro y se concentró al vacío para producir 2-formilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (2 g, 67 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,49 min; MS (ESI) *m/z* 160 $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$.

Etapa 2.

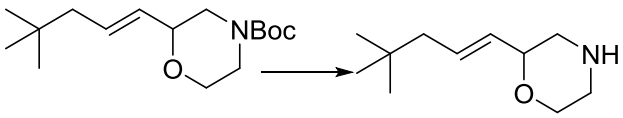


A una solución de (3,3-dimetilbutil) (trifenil)fosfonio metanesulfonato (2,05 g, 4,6 mmol) en THF (30 mL) se le agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 223 mg, 9,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le agregó 2-formilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,6 mmol) en THF (10 mL) por goteo, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. Se agregó ácido clorhídrico (1 N), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó en sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de PE/EA (20/1) como eluyente para proporcionar (E)-2-(4,4-dimetilpent-1-en-1-il)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (490 mg, 37 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,30 min; MS (ESI) *m/z* 228 $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 5,72-7,65 (m, 1H), 5,43-5,38 (m, 1 H), 4,13 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,88-3,52 (m, 4H), 2,94 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,90 (s, 9H) ppm.

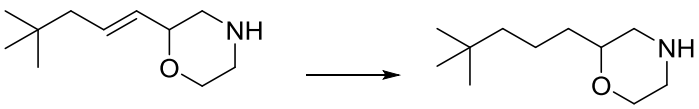
Etapa 3.



A una solución agitada de (E)-2-(4,4-dimetilpent-1-en-1-il)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 1,4 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 mL). La reacción se agitó a ta durante 1 h. Luego, la solución de reacción se concentró para proporcionar (E)-2-(4,4-dimetilpent-1-en-1-il)morfolina (250 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,48 min. MS (ESI) *m/z* 184 $[M+H]^+$.

Etapa 4.

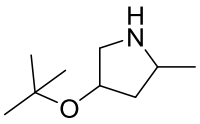


A una solución de (E)-2-(4,4-dimetilpent-1-en-1-il)morfolina (250 mg, 0,77 mmol) en MeOH (6 mL) se le agregó Pd/C (10 %, 100 mg). La mezcla de reacción se agitó en H_2 a ta durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar 2-(4,4-dimetilpentil)morfolina (220 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco.

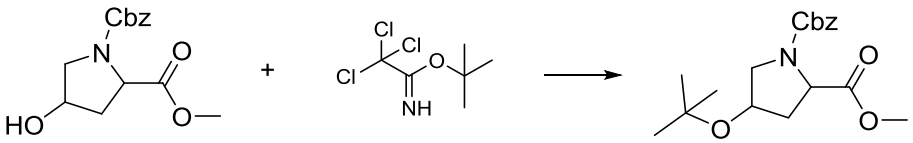
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,54 min. MS (ESI) *m/z* 186 $[M+H]^+$.

Intermedio E-15

4-(terc-Butoxi)-2-metilpirrolidina



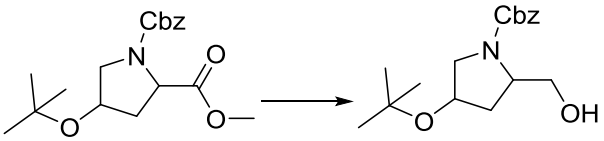
Etapa 1.



A una solución agitada de 1-bencil 2-metil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato (5,67 g, 20,3 mmol) en THF (60 mL) se le agregó 2,2,2-tricloroetanimidato de terc-butilo (3,6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, se agregó 2,2,2-tricloroetanimidato de terc-butilo adicional (3,6 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Las partes restantes de 2,2,2-tricloroetanimidato de terc-butilo (29,1 mL) se agregaron en pocas partes. Después de que se completó la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción se le agregó DCM (60 mL). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado 1-bencil 2-metil 4-(terc-butoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (1,75 g, 25,7 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,12 min. MS (ESI) *m/z* 336 $[M+H]^+$.

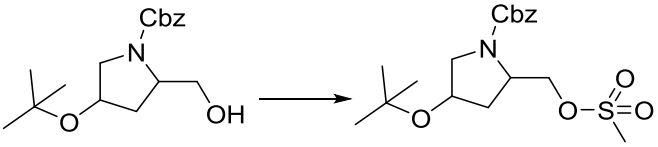
Etapa 2.



A una solución enfriada y agitada de 1-bencil 2-metil 4-(terc-butoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (1,75 g, 4,17 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40,0 mL) se le agregó DIBAL-H (1 M en tolueno) (20,9 mL) a -78 °C. La reacción se agitó a la misma temperatura en atmósfera de argón. Luego, la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se agregó una solución saturada de tetrahidrato de tartrato de sodio y potasio (40 mL) y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 2/1) para proporcionar el compuesto deseado 4-(terc-butoxi)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (850 mg, 53,0 %) como un aceite amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,99 min. MS (ESI) *m/z* 308 $[M+H]^+$.

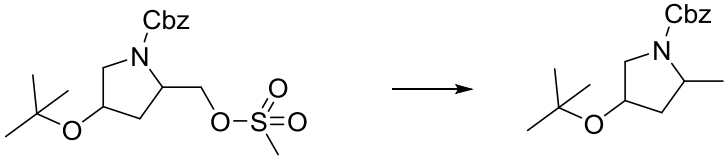
Etapa 3.



A una solución de 4-(terc-butoxi)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (700 mg, 2,28 mmol) en DCM (30 mL) se le agregó MsCl (521 mg, 4,55 mmol) y Et_3N (690 mg, 6,83 mmol) a temperatura de baño de hielo. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró hasta sequedad al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (80 mL). La solución de acetato de etilo se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, y luego, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 2/1) para proporcionar el compuesto deseado 4-(terc-butoxi)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (860 mg, 98,0 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,08 min. MS (ESI) *m/z* 386 $[M+H]^+$.

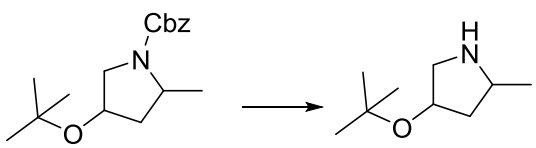
Etapa 4.



A una solución de 4-(terc-butoxi)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (860 mg, 2,23 mmol) en dioxano (30 mL) se le agregó $(Bu_4N)BH_4$ (2,29 g, 9,92 mmol) en atmósfera de argón. Luego, la mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó a la misma temperatura durante 5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La solución de acetato de etilo se lavó con agua (80 mL) y salmuera (150 mL). La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (80 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 5/1) para proporcionar el compuesto deseado 4-(terc-butoxi)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (530 mg, 81,5 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,22 min. MS (ESI) *m/z* 314 $[M+Na]^+$.

Etapa 5.



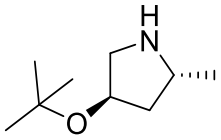
A una solución de 4-(terc-butoxi)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (530 mg, 1,82 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregó $Pd(OH)_2$ (150 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante toda la noche en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se diluyó con MeOH (20 mL), se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100 % EA) para proporcionar el compuesto deseado 4-(terc-butoxi)-2-metilpirrolidina (70 mg, 24,5 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,35 min. MS (ESI) *m/z* 158 $[M+H]^+$.

Intermedio E-16

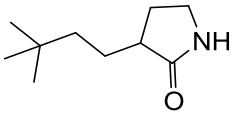
(2R,4R)-4-(terc-Butoxi)-2-metilpirrolidina



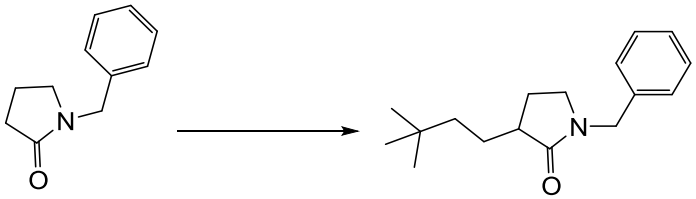
El **Intermedio E-16** se preparó esencialmente de la misma manera que el **Intermedio E-15** descrito anteriormente.

Intermedio E-17

3-(3,3-Dimetilbutil)pirrolidin-2-ona



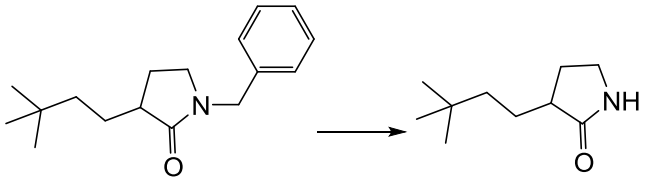
Etapa 1.



A una solución de (3,18 g, 31,4 mmol) en THF (50 mL) se le agregó n-BuLi (13,7 mL, 34,2 mmol) a 0 °C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se enfrió hasta -78 °C y se agregó 1-bencilpirrolidin-2-ona (5 g, 28,5 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5, y luego, se agregó 1-bromo-3,3-dimetil-butano (7,07 g, 42,8 mmol) y se agitó durante 16 h de -78 °C a ta. La reacción se inactivó con agua (2 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera (50 mL × 2). La capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante combi-flash (EA en PE = 0-10 %) para proporcionar 1-bencil-3-(3,3-dimetilbutil)pirrolidin-2-ona (2,90 g, 39,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,21 min. MS (ESI) *m/z* 260 $[M+H]^+$.

Etapa 2.

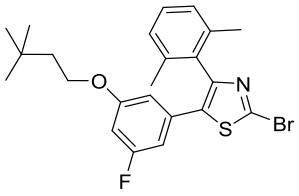


A una solución de 1-bencil-3-(3,3-dimetilbutil)pirrolidin-2-ona (1,8 g, 6,9 mmol) en tolueno (6 mL) se le agregó ácido trifluorometanosulfónico (4,17 g, 27,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó en horno microondas a 195 °C durante 40 min. La mezcla se vertió en una pequeña cantidad de $NaHCO_3$ (10 mL), se extrajo con EA (50 mL). La solución de EA se inactivó con salmuera (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante combi-flash (EA en PE = 60 %-100 %) para proporcionar 3-(3,3-dimetilbutil)pirrolidin-2-ona (500 mg, 42,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

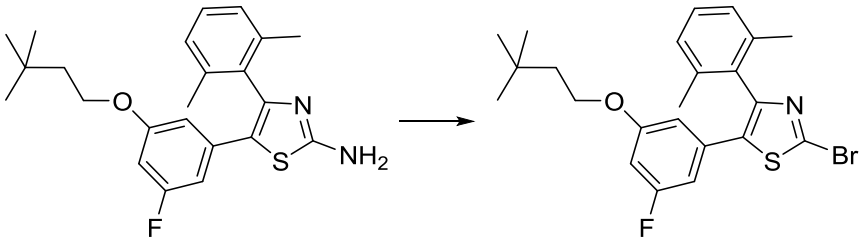
LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,89 min. MS (ESI) *m/z* 170 $[M+H]^+$.

Intermedio G-1a

2-Bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol



Etapa 1.



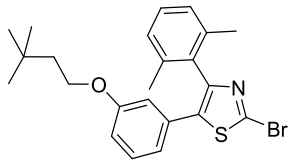
A una solución de 5-[3- (3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4- (2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (**Intermedio C-11**) (1,00 g, 2,52 mmol) en CH_3CN (8,0 mL) se le agregó $CuBr_2$ (561 mg, 2,52 mmol) y nitrito de terc-butilo (259 mg, 2,52 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante SGC (PE/EA = 50/1) para proporcionar 2-bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol como un sólido rojo (980 mg, 84 %).

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,95 min. MS (ESI) m/z 464 $[M+H]^+$.

Los siguientes intermedios se prepararon esencialmente con el mismo protocolo que el **Intermedio G-1a** mediante el uso del **Intermedio C**-xx adecuado.

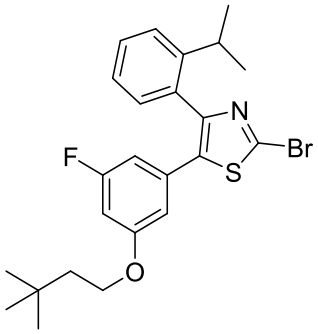
Intermedio G-1b

2-Bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol



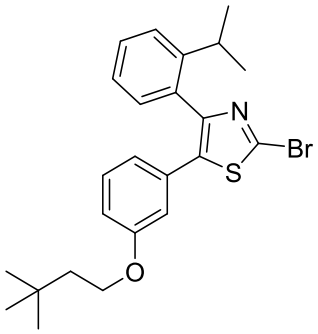
Intermedio G-2a

2-bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol



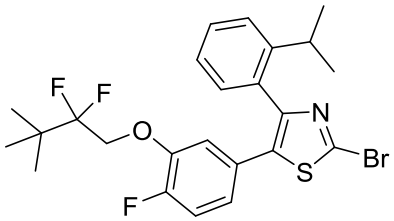
Intermedio G-2b

2-bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol



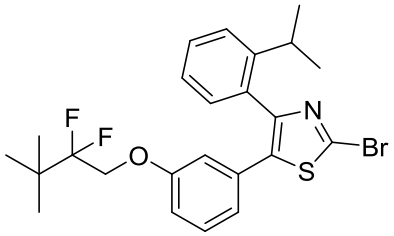
Intermedio G-3

2-Bromo-5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol



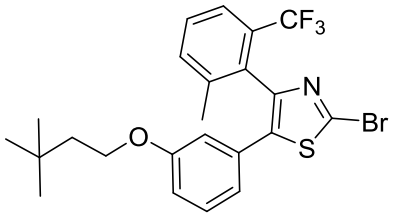
Intermedio G-4

2-Bromo-5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol



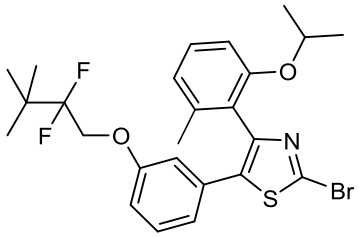
Intermedio G-5

2-Bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol



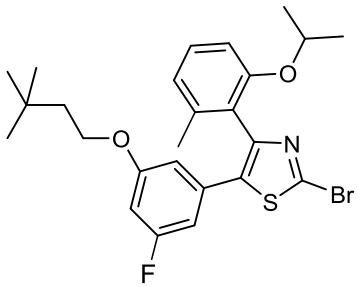
Intermedio G-6

2-bromo-5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropoxi-6-metilfenil)tiazol



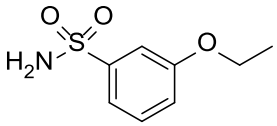
Intermedio G-7

2-Bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropoxi-6-metilfenil)tiazol



Intermedio R-1

3-Etoxibencenosulfonamida

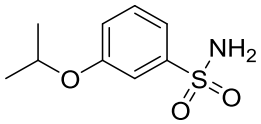


A una solución agitada de 1-bromo-3-etoxi-benceno (1,10 g, 5,47 mmol) en THF (100 mL) se le agregó n-BuLi (701 mg, 10,9 mmol) en THF (50 mL) lentamente a -78 °C. Después de que la reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, se agregó SO_2 (1,75 g, 27,4 mmol). Luego, la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se dejó agitar a ta. Luego, la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 mL). A esta solución se le agregó NCS (1,1 g, 8,21 mmol). Después de que la reacción se agitó a ta durante 2 h, se agregó NH_4OH (20 mL) concentrado. La reacción se agitó a ta durante 16 h. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera (20 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-etoxibencenosulfonamida (829 mg, 75,3 %).

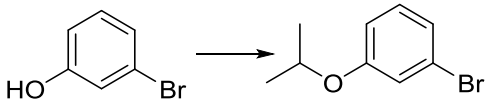
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,28 min. MS (ESI) m/z 218 $[M+NH_4]^+$

Intermedio R-2

3-Isopropoxibencenosulfonamida



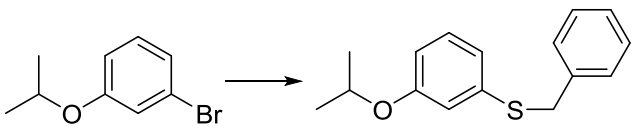
Etapa 1.



A una solución de 3-bromofenol (1,00 g, 5,78 mmol) y 2-yodopropano (1,18 g, 6,94 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó carbonato de potasio (1,04 g, 7,51 mmol). La reacción se calentó hasta 55 °C durante 12 h y, luego, se enfrío hasta ta. A la mezcla se le agregó agua (20 mL). Luego, la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó en sulfato de sodio, y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante SGC (PE/EA = 10:1) para proporcionar 1-bromo-3-isopropoxibenceno (880 mg, 70,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,32 min. MS (ESI) m/z 216 $[M+H]^+$.

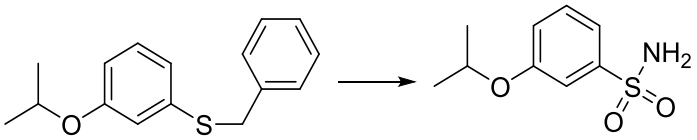
Etapa 2.



A una solución de 1-bromo-3-isopropoxibenceno (670 mg, 3,12 mmol) en tolueno (20 mL) se le agregó metanotiol de fenilo (721 mg, 4,67mmol), N,N-diisopropiletilamina (805 mg, 6,23 mmol), 4,5-bis (difenilfosfino)-9, 9-dimetilxanteno (180 mg, 0,312 mmol) y tris

(dibencilidenoacetona)dipaladio (143 mg, 0,156 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla se evaluó mediante TLC para confirmar el consumo de los materiales de partida. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (60 mL). Luego, la parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1) para proporcionar bencil(3-isopropoxifenil)sulfano (800 mg, 89 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3.

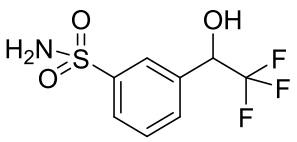


A la solución de bencil(3-isopropoxifenil)sulfano (1,00 g, 3,47 mmol) en ácido acético/agua (10 mL/5 mL) se le agregó N-clorosuccinimida (1,39 g, 10,4 mmol) a 0 °C, y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a 25 °C hasta que el reactivo se consumió por completo (alrededor de 3 h). La reacción se diluyó con agua (10 mL). La solución acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), luego, se concentraron a presión reducida. El residuo se redisolvió en diclorometano (10 mL). A esta solución se le agregó hidróxido de amonio concentrado (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 3-isopropoxibencenosulfonamida (600 mg, 80,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

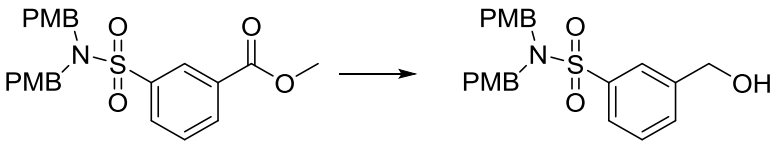
LCMS: LC: tiempo de retención 1,78 min. MS (ESI) m/z 216 $[M+H]^+$.

Intermedio R-3

3-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxietil)bencenosulfonamida



Etapa 1.

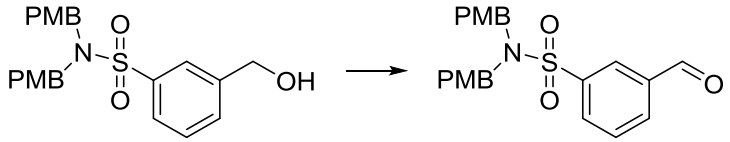


A una solución de 3-[bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]benzoato de metilo (2,00 g, 4,39 mmol) en

THF (15 mL) se le agregó $LiBH_4$ (2,00 M, 22,0 mL, 0,0439 mol) por goteo a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 18 °C durante 16 h. LCMS mostró que se consumió por completo el material de partida y se detectó la MS deseada. La reacción se inactivó con HCl (15 mL, 2 M). La solución acuosa se extrajo con EA (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 2/1) para proporcionar 3-(hidroximetil)-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]bencenosulfonamida (1,80 g, 95,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,93 min. MS (ESI) m/z 450 $[M+Na]^+$

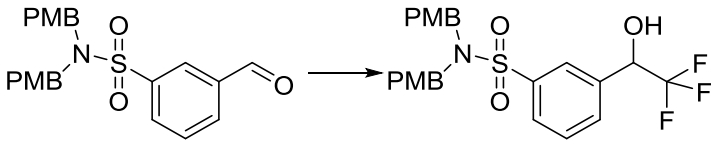
Etapa 2.



A una solución agitada de 3-(hidroximetil)-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-bencenosulfonamida (1,80 g, 4,21 mmol) en DCM seco (10 mL) se le agregó peryodinano de Dess-Martin (10,7 g, 25,3 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. LCMS mostró que se consumió por completo el material de partida y se detectó la MS deseada. A la mezcla se le agregó Na_2CO_3 acuoso (15 mL) y Na_2SO_3 (15 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con DCM (8 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 2/1) para proporcionar 3-formil-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-bencenosulfonamida (1,70 g, 94,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,04 min. MS (ESI) m/z 448 $[M+Na]^+$

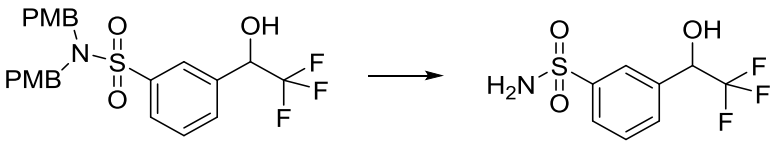
Etapa 3.



A una solución de 3-formil-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-bencenosulfonamida (1,70 g, 4,00 mmol) en THF (12 mL) se le agregó trimetil(trifluorometil)silano (2,27 g, 16,0 mmol) a 0 °C, seguido por TBAF (1 mL, 2 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó TBAF adicional (15 mL, 30 mmol) y se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se le agregó HCl (1 M,15 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con EA (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 2/1) para proporcionar N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)bencenosulfonamida (0,440 g, 17,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,04 min. MS (ESI) m/z 518 $[M+Na]^+$

Etapa 4.

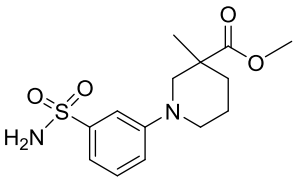


A una solución de N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)bencenosulfonamida (0,440 g, 0,888 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (0,506 g, 4,44 mmol) a 0 °C. la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. LCMS mostró que se consumió por completo el material de partida y se detectó la MS deseada. La mezcla se evaporó hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)bencenosulfonamida (0,0800 g, 35,3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

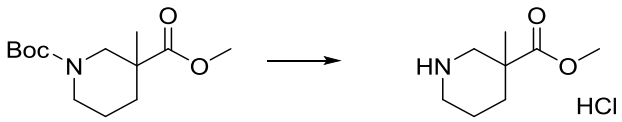
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H) ppm.

Intermedio R-4

3-metil-1-(3-sulfamoilfenil)piperidina-3-carboxilato de metilo

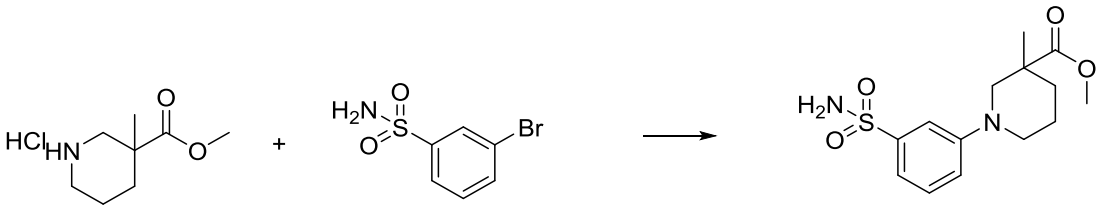


Etapa 1.



A una solución de 1-(terc-butil) 3-metil 3-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato (2,00 g, 7,77 mmol) en dioxano (10,0 mL) se le agregó HCl en dioxano (4,00 M, 11,2 mL, 44,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. TLC (PE/EA = 8/1) mostró que se consumió por completo el material de partida y se formó una mancha nueva. La mezcla se evaporó hasta sequedad para proporcionar clorhidrato de 3-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo (0,140 g, 99,7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2.

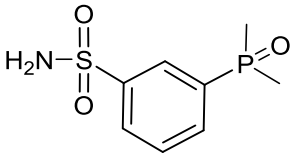


A una solución de clorhidrato de 3-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 2,58 mmol) en DMSO (8,00 mL) se le agregó 3-bromobencenosulfonamida (0,508 g, 2,15 mmol), K_2CO_3 (0,714 g, 5,16 mmol), CuI (30,0 %, 0,328 g, 0,516 mmol), y L-prolina (0,0892 g, 0,775 mmol). La mezcla se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. LCMS mostró la MS deseada. A la mezcla se le agregó H_2O (16 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con EA (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-metil-1-(3-sulfamoilfenil)piperidina-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 12,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

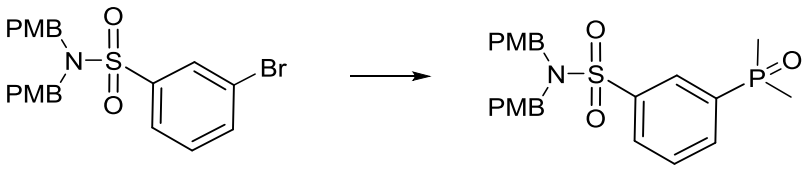
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,82 min. MS (ESI) *m/z* 313 $[M+H]^+$.

Intermedio R-6

3-(Dimetilfosforil)bencenosulfonamida



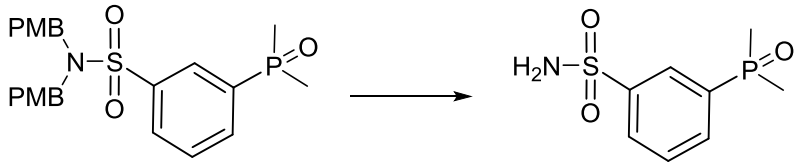
Etapa 1.



A una solución de 3-bromo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]bencenosulfonamida (476 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (15,0 mL) se le agregó óxido de dimetilfosfina (78,1 mg, 1,0 mmol), TEA (152 mg, 1,5 mmol), $PdCl_2(dppf)_2$ (35,3 mg, 0,0483 mmol) y Xantphos (116 mg, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día, a 60 °C durante 1 día y a 100 °C durante 1 día. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un instrumento Biotage (DCM/MeOH = 20/1 a 10/1) para producir 3-dimetilfosforil-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]bencenosulfonamida (400 mg, 84 %) como un aceite amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,82 min. MS (ESI) *m/z* 474 $[M+H]^+$.

Etapa 2.

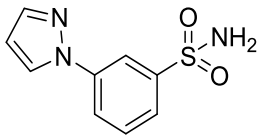


Se agregó TFA (1,0 mL) a 3-dimetilfosforil-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil] bencenosulfonamida (400 mg, 0,845 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Los volátiles se retiraron al vacío para producir 3-dimetilfosforilbencenosulfonamida (180 mg, 91 %) como un sólido amarillo claro.

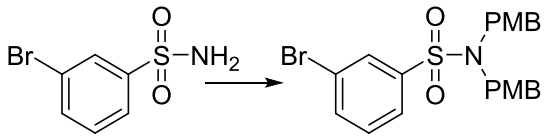
LCMS: Tiempo de retención de LC 0,91 min. MS (ESI) *m/z* 234 $[M+H]^+$

Intermedio R-7

3-(1H-Pirazol-1-il)bencenosulfonamida



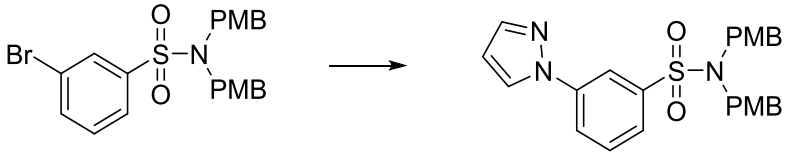
Etapa 1.



A una solución de 3-bromobencenosulfonamida (5,37 g, 22,7 mmol) en 2-butanona (120 mL) se le agregó PMBCl (10,68 g, 68,2 mmol), NaI (341 mg, 2,3 mmol), y K_2CO_3 (9,41g, 68,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (80 mL). La solución de DCM se lavó con agua (60 mL × 3), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para producir 3-bromo-N,N-bis(4-metoxibencil)bencenosulfonamida (7,78 g, 71,8 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,95 min. MS (ESI) *m/z* 500 $[M+Na]^+$.

Etapa 2.

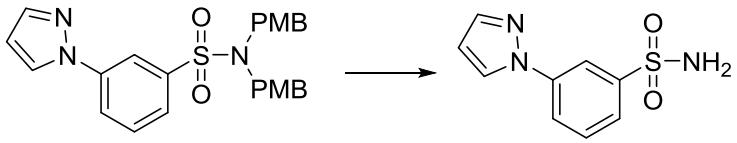


A una solución de 3-bromo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]bencenosulfonamida (1,43 g, 3,0 mmol) en 1,4-dioxano (15,0 mL) se le agregó 1H-pirazol (306 mg, 4,5 mmol), terc-butóxido de sodio (721 mg, 7,5 mmol), CuI (57 mg, cat) y 1,10-fenantrolina (108 mg, cat) en una guantera. La mezcla resultante se hizo reaccionar a 120 °C durante la noche. El solvente se retiró a presión reducida, y el residuo se diluyó con diclorometano (150 mL). La fase orgánica se lavó con

$NaHCO_3$ acuoso saturado (80 mL), agua (80 mL) y salmuera. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante FCC (PE/EA=1/1) para producir el compuesto objetivo, N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-3-pirazol-1-il-bencenosulfonamida (600 mg, 43 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC: 2,19 min. MS (ESI) *m/z* 464 $[M+H]^+$.

Etapa 3.

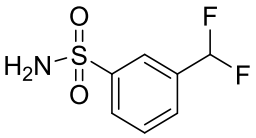


A una solución de N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-3-pirazol-1-il-bencenosulfonamida (700 mg, 1,51 mmol) en DCM (5,0 mL) se le agregó TFA (5,0 mL). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 mL). La solución de DCM se lavó con agua (50 mL×2), $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL), y salmuera. La solución de DCM se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante FCC (PE/EA = 1/1) para producir el compuesto objetivo, 3-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (230 mg, 68 %) como un sólido amarillo pálido.

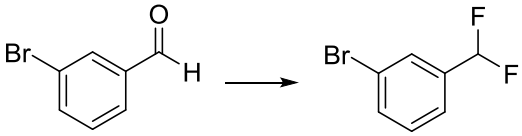
LCMS: Tiempo de retención de LC: 1,59 min. MS (ESI) *m/z* 224 $[M+H]^+$.

Intermedio R-8

3-(Difluorometil)bencenosulfonamida



Etapa 1.



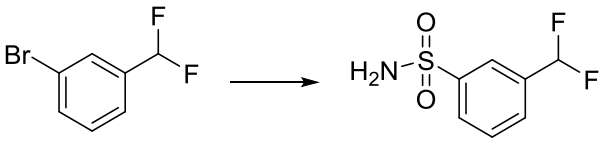
A una solución de 3-bromobenzaldehído (2,0 g, 10,8 mmol) en DCM (60 mL) se le agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (2,86 mL, 21,6 mmol) en un baño de hielo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de inactivarse mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 mL). Después de la separación, la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El aceite residual se purificó mediante FCC (PE = 100 %) para producir el compuesto deseado, 1-bromo-3- (difluorometil)benceno (1,20 g, 54 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC: 1,36 min. MS (ESI) *m/z* 207 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H),

7,36 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,77 - 6,49 (t, J = 56,4 Hz; 56 Hz, 1H) ppm.

Etapa 2.



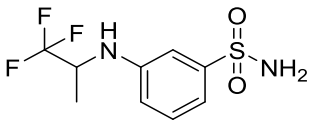
A una solución de 1-bromo-3- (difluorometil)benceno (1,2 g, 5,80 mmol) en THF seco (12,0 mL) se le agregó n-BuLi (2,5 M en THF, 2,96 mL) por goteo a -78 °C. Después de agitarse durante 1 h, se vertió dióxido de azufre (líquido) en el matraz. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. El solvente se retiró a presión reducida, y el residuo se diluyó con DCM (12,0 mL). A esta solución se le agregó NCS (1,16 g, 8,7 mmol). Luego de 30 min, se agregó NH_4OH concentrado (12,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (80 mL). La solución de acetato de etilo se lavó con agua (100 mL × 2), salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante FCC (DCM/MeOH = 20/1) para producir el compuesto deseado, 3-(difluorometil)bencenosulfonamida (780 mg, 65 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 0,81 min. No se observó MS (ESI) m/z.

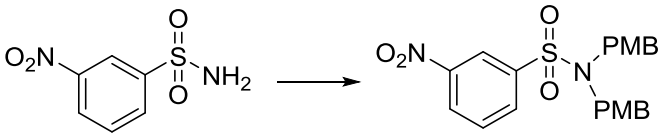
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 - 7,76 (m, 4H), 7,54 (s, 2H), 7,33-7,06 (t, J = 55,6 Hz; 55,2 Hz, 1H) ppm.

Intermedio R-9

3-((1,1,1-Trifluoropropan-2-il)amino)bencenosulfonamida



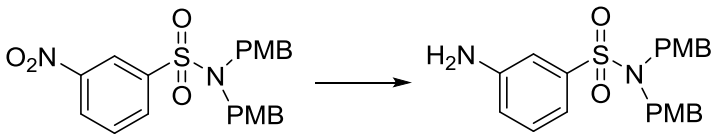
Etapa 1.



A una solución de 3-nitrobencenosulfonamida (5,05 g, 25,0 mmol) en 2-butanona (100 mL) se le agregó PMBCl (11,75 g, 75,0 mmol), NaI (375 mg, 2,50 mmol), y K_2CO_3 (10,35 g, 75,0 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 85 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (150 mL). La solución de DCM se lavó con agua (200 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado N,N-bis(4-metoxibencil)-3-nitrobencenosulfonamida (9,2 g, 83,17 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,22 min. MS (ESI) *m/z* 465 $[M+Na]^+$.

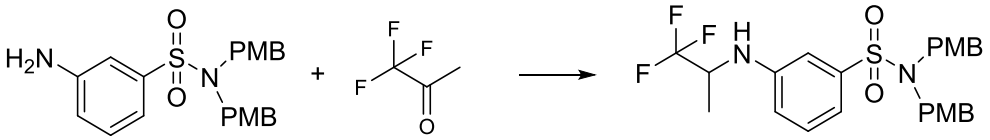
Etapa 2.



A una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-3-nitrobencenosulfonamida (9,20 g, 20,8 mmol) en metanol (60 mL) y agua (12 mL) se le agregó polvo de hierro (11,6 g, 207,9 mmol) y NH_4Cl (11,10 g, 207,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL), se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se lavó con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, y luego, se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad al vacío, y el producto bruto se purificó mediante columna de fase inversa para proporcionar 3-amino-N,N-bis(4-metoxibencil)bencenosulfonamida (4,26 g, 49,7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,10 min. MS (ESI) *m/z* 413 $[M+H]^+$.

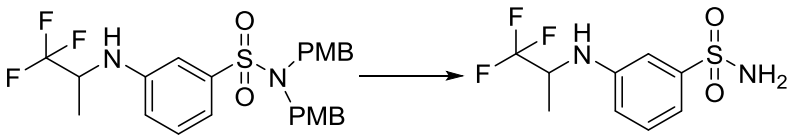
Etapa 3.



A una suspensión de 3-amino-N,N-bis(4-metoxibencil)bencenosulfonamida (824 mg, 2,0 mmol) y $NaBH_3CN$ (264 mg, 5,0 mmol) en CH_2Cl_2 (15mL) en baño de hielo se le agregó TFA puro (2,22 mL, 30,0 mmol) por goteo a una velocidad tal que la temperatura interna fue inferior a 5 °C. Luego, se agregó 1,1,1-trifluoropropan-2-ona (560 mg, 5,0 mmol) durante 5 min en atmósfera de argón. Después de agitarse durante la noche, la mezcla se vertió lentamente en $NaHCO_3$ saturado (60 mL) a 0 °C. Luego, la mezcla se naturalizó mediante la adición en partes de $NaHCO_3$ sólido. La mezcla se agitó durante 30 min, y el sólido precipitado se filtró. Las dos fases del filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL × 3). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar N,N-bis(4-metoxibencil)-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)bencenosulfonamida (755 mg) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,17 min. MS (ESI) *m/z* 509 $[M+H]^+$.

Etapa 4.



A una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-bencenosulfonamida (755 mg, 1,48 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una alícuota verificada mediante

análisis de LCMS indicó que se completó la reacción. La reacción se concentró hasta sequedad mediante soplado con nitrógeno, y luego, se vertió en agua (60 mL). Luego, la parte acuosa se extrajo con DCM (60 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para proporcionar el compuesto deseado 3-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)bencenosulfonamida (170 mg, 42,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

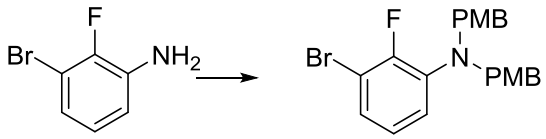
LCMS: Tiempo de retención de LC 1,83 min. MS (ESI) *m/z* 269 $[M+H]^+$.

Intermedio R-10

3-[bis[(4-Metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-bencenosulfonamida



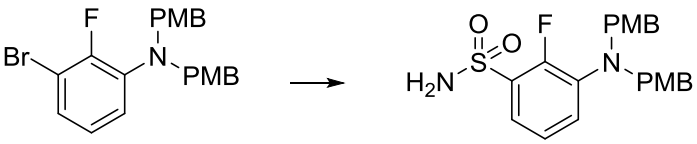
Etapa 1.



A una solución de 3-bromo-2-fluoro-anilina (2,5 g, 13,2 mmol) en DMF (25 mL) se le agregó NaH (1,32 g, 32,9 mmol) a 0 °C en el baño de hielo. Después, la mezcla se agitó durante 30 min, se agregó 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (4,28 mL, 31,6 mol) por goteo. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a ta durante la noche. La reacción se vertió cuidadosamente en 100 mL de hielo. Las dos capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 10/1) para proporcionar el compuesto del título, 3-bromo-2-fluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]anilina (5,86 g, 98 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,45 min. MS (ESI) *m/z* 432 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



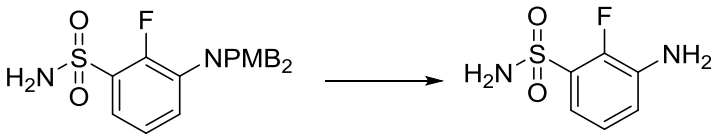
A una solución de 3-bromo-2-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)anilina (2,0 g, 4,65 mmol) en THF seco (12,0 mL) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 2,23 mL) por goteo a -78 °C. Después de agitarse durante 1 h, se vertió dióxido de azufre (líquido) en el matraz. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. El solvente se retiró a presión reducida, y el

residuo se diluyó con DCM (20,0 mL). A la solución de DCM se le agregó NCS (931 mg, 6,97 mmol). Después de 30 min, se agregó NH_4OH conc. (20,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se retiró mediante soplado con nitrógeno. El residuo se disolvió en DCM (100 mL). La solución de DCM se lavó con agua (100 mL × 2), salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto bruto se purificó mediante FCC (DCM/MeOH = 10/1) para producir el compuesto deseado, 3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-bencenosulfonamida (1,20 g, 60 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC: 1,72 min. MS (ESI) *m/z* 431 $[M+H]^+$.

Intermedio R-11

3-Amino-2-fluorobencenosulfonamida

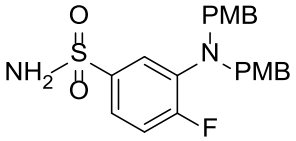


A una solución del **Intermedio R-10** (2,5 g, 5,81 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (10,0 mL). La solución de reacción se agitó a 75 °C durante 2 h. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL × 2) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante SGC (PE: EA = 1: 1) para proporcionar el compuesto del título (860 mg, 77,9 %) como un sólido amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,390, MS (ESI): *m/z* 191,1 $[M+H]^+$.

Intermedio R-12

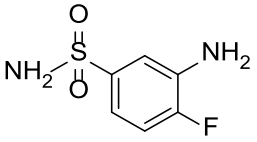
3-(bis(4-Metoxibencil)amino)-4-fluorobencenosulfonamida



El **Intermedio R-12** se preparó de la misma manera que el **Intermedio R-10.**

Intermedio R-13

3-Amino-4-fluorobencenosulfonamida

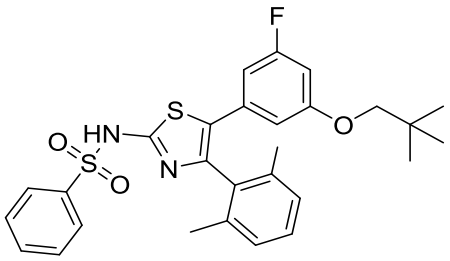


El **Intermedio R-13** se preparó de la misma manera que el **Intermedio R-11.**

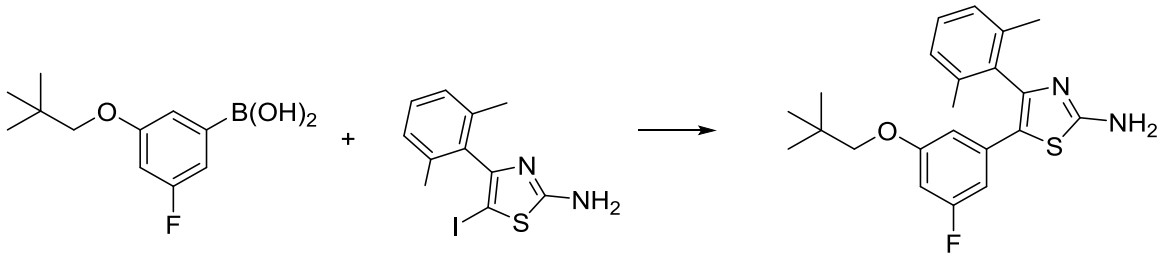
Preparación de ejemplos

Ejemplo 1.

N-(4-(2,6-Dimetilfenil)-5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



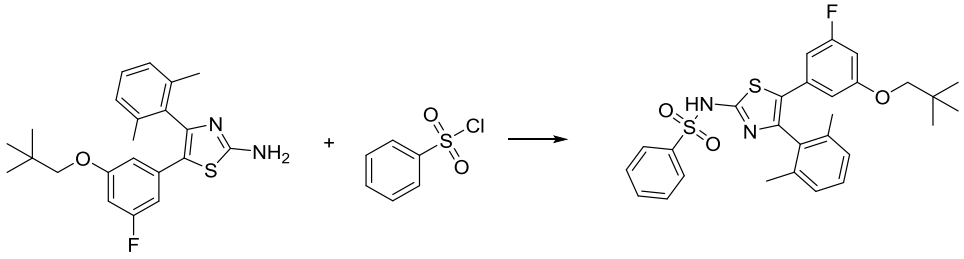
Etapa 1.



A una solución agitada del **Intermedio D-6** (800 mg, 2,42 mmol) en tolueno/etanol/H_2O (30/15/7,5 mL) se le agregó el **Intermedio B-2b** (602 mg, 2,67 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (280 mg, 0,24 mmol) y Na_2CO_3 (770 mg, 7,27mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 1/1) para producir el compuesto del título (510 mg, 55 %) como un aceite marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,27 min. MS (ESI) *m/z* 385 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



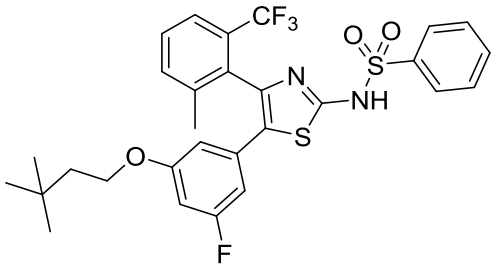
A una solución de 4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-amina (510 mg, 1,3 mmol) en piridina (8 mL) se le agregó cloruro de bencenosulfonilo (1,17 g, 6,63 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a ta durante 16 h. Después de eso, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (8 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (184 mg, 26,5 %) como un sólido amarillo.

Tiempo de retención de LC 2,42 min. MS (ESI) m/z 525 $[M+H]^+$.

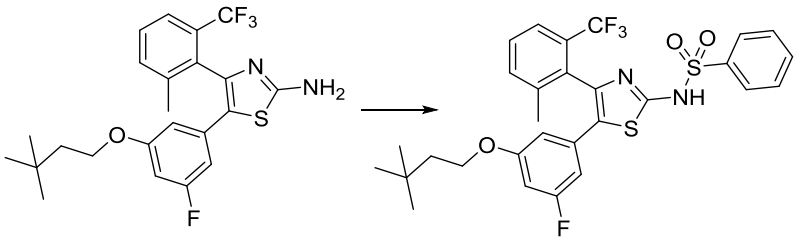
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,98-8,11 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 6,45-6,49 (m, 1H) 6,37-3,38 (m, 1H), 6,25-6,38 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,13 (s, 6H), 0,96 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 2.

N-(5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



Etapa 1.



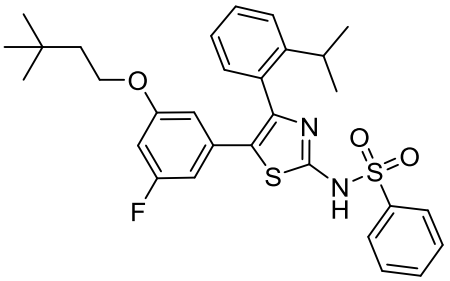
A una solución de 5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-[2-metil-6-(trifluorometil) fenil]tiazol-2-amina (**Intermedio C-8**) (130 mg, 0,287 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó cloruro de bencenosulfonilo (75,8 mg, 0,431 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con salmuera (30 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con EA (30 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron. El producto bruto se trató con K_2CO_3 (690 mg, 5 mmol) en MeOH. La solución resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (62,5 mg, 36,7 %).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,424 min. MS (ESI) m/z 593 $[M+H]^+$.

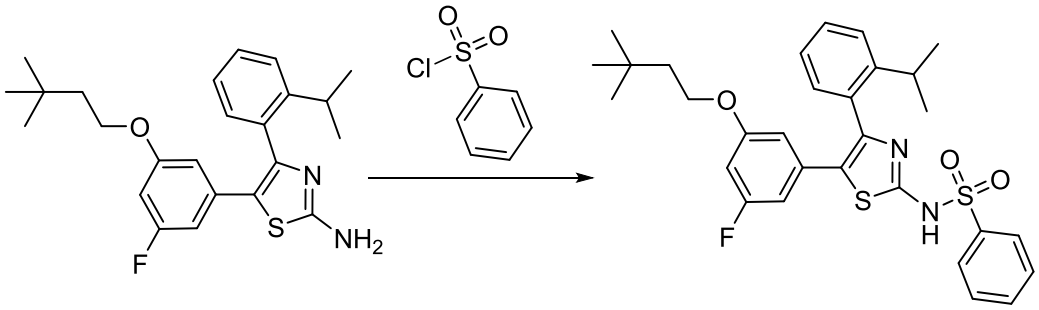
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,80 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,67-7,48 (m, 6H), 6,48 (d, *J* =10,4 Hz, 1H), 6,31 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 3

N-(5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-l)bencenosulfonamida



Etapa 1.



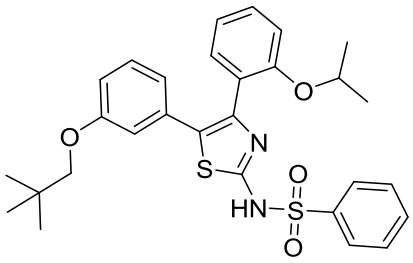
A una solución del **Intermedio C-7** (220,0 mg, 0,53 mmol) en piridina (5,0 mL) se le agregó DMAP (65,1 mg, 0,53 mmol), seguido por cloruro de bencenosulfonilo (283,0 mg, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La solución se inactivó con H_2O (30 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera acuosa (30 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (40,6 mg, 13,8 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,51 min. MS (ESI) m/z 554 $[M+H]^+$.

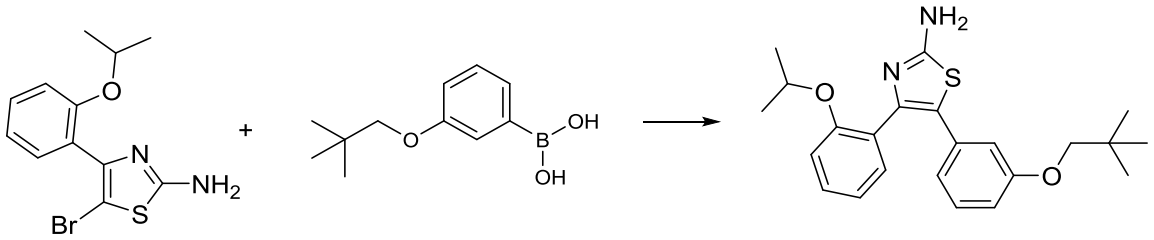
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,04-7,97 (m, 2H), 7,61-7,38 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,49-6,36 (m, 2H), 6,33-6,31 (s, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,85-2,78 (m, 1H), 1,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,10-1,02 (m, 6H), 0,91 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 4.

N-(4-(2-Isopropoxifenil)-5-(3-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



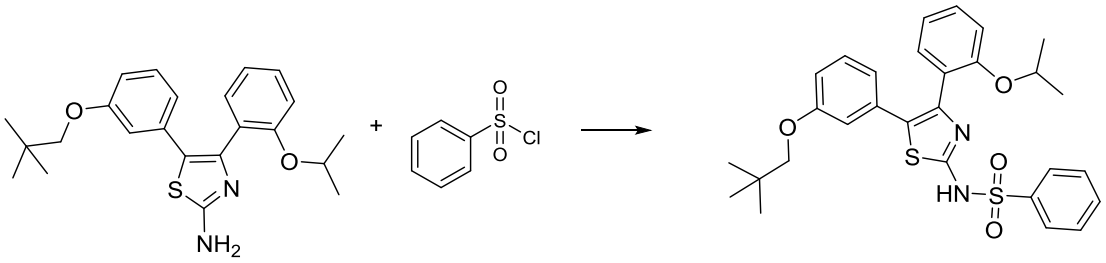
Etapa 1.



A una solución del **Intermedio B-8** (500 mg, 1,60 mmol) en tolueno/etanol/H_2O (3,5 mL, v/v/v = 4/2/1) se le agregó ácido (3-(neopentiloxi)fenil)borónico (400 mg, 1,92 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (185 mg, 0,16 mmol), Na_2CO_3 (510 mg, 4,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C en atmósfera de argón durante 16 h. La reacción se enfrió hasta ta, luego, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 3/1) para producir el compuesto del título (580 mg, 91,6 %) como un aceite marrón rojizo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,97 min. MS (ESI) *m/z* 397 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



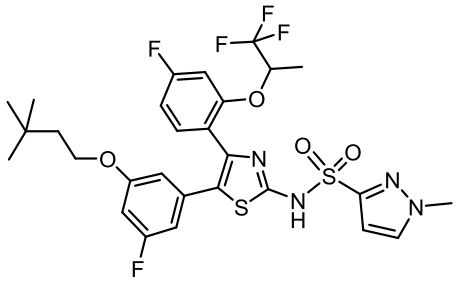
A una solución de 4-(2-isopropoxifenil)-5-(3-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) en piridina anhidra (3 mL) se le agregó cloruro de bencenosulfonilo (88,5 mg, 0,5 mmol) después de purgarse mediante atmósfera de argón , y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con agua (80 mL). La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 mL). La capa orgánica se lavó con agua (80 mL) nuevamente y salmuera (80 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 2/1) para proporcionar el compuesto del título (66,8 mg, 49,4 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,33 min. MS (ESI) *m/z* 537 $[M+H]^+$.

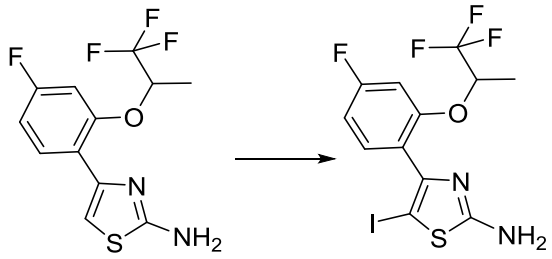
^{1}H NMR (400 MHz, , cloroformo-*d*)) δ 8,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,54–7,45 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,13 (dd, *J* = 16,1, 7,9 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84–6,73 (m, 4H), 4,62 (dt, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 1,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,99 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 5

N-(5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida



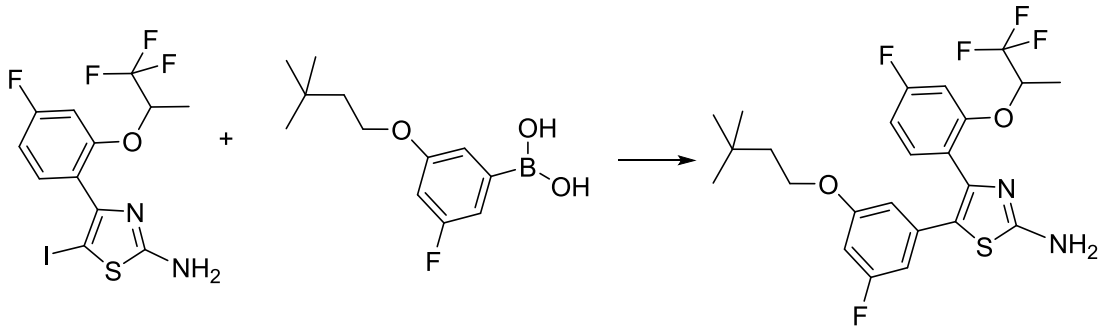
Etapa 1.



A una solución de 4-(4-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-amina (1,4 g, 4,6 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (1,00 g, 4,6 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, se agregó agua (70 mL) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se filtró para proporcionar 4-(4-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-5-yodotiazol-2-amina (1,50 g, 76 % de rendimiento) como un sólido marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,95 min. MS (ESI) *m/z* 433 $[M+H]^+$.

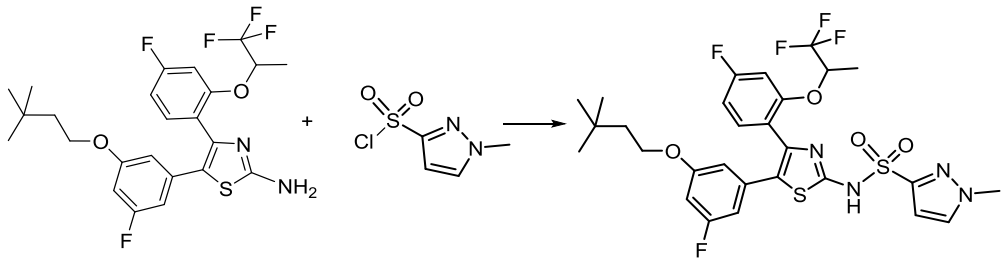
Etapa 2.



A una solución agitada de 4-(4-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-5-yodotiazol-2-amina (1,40 g, 3,2 mmol) en tolueno/EtOH/H_2O (80 mL/40 mL/20 mL) se le agregó ácido [3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]borónico (**Intermedio D-1**) (1,56 g, 6,50 mmol) y Na_2CO_3 (858 mg, 8,1 mmol) mientras se purgaba con Ar a ta durante 1 min. A este sistema se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (374 mg, 0,32 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C con agitación durante 3 h. Luego, la reacción se enfrió hasta ta y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante combi-flash (EA in PE=0-30 %) para proporcionar el compuesto del título (1,30 g, 64 % de rendimiento) como un sólido marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,21 min. MS (ESI) *m/z* 501 $[M+H]^+$.

Etapa 3.



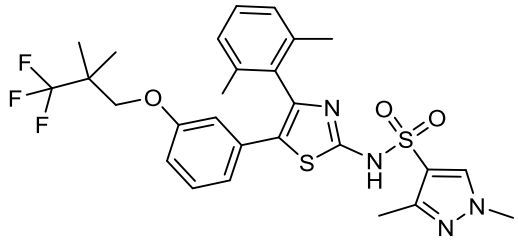
A una solución de 5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)tiazol-2-amina (300 mg, 0,6 mmol) en piridina (3 mL) se le agregó cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo (325 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C en horno microondas durante 2 h. Luego, la reacción se inactivó con agua (50 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con EA (50 mL x 2). La solución de EA se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN-H_2O/TFA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título (115 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,22 min, *m/z* 645 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): 7,70 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,13 (dd, J=2,4, 6,8 Hz, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,71 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,53-6,50 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,06-5,00 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87-3,76 (m, 2H), 1,62 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,26 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 6

N-(4-(2,6-Dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida



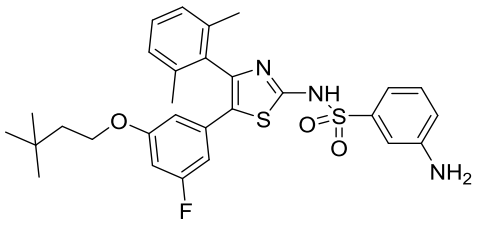
El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el **Ejemplo 5**, etapa 3, mediante el acoplamiento del **Intermedio C-5** con cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,21 min. MS (ESI) *m/z* 579 $[M+H]^+$.

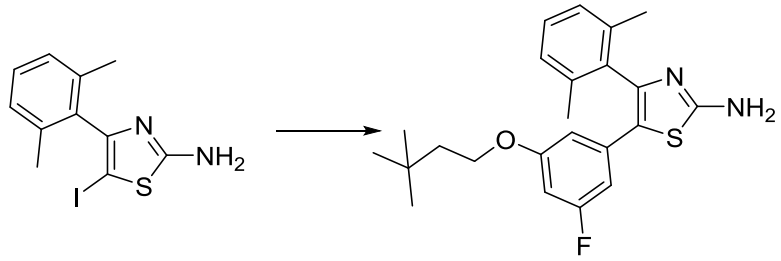
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,13 (s, 1H), 7,84 (s, 1H),7,33-7,29 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 3H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,73-6,71 (m,1H), 8,50 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,21 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 7

3-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



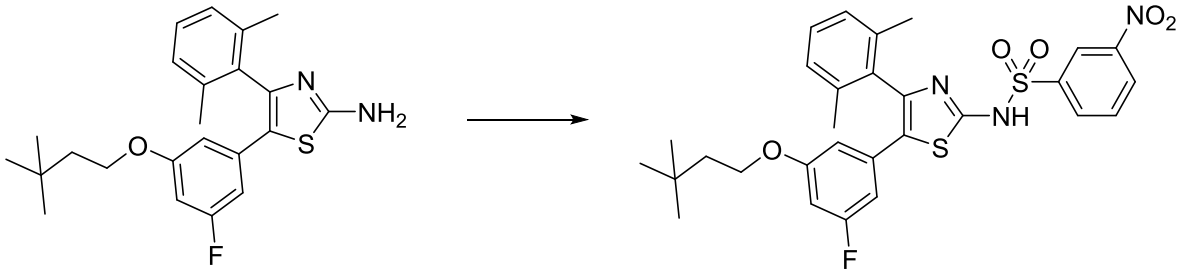
Etapa 1.



A una solución de 4-(2,6-dimetilfenil)-5-yodo-tiazol-2-amina (**Intermedio B-2b**) (1,00 g, 3,03 mmol), en tolueno (30 mL), etanol (15 mL) y agua (8 mL) se le agregó ácido [3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]borónico (**Intermedio D-1**) (873 mg, 3,63 mmol), carbonato de sodio (963 mg, 9,09 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (350 mg, cat.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 12 h en atmósfera de Ar. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con salmuera. Los productos orgánicos se secaron en sulfato de sodio anhidro, se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante combi-flash (PE/EA=3/1) para proporcionar el compuesto del título (1,30 g, 86 %) como un aceite marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,15 min. MS (ESI) *m/z* 399 $[M+H]^+$.

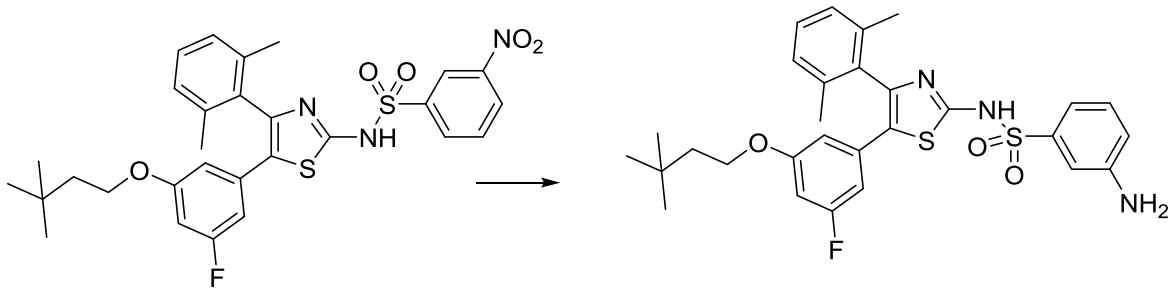
Etapa 2.



A una solución de 5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (1,0 g, 2,51 mmol) en piridina (10,0 mL) se le agregó cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (1,67 g, 7,53 mmol). La reacción se calentó a 130 °C en un horno microondas durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (80 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 2). Después de la separación de las dos capas, la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para producir el compuesto del título (780 mg, 53 %) como un aceite marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,35 min. MS (ESI) *m/z* 584 $[M+H]^+$.

Etapa 3.



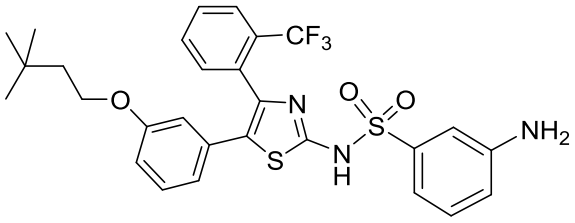
A una solución de N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-l]-3-nitro-bencenosulfonamida (780 mg, 1,34 mmol) en MeOH (9,0 mL) y H_2O (2,0 mL) se le agregó Zn (3,47 g, 53,5 mmol) y NH_4Cl (2,89 g, 53,5 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se diluyó en agua (100 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 74 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,27 min. MS (ESI) *m/z* 554 $[M+H]^+$.

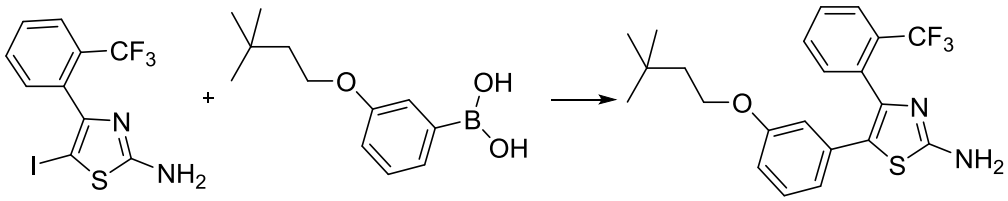
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 7,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34–7,29 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,84 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,47 (dt, *J* = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 6,40–6,30 (m, 2H), 3,68 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,62 (s, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 8

3-Amino-N-[5-[3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2- (trifluorometil)fenil]tiazol-2-il]bencenosulfonamida



Etapa 1.

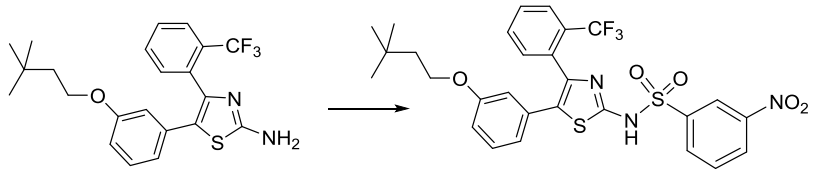


Una mezcla de 5-yodo-4-[2- (trifluorometil)fenil]tiazol-2-amina (**Intermedio B-9**) (700 mg, 1,89 mmol), [ácido 3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]borónico (**Intermedio D-2**) (546 mg, 2,46 mmol), Na_2CO_3 (601 mg, 5,67 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (235 mg, cat.) en tolueno (20 mL), etanol (10 mL) y agua (5 mL) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 12 h en atmósfera de argón. La

mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante combi-flash (PE/EA = 2/1) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 88 %) como un sólido marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,09 min. MS (ESI) *m/z* 421 $[M+H]^+$.

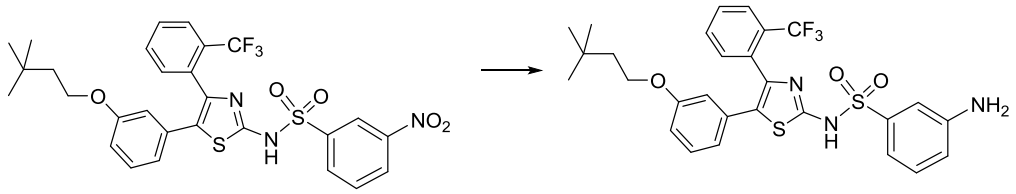
Etapa 2.



A una solución de 5-[3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2- (trifluorometil)fenil]tiazol-2-amina (750 mg, 1,78 mmol) en piridina (10,0 mL) se le agregó cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (1,19 g, 5,35 mmol). La reacción se calentó a 130 °C en un horno microondas durante 3 h. Después de la remoción del solvente mediante soplado con nitrógeno, el residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los productos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para producir el compuesto deseado, N-[5-[3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2- (trifluorometil)fenil]tiazol-2-l]-3-nitro-bencenosulfonamida (570 mg, 53 %) como un sólido marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,28 min. MS (ESI) *m/z* 606 $[M+H]^+$.

Etapa 3.



La mezcla de N-[5-[3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-[2- (trifluorometil)fenil]tiazol-2-il]-3-nitro-bencenosulfonamida (400 mg, 0,66 mmol), Zn en polvo (1,72 g, 26,4 mmol), NH_4Cl (1,43 g, 26,4 mmol) en MeOH (9,0 mL) y H_2O (3,0 mL) se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en agua (80 mL). La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 92 %) como un sólido amarillo.

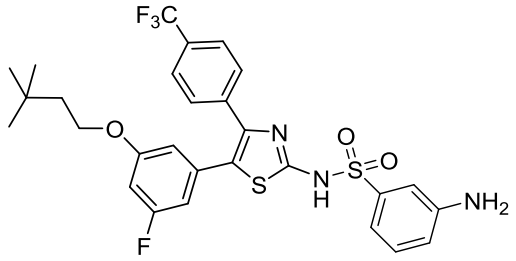
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,18 min. MS (ESI) *m/z* 576 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,74 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,31 (s, 5H), 7,10 (dd, *J* = 25,1, 17,1 Hz, 2H), 6,68 (dd, *J* = 34,2, 7,3 Hz, 3H), 6,47 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 1,61 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,28 (s, 1H), 0,94 (s, 9H) ppm.

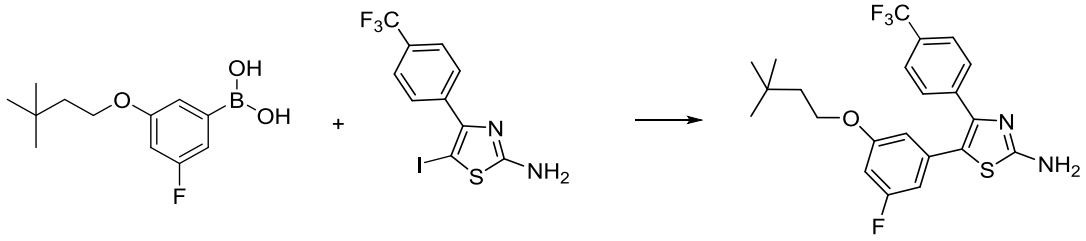
Ejemplo 9

3-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-

il)bencenosulfonamida



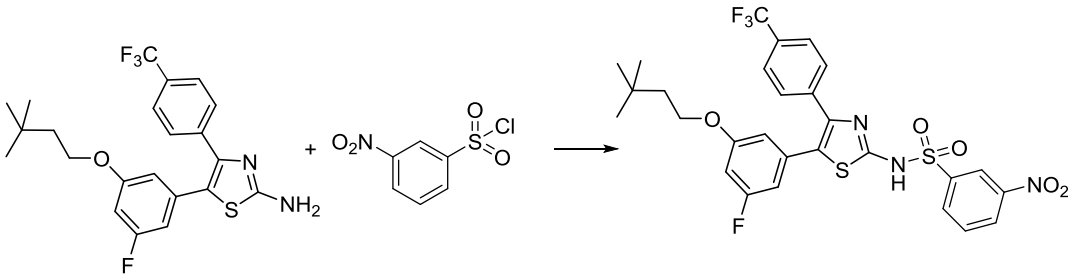
Etapa 1.



A una solución de 5-yodo-4-[4- (trifluorometil)fenil]tiazol-2-amina (1,67 g, 4,51 mmol), **Intermedio D-1** (3,06 g, 13,5 mmol), Na_2CO_3 (1,43 g, 13,5 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (300 mg) en tolueno/EtOH/H_2O (4/2/1) (7 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta y, luego, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con SGC (PE: EA = 5: 1) para producir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para producir 5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina (239 mg, 12,1 % de rendimiento) como un sólido marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,26 min. MS (ESI) *m/z* 439 $[M+H]^+$.

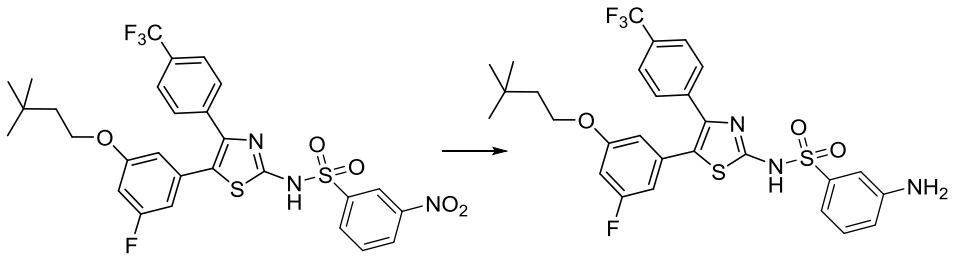
Etapa 2.



A una solución de 5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina (90 mg, 0,21 mmol) en piridina (2 mL) se le agregó cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (136 mg, 0,62 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a 55 °C durante 5 h. La reacción se enfrió hasta ta. El solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para producir N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (110 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,33 min. No se observó MS (ESI) *m/z*.

Etapa 3.



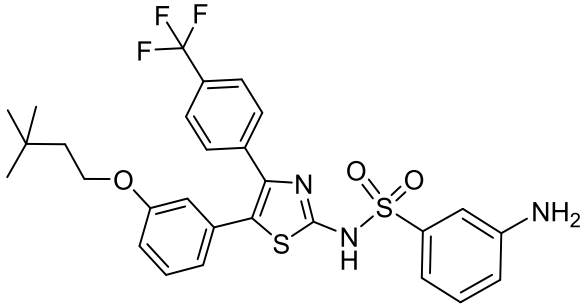
A una solución de N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (110 mg, 0,176 mmol) en metanol (10 mL) se le agregó Pd/C. El matraz de reacción se montó a un aparato de hidrogenación. La reacción se agitó en hidrógeno durante 12 h a ta. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida (44 mg, 42 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,24 min. MS (ESI) *m/z* 594 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,48–7,37 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,63 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 10.

3-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



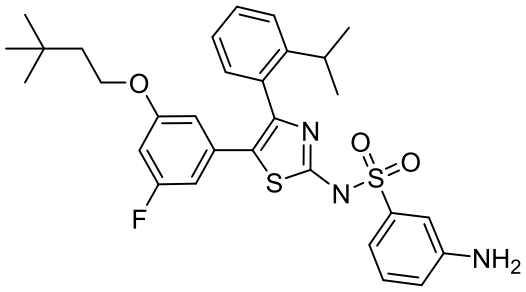
El compuesto del título se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 8** descrito anteriormente.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,27 min. MS (ESI) *m/z* 576 $[M+H]^+$.

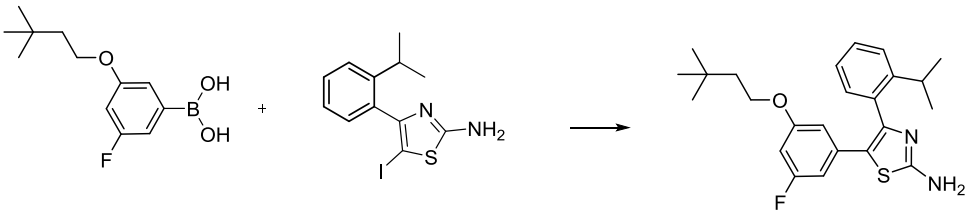
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,50 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 11

3-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



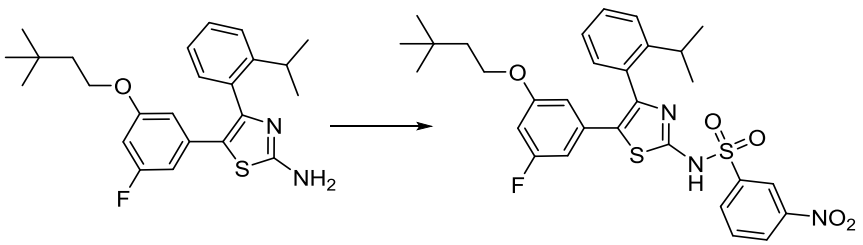
Etapa 1.



Una solución del **Intermedio D-1** (512 mg, 2,13 mmol), Na_2CO_3 (106 mg, 4,87 mmol) y el **Intermedio B-1** (555 mg, 1,61 mmol) se suspendió en tolueno (40 mL), EtOH (20 mL) y agua (10 mL). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 5 min, luego,s e cargó con $Pd(Ph_3P)_4$ (188 mg, 0,163 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h y, luego, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 5/1) para proporcionar 5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina (500 mg, 75,3 %) como un sólido amarillo.

LCMS: MS (ESI) *m/z* 413 $[M+H]^+$.

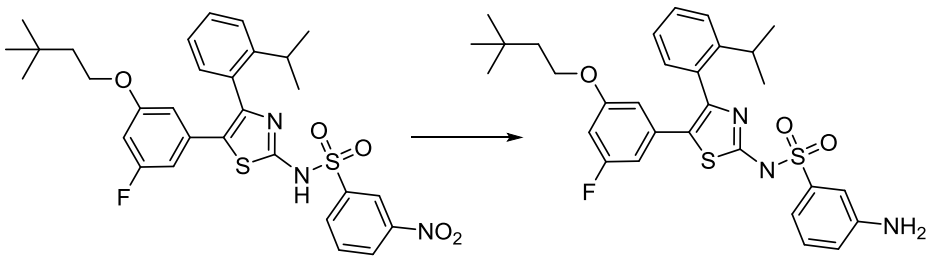
Etapa 2.



A una solución de 5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-amina (300 mg, 0,727 mmol) en piridina (2,0 mL) se le agregó cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (580 mg, 2,62 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C en un reactor de microondas durante 2 h. La solución se inactivó con H_2O (50 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para obtener N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (400 mg; 91,9 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,16 min. MS (ESI) *m/z* 598 $[M+H]^+$.

Etapa 3.

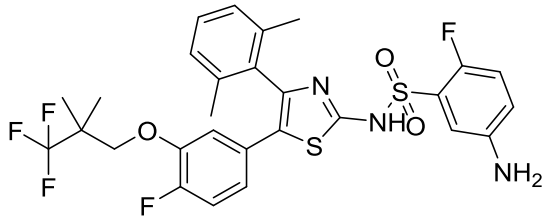


A una solución de N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 0,67 mmol) en MeOH (30 mL) y H_2O (0,3 mL) se le agregó NH_4Cl (800 mg, 9,1 mmol) y Fe (1,22 g, 21,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL × 2). Los extractos se lavaron con agua (40 mL × 2), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=10/1) para producir el compuesto del título (295 mg, 77,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

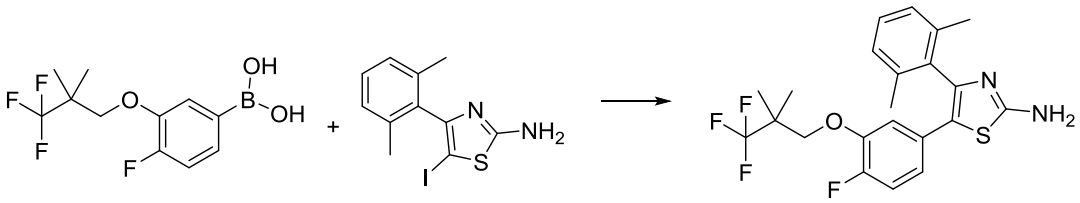
LCMS: MS (ESI) *m/z* 568 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12.

5-Amino-N-(4-(2,6-dimetilfenil)-5-(4-fluoro-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)tiazol-2-il)-2-fluorobencenosulfonamida



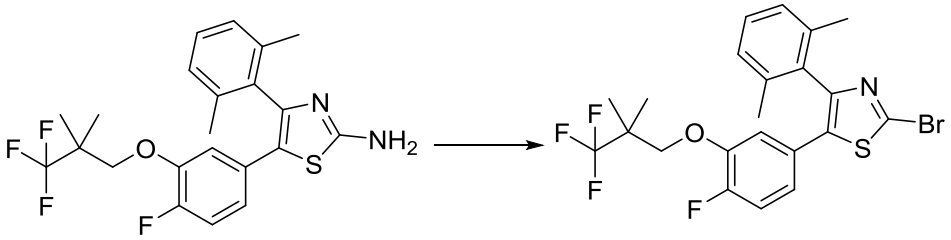
Etapa 1.



A una solución del **Intermedio B-2b** (632 mg, 1,91 mmol) en tolueno/etanol/H_2O (52,5 mL, v/v/v = 4/2/1) se le agregó el **Intermedio D-8** (643 mg, 2,30 mmol), Pd $(Ph_3P)_4$ (221 mg, 0,19 mmol) y Na_2CO_3 (608,6 mg, 5,74 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C en atmósfera de argón durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta y, luego, se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). Los extractos de acetato de etilo se combinaron y se secaron en sulfato de sodio anhidro, y luego, se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (270 mg, 46,0 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,13 min. MS (ESI) *m/z* 439 $[M+H]^+$.

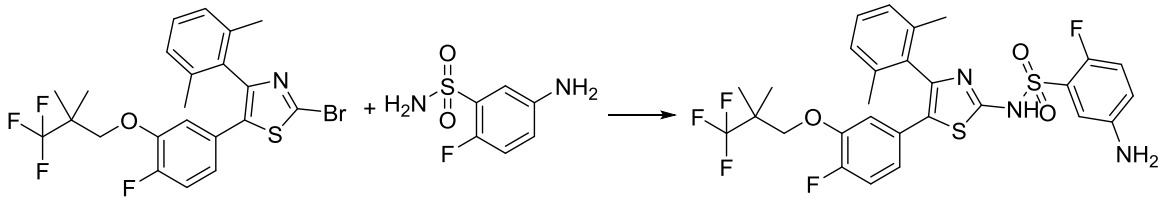
Etapa 2.



A una solución de 4-(2,6-dimetilfenil)-5-(4-fluoro-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)tiazol-2-amina (270 mg, 0,62mmol) en MeCN anhidro (5,0 mL) se le agregó $CuBr_2$ (82,4 mg, 0,37 mmol) y nitrito de terc-butilo (63,4 mg, 0,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 15 min. Una alícuota se verificó mediante análisis de LCMS, que indicó que se completó la reacción. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 20/1) para proporcionar 2-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)-5-(4-fluoro-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)tiazol (210 mg, 67,9 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,25 min. MS (ESI) *m/z* 504 $[M+H]^+$.

Etapa 3.



A una solución de 2-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)-5-(4-fluoro-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)tiazol (105 mg, 0,21 mmol) en DMF anhidro (2,0 mL) se le agregó 5-amino-2-fluorobencenosulfonamida (59,6 mg, 0,31 mmol)), CuI (4,0 mg, 0,021 mmol), K_2CO_3 (86,5 mg, 0,63 mL) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (9,3 mg, 0,11 mmol) en nitrógeno en una guantera. La reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó a la misma temperatura durante la noche. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (20 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera (20 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado (61,8 mg, 48,3 %) como un sólido blanco.

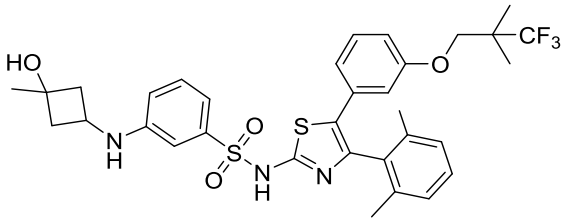
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,22 min. MS (ESI) *m/z* 612 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,95 (t, *J* =

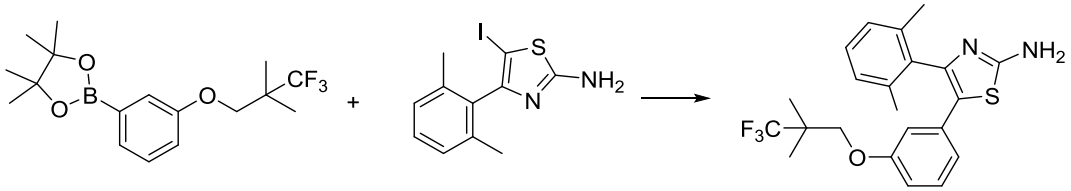
9,0 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,21 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 13.

N-(4-(2,6-Dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)tiazol-2-il)-3-((3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)bencenosulfonamida



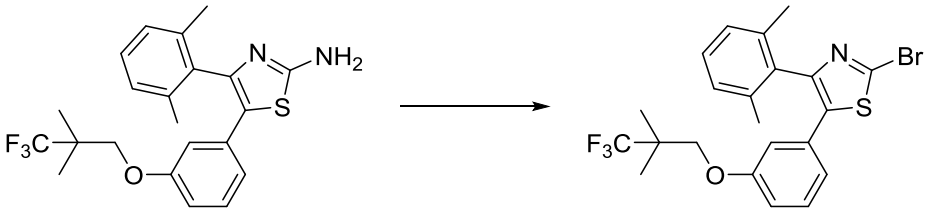
Etapa 1.



A una solución agitada de 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (600 mg, 1,74 mmol) en tolueno : etanol : H_2O = 4:2:1 (8 mL, 4 mL, 2 mL) se le agregó el **Intermedio B-2b** (574 mg, 1,74 mmol), Na_2CO_3 (554 mg, 5,23 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (101 mg, 0,087 mmol). La reacción se calentó a 90 °C con agitar durante la noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se dividió entre EA (20 mL) y H_2O (5mL). La parte acuosa se extrajo con EA (20 mL × 3). La solución orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10 %) para proporcionar el producto deseado 4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)fenil]tiazol-2-amina (400 mg, 54,6 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,93 min. MS (ESI) *m/z* 423 $[M+H]^+$.

Etapa 2.

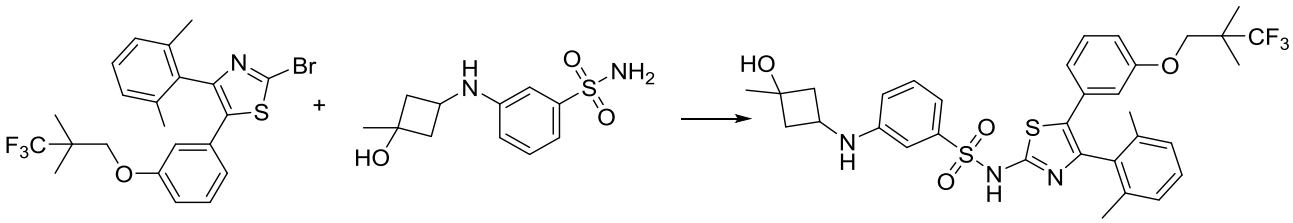


A una mezcla de f 4-(2,6-dimetilfenil)-5-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)fenil]tiazol-2-amina (400 mg, 0,951mmol) en CH_3CN (8 mL) se le agregó $CuBr_2$ (149 mg, 0,666 mmol), nitrito de terc-butilo (98 mg, 0,951 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de Ar. Luego, la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 15 min. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante SGC (PE/EA = 20/1) para proporcionar 2-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-

dimetilpropoxi)fenil)tiazol como un sólido amarillo (300 mg, 65,1 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,32 min. MS (ESI) *m/z* 485 $[M+H]^+$.

Etapa 3.



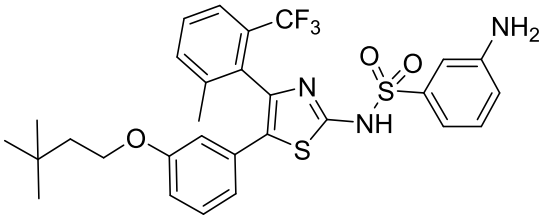
A una solución agitada de 2-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)tiazol (120 mg, 0,248 mol) en DMF (2 mL) se le agregó 3-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)amino]bencenosulfonamida (63,5 mg, 0,248 mmol), CuI (4,71 mg, cat.), K_2CO_3 (103 mg, 0,743 mmol), y *N,N'*-dimetil-1, 2-etanodiamina (53,7 mg, cat.) en nitrógeno en una guantera. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante la noche. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). La parte orgánica se lavó con salmuera (40 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (53,7 mg, 32,9 %).

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,67 min. MS (ESI) *m/z* 661 $[M+H]^+$.

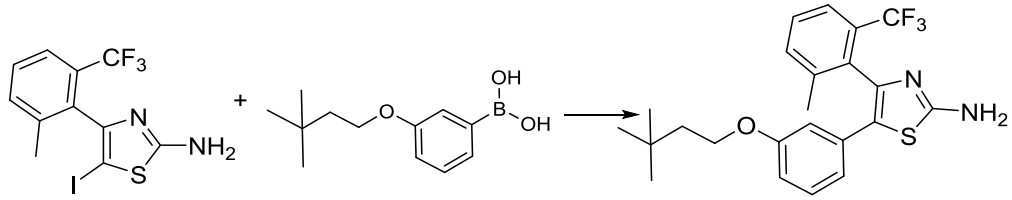
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,33-7,30 (m, 2H), 7,15-7,14 (d, 1H), 6,80-6,79 (d, 1H), 6,77-6,69 (m, 3H), 6,80-6,77 (m, 1H),6,73-6,70 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,14 (s, 6H),1,96-1,80 (m, 4H), 1,45-1,40 (m, 3H), 1,21 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 14

3-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



Etapa 1.

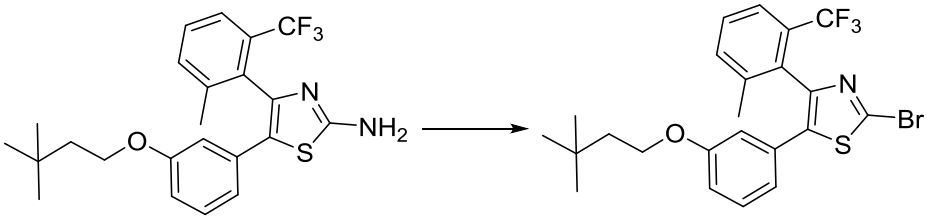


A una solución del **Intermedio B-4** (1,00 g, 2,60 mmol) en tolueno/etanol/H_2O (70 mL, v/v/v = 4/2/1) se le agregó el **Intermedio D-2** (697 mg, 3,13 mmol), Pd $(Ph_3P)_4$ (301 mg, 0,26 mmol), Na_2CO_3 (828 mg, 7,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C en atmósfera de argón

durante 16 h. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se colocó agua (150 mL) y salmuera (200 mL). La parte acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (150 mL × 3). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa para proporcionar 5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)ienil)tiazol-2-amina (230 mg, 20,3 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,32 min. MS (ESI) *m/z* 435 $[M+H]^+$.

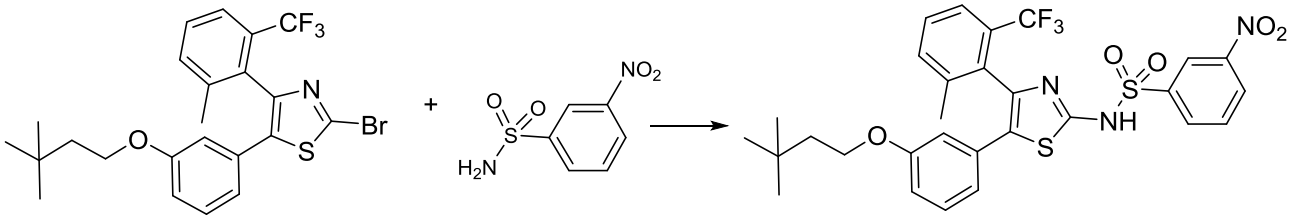
Etapa 2.



A una solución de 5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina (230 mg, 0,53 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) se le agregó $CuBr_2$ (71 mg, 0,32 mmol) y nitrito de terc-butilo (54,5 mg, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 15 min. Una alícuota verificada mediante análisis de LCMS indicó que se completó la reacción. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 20/1) para proporcionar 2-bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol (150 mg, 56,8 %) como un aceite amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,36 min. MS (ESI) *m/z* 498 $[M+H]^+$.

Etapa 3.

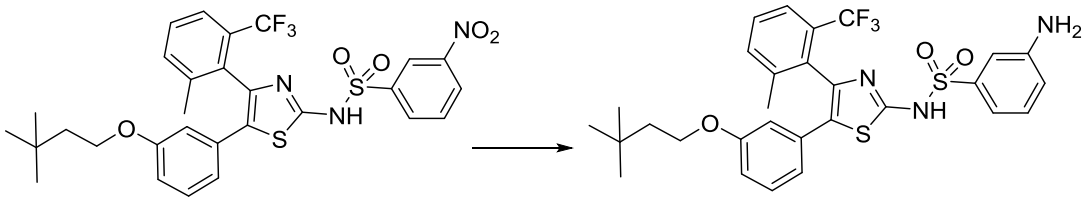


A una solución de 2-bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol (150 mg, 0,30 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó 3-nitrobencenosulfonamida (91,3 mg, 0,45mmol), CuI (5,7 mg, 0,03 mmol), K_2CO_3 (124,2 mg, 0,9 mmol), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (13,3 mg, 0,15 mmol) en nitrógeno en una guantera. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante la noche. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (100 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (80 mL ×

3). La solución orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (100 mg, 80,5 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,39 min. MS (ESI) *m/z* 620 $[M+H]^+$.

Etapa 4.



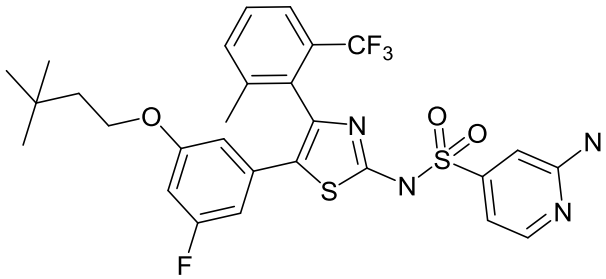
A una solución de N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (100 mg, 0,16 mmol) en metanol (10 mL) y agua (3 mL) se le agregó hierro en polvo (1,80 g, 3,23 mmol) y NH_4Cl (1,73 g, 3,23 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo con agitación durante 30 min. Luego, la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (80 mL), se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad al vacío, y el producto bruto se purificó mediante columna de fase inversa y TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (18,9 mg, 19,9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,32 min. MS (ESI) *m/z* 590 $[M+H]^+$.

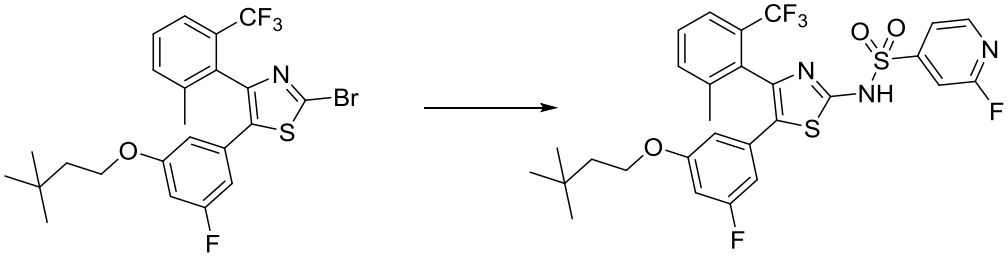
^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,34–7,27 (m, 2H), 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 25,4, 6,8 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,74–3,60 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 15

2-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)piridina-4-sulfonamida



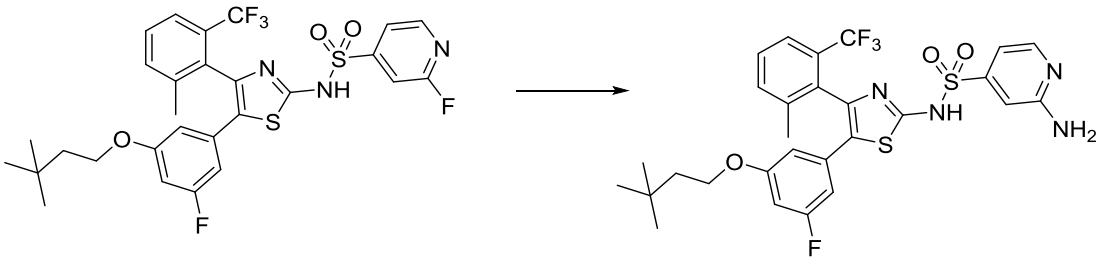
Etapa 1.



A una solución de 2-bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol (obtenido mediante el mismo protocolo que la síntesis del **Ejemplo 14**, etapa 1 y 2) (115 mg, 0,22 mmol) en NMP (1 mL) se le agregó 2-fluoropiridina-4-sulfonamida, CuI (4,24 mg, cat.), (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (6,32 mg, cat.), y Na_2CO_3 (70,8 mg, 0,66 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 5 h en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con salmuera (20 mL) después de enfriarse hasta ta. Luego, la solución acuosa resultante se extrajo con EA (20 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, y luego, se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-2-fluoropiridina-4-sulfonamida (60 mg, 44 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,41 min. MS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



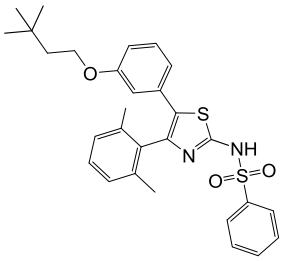
A una solución de N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-2-fluoropiridina-4-sulfonamida (60 mg) en NMP (2 mL) se le agregó $NH_3 \cdot H_2O$ (20 mL). La reacción se agitó a 130 °C durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-metil-6-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)piridina-4-sulfonamida (21,8 mg, 36,5 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,4 min. MS (ESI) m/z 609 $[M+H]^+$.

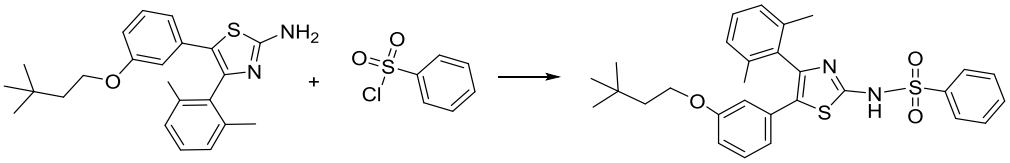
^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,32 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 16

N-(5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



Etapa 1.



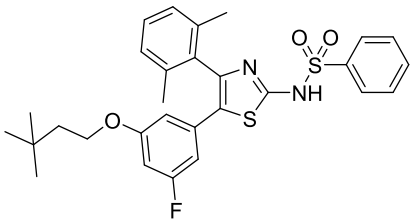
A una solución de 5-[3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4- (2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (0,200 g, 0,526 mmol) (**Intermedio C-6b**) en piridina (5,0 mL) se le agregó cloruro de bencenosulfonilo (0,278 g, 1,58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (10 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para producir el compuesto del título (0,11 g, 61,3 %).

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,36 min. MS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$.

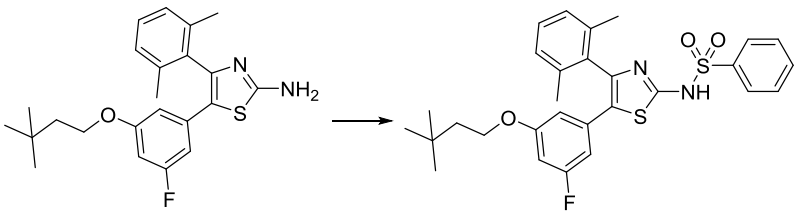
^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,00–7,94 (m, 2H), 7,59–7,45 (m, 3H), 7,30–7,26 (m, 1H), 7,15–7,09 (m, 3H), 6,76–6,66 (m, 2H), 6,47 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 17

N-(5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



Etapa 1.



La mezcla de 5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (**Intermedio C-6a**) (300 mg, 0,75 mmol) en piridina (3,0 mL) se le agregó cloruro de bencenosulfonilo (0,192

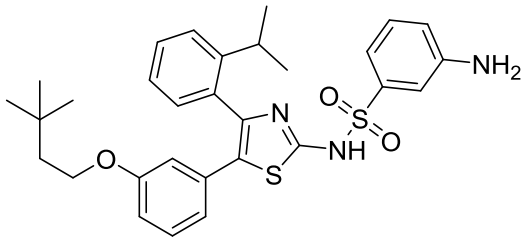
mL, 1,51 mmol). La reacción se agitó a 130 °C en un horno microondas durante 3 h. La reacción se enfrió hasta ta y, luego, se diluyó con salmuera (20 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 2). Las partes orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título, N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]bencenosulfonamida (206 mg, 51 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,76 min. MS (ESI) *m/z* 539 $[M+H]^+$.

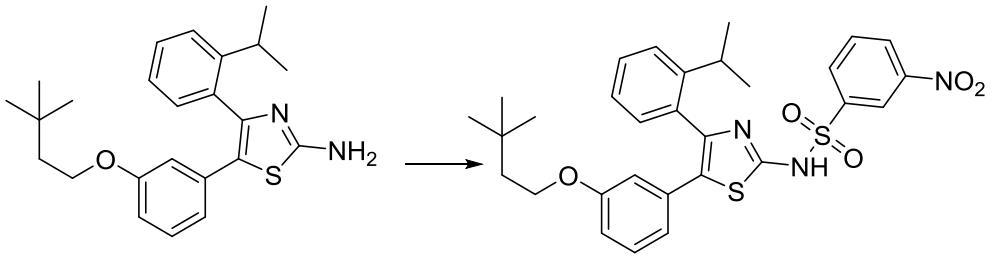
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,73 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,52 (dt, *J* = 32,1, 7,3 Hz, 3H), 7,35–7,04 (m, 3H), 6,55–6,21 (m, 3H), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,61 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 18

3-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



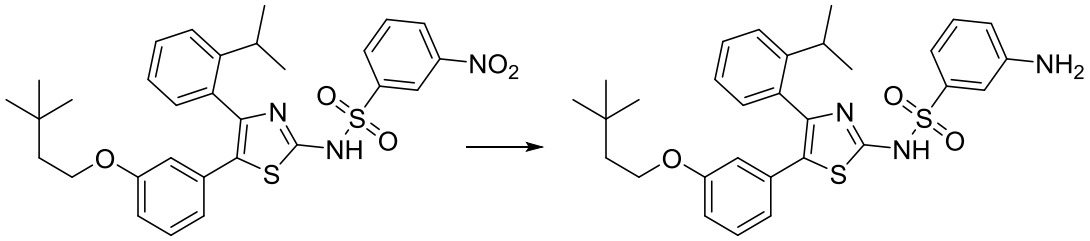
Etapa 1.



A una solución del **Intermedio C-1** (300 mg, 0,76 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (336 mg, 1,52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con salmuera (50 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con EA (50 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 mL×2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante SGC (PE/EA = 3/1) para obtener N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (350 mg, 79,4 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,545 min. MS (ESI) m/z 580 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



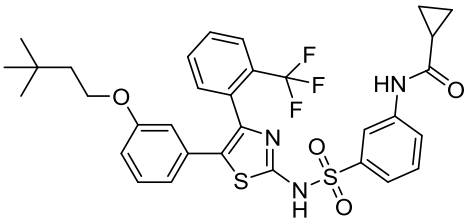
A una solución de N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (350 mg, 0,604 mmol) en MeOH/H_2O (20 mL/20 mL) se le agregó NH_4Cl (640 mg, 1,21 mmol) y Fe en polvo (664 mg, 1,21 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 1 h. Luego, el solvente se evaporó. Al residuo se le agregó EA (50 mL) y se filtró. El filtrado se concentró, y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O: 80/20) para obtener 3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida (320 mg, 96,4 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,393 min. MS (ESI) m/z 550 $[M+H]^+$.

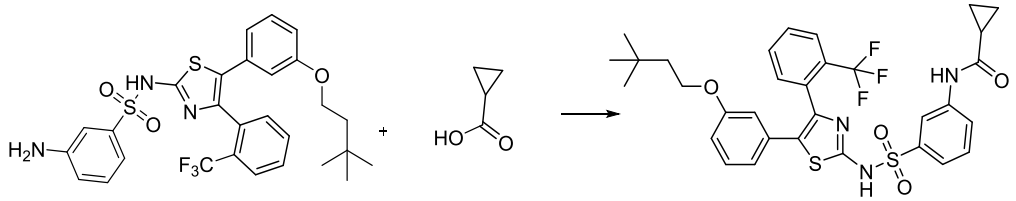
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,50-7,35 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 3H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,77-6,72 (m, 2H), 6,51-6,50 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,88-2,85 (m, 1H), 1,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,93 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 19

N-(3-(N-(5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)sulfamoil)fenil)ciclopropanocarboxamida



Etapa 1.



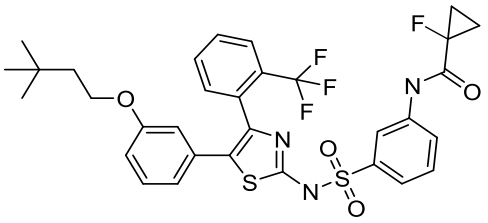
A una solución del **Ejemplo 8** (80 mg, 0,139 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le agregó HATU (110 mg, 0,289 mmol), ácido ciclopropanocarboxílico (20 mg, 0,232 mmol) y TEA (85 mg, 0,842mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y, luego, se concentró. El producto bruto obtenido de ese modo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 90 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,24 min. MS (ESI) *m/z* 644 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,28 (s, 1H), 7,87 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,76 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,99-0,98 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,90-0,87 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 20

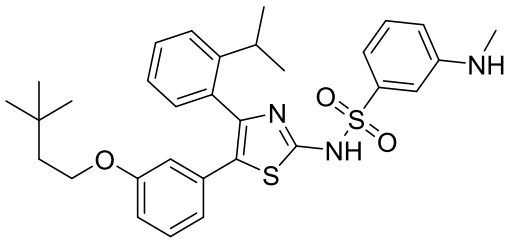
N-(3-(N-(5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)sulfamoil)fenil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida



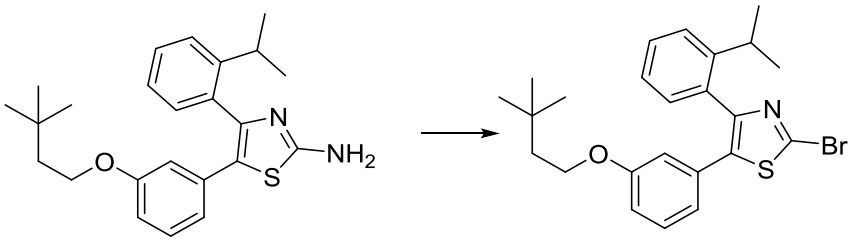
El **Ejemplo 20** se sintetizó esencialmente con los mismos protocolos que el **Ejemplo 19**.
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,26 min. MS (ESI) *m/z* 662 $[M+H]^+$.
^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,39 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 3H), 7,58 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,71 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 21

N-(5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-3-(metilamino)bencenosulfonamida



Etapa 1.

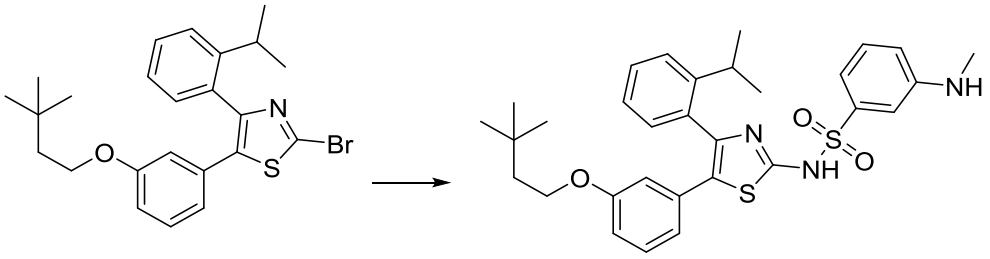


A una solución del **Intermedio C-1** (1,0 g, 2,53 mmol) en MeCN anhidro (20 mL) se le agregó $CuBr_2$ (339 mg, 1,52 mmol) y terc-butilnitrito (261 mg, 2,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó y se sometió a reflujo durante 15 min. Una alícuota se verificó mediante análisis de LCMS, que indicó que se completó la reacción. La reacción se inactivó

mediante la adición de agua (80 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 3/1) para proporcionar 2-bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol (1,0 g, 81,8 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,627 min. MS (ESI) m/z 458 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



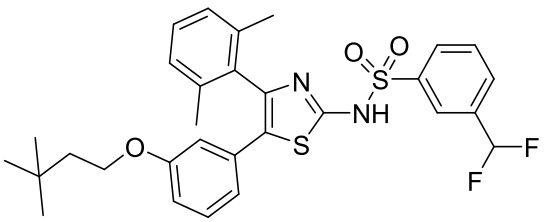
A una solución de 2-bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol (300 mg, 0,654 mmol) en NMP (8 mL) se le agregó 3- (metilamino)bencenosulfonamida (158 mg,0,849 mmol), Na_2CO_3 (208 mg, 19,6 mmol), (1R,2R)-N_1,N_2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (18,6 mg, 0,131 mmol) y CuI (12,4 mg, 0,0654 mmol) a ta en nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Luego, la reacción se enfrió hasta ta. A la mezcla se le agregó agua (20 mL). La parte acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (60 mL × 2). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-3-(metilamino)bencenosulfonamida (280 mg, 75,1 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,534 min. MS (ESI) m/z 564 $[M+H]^+$.

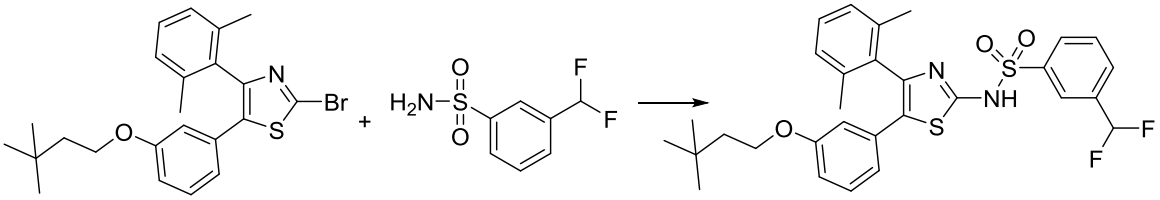
^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,49-7,41 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 5H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,72 (m, 3H), 6,51 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,87-2,85 (m, 1H), 1,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,94 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 22

3-(Difluorometil)-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



Etapa 1.



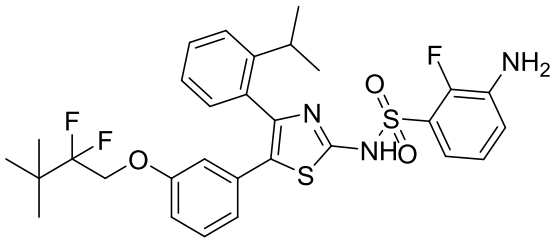
A una solución de 2-bromo-5-[3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4- (2,6-dimetilfenil)tiazol (**Intermedio G-1b**) (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (2,0 mL) se le agregó 3-(difluorometil)bencenosulfonamida (**Intermedio R-8**) (56 mg, 0,27 mmol), carbonato de potasio (78 mg, 0,56 mmol), yoduro cuproso (5 mg, cat.) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (4 mg, cat.) en una guantera. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta ta y, luego, se diluyó con acetato de etilo (80 mL). La parte orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL), agua (50 mL) y salmuera. La solución orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (49,4 mg, 39 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,43 min. MS (ESI) m/z 571 $[M+H]^+$.

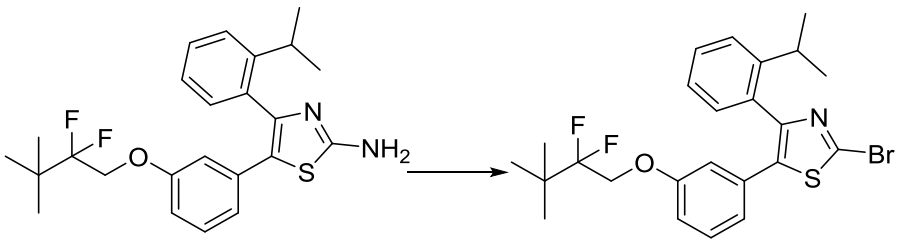
^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,06 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (t, *J*= 8 Hz; 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,29 (t, *J* = 8 Hz; 7,2 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 3H), 6,87-6,59 (m, 3H), 6,50 (m, 1H), 3,67-3,63 (t, *J* = 7,2 Hz; 7,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,64-1,60 (t, *J* = 7,6 Hz; 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 23

3-Amino-N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-2-fluorobencenosulfonamida



Etapa 1.

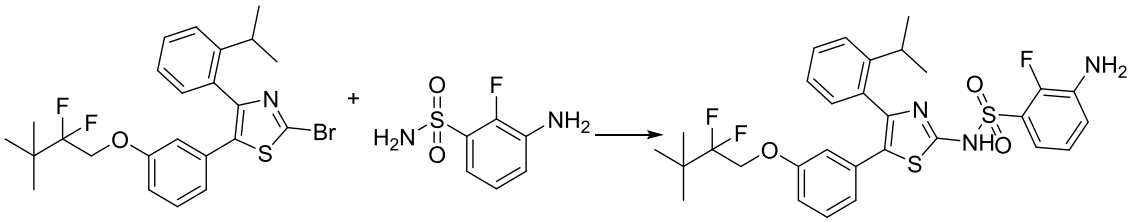


A una solución del **Intermedio C-3** (320 mg, 0,74 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) se le agregó $CuBr_2$ (84,7 mg, 0,45 mmol) y nitrito de terc-butilo (76,6 mg, 0,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 15 min. Una alícuota se verificó mediante análisis

de LCMS, que indicó que se completó la reacción. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (80 mL). La parte acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 20/1) para proporcionar el compuesto deseado, 2-bromo-5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol (250 mg, 68,0 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,32 min. MS (ESI) *m/z* 495 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



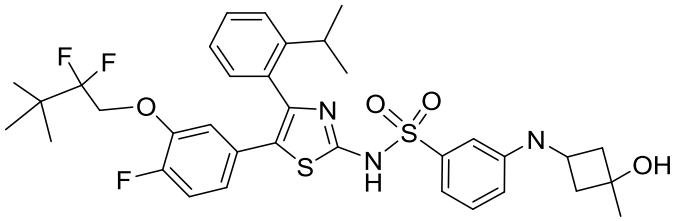
A una solución de 2-bromo-5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol (200 mg, 0,41 mmol) en DMF (8 mL) se le agregó 3-amino-2-fluorobencenosulfonamida (115,0 mg, 0,61 mmol), CuI (7,7 mg, 0,04 mmol), K_2CO_3 (167 mg, 1,21 mmol), y N, N'-dimetil-1,2-etanodiamina (17,9 mg, 0,21 mmol) en nitrógeno en una guantera. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante la noche. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (50 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Los extractos de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar el compuesto del título 3-amino-N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-l)-2-fluorobencenosulfonamida (54,9 mg, 22,5 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,32 min. MS (ESI) *m/z* 604 $[M+H]^+$.

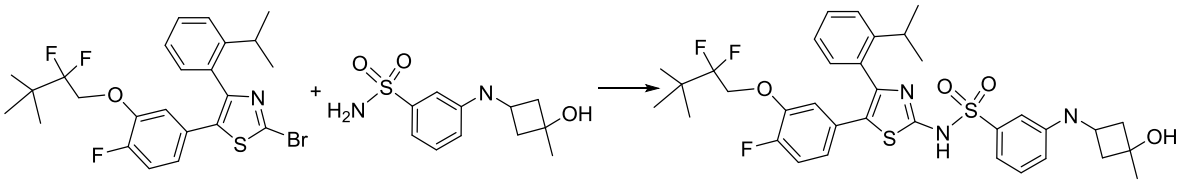
^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 19,6, 10,8 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 2,85 (dd, J = 13,6, 7,0 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 55,3 Hz, 15H) ppm.

Ejemplo 24

N-(5-(3-(2,2-Difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-3-((3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)bencenosulfonamida



Etapa 1.



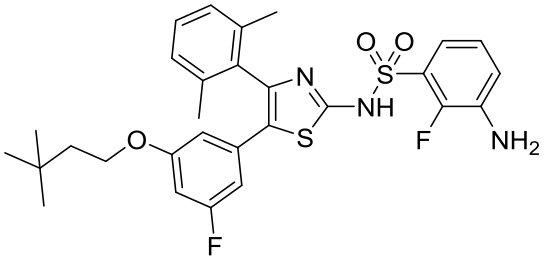
A una solución del **Intermedio G-3** (100 mg, 0,195 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó 3-[(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)amino]bencenosulfonamida (60 mg, 0,234 mmol), carbonato de potasio (81 mg, 0,585 mmol), yoduro cuproso (4 mg, 0,0195 mmol) y *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiamina (5 mg, 0,0585 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (60 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante PLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (72,5 mg, 54 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,24 min. MS (ESI) *m/z* 688 $[M+H]^+$.

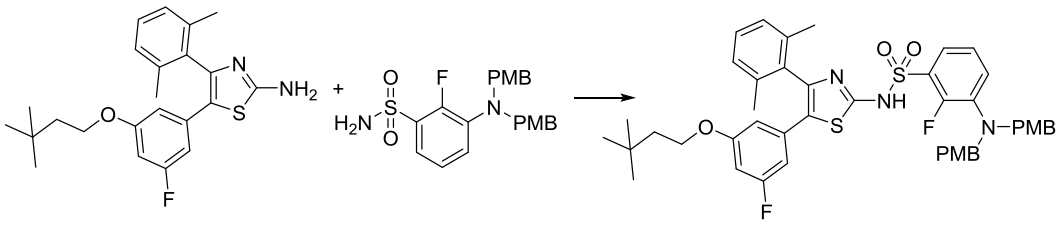
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,48-7,39 (m, 2 H), 7,30-7,21 (m, 4 H), 7,17 (s, 1 H), 6,99-6,94 (m, 1 H), 6,78-6,75 (m, 1 H), 6,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,57-6,54 (m, 1 H), 3,85 (t, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 3,56-3,50 (m, 1 H), 2,84-2,77 (s, 1 H), 2,63-2,58 (m, 2 H), 1,98-1,93 (m, 2 H), 1,37 (s, 3 H), 1,06 (s, 9 H), 1,03 (s, 6 H) ppm.

Ejemplo 25

3-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-2-fluorobencenosulfonamida



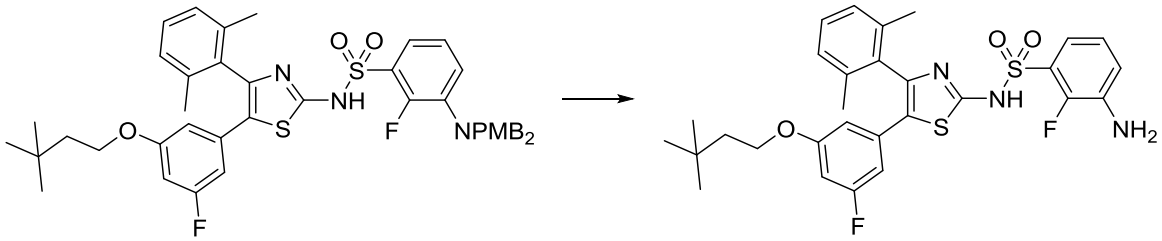
Etapa 1.



A una solución de 2-bromo-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol (**Intermedio G-1a**) (500 mg, 1,08 mmol) en NMP (10,0 mL) se le agregó 3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**Intermedio R-10)** (698 mg, 1,62 mmol), carbonato de potasio (374 mg, 2,7 mmol), yoduro cuproso (21 mg, cat.) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (19 mg, cat.) en una guantera. La mezcla resultante se calentó a 100 °C con agitación durante la noche La mezcla se enfrió hasta ta, luego, se diluyó con acetato de etilo (80 mL). La solución orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL), agua (50 mL) y salmuera. Luego, la solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (DCM/MeOH = 15/1) para producir el compuesto objetivo, 3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]-2-fluoro-bencenosulfonamida (400 mg, 46 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,67 min. MS (ESI) m/z 812 $[M+H]^+$

Etapa 2.



A una solución de 3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]-2-fluoro-bencenosulfonamida (50 mg, 0,06 mmol) en DCM (2,0 mL) se le agregó TFA (2,0 mL). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 mL). La parte acuosa resultante se extrajo con DCM (40 mL × 2). La fase orgánica se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto deseado, 3-amino-N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]-2-fluoro-bencenosulfonamida (96 mg, 34 %) como un sólido blanco.

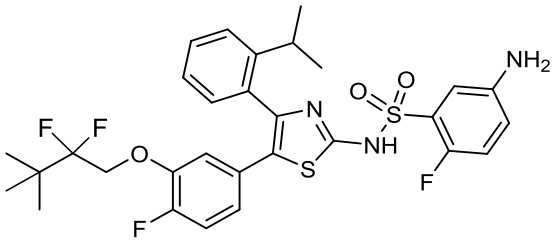
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,36 min. MS (ESI) m/z= 572 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,35–7,23 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,96 (dt, *J* = 14,5, 7,8 Hz, 2H), 6,51–6,27 (m, 3H), 3,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.

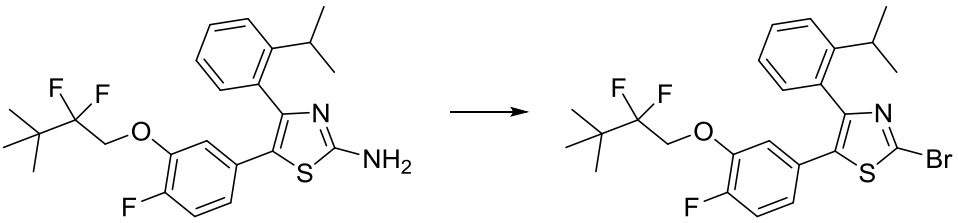
Ejemplo 26

5-Amino-N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil)-4-(2-isopropylfenil)tiazol-2-

il)-2-fluorobencenosulfonamida



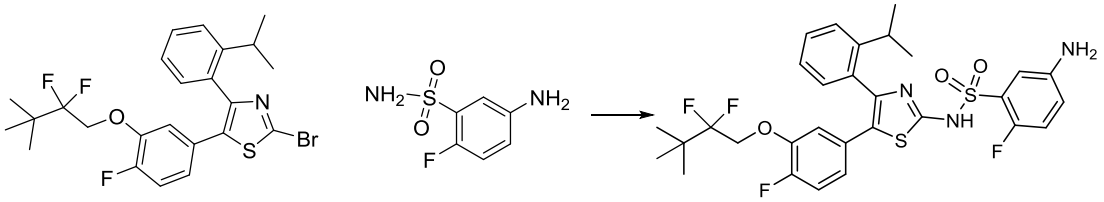
Etapa 1.



A la mezcla del **Intermedio C-2** (195 mg, 0,435 mmol) en acetonitrilo (9 mL) se le agregó bromuro cúprico (58 mg, 0,261 mmol) nitrito de *terc*-butilo (45 mg, 0,435 mmol) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto 2-bromo-5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol (171 mg, 77 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,27 min. MS (ESI) *m/z* 512 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



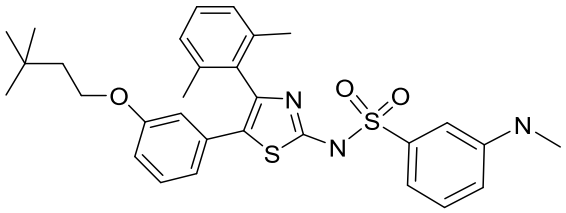
A una solución de 2-bromo-5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol (171 mg, 0,334 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se le agregó 5-amino-2-fluoro-bencenosulfonamida (76 mg, 0,4 mmol), carbonato de potasio (138 mg, 1,0 mmol), yoduro cuproso (6 mg, 0,0334 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (9 mg, 0,1 mmol). La solución resultante se agitó a 100 °C en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (30 mL). La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-amino-N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-4-fluorofenil)-4-(2-isopropylfenil)tiazol-2-il)-2-fluorobencenosulfonamida como un sólido blanco (123,2 mg, 59 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,25 min. MS (ESI) *m/z* 622 $[M+H]^+$.

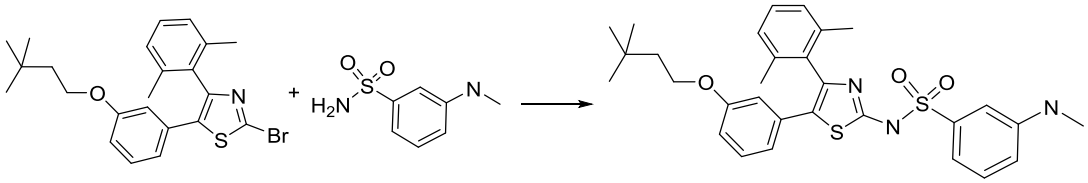
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,49-7,40 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2H), 6,58-6,56 (m, 1H), 1,07 (t, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H), 1,08 (m, 15H) ppm.

Ejemplo 27

N-(5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-(metilamino)bencenosulfonamida



Etapa 1.



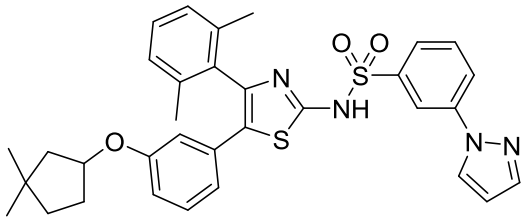
A una solución de 2-bromo-5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol (**Intermedio G-1a**) (300 mg, 0,68 mmol) en NMP (5 mL) se le agregó 3-(metilamino)bencenosulfonamida (126 mg, 0,68 mmol), K_2CO_3 (233 mg, 1,7 mmol), CuI (12,8 mg, 0,07 mmol), y N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (19,2 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 110 °C durante 11 h. Luego, la mezcla se vertió en agua (10 mL). La parte acuosa resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa para proporcionar N-[5-[3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4- (2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]-3-(metilamino)bencenosulfonamida (226 mg, 61 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,80 min. MS (ESI) m/z 550 $[M+H]^+$.

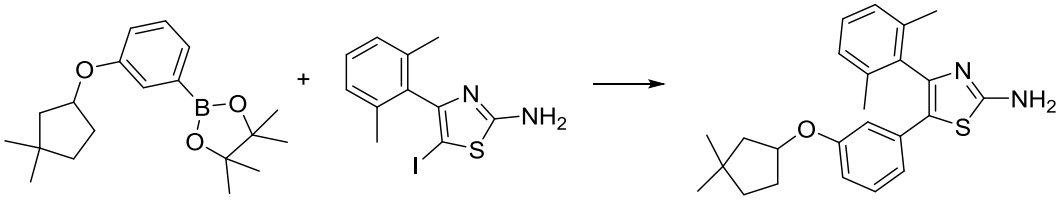
^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) *δ* 7,26 (s, 4 H), 7,12-7,08 (m, 2 H), 6,73-6,66 (m, 3 H), 6,45 (s, 1 H), 3,59 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 2,09 (s, 6 H), 1,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 0,92 (s, 9 H) ppm.

Ejemplo 28

N-(5-(3-((3,3-Dimetilciclopentil)oxi)fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida



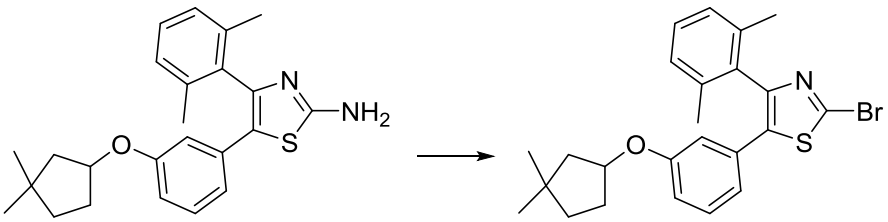
Etapa 1.



A una solución de 2-[3- (3,3-dimetilciclopentoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Intermedio D-11b**) (4,11 g, 13,0 mmol) en tolueno/EtOH/H_2O (4/2/1, 175 mL) se le agregó 4-(2,6-dimetilfenil)-5-yodo-tiazol-2-amina (**Intermedio B-2b)** (3,30 g, 10,0 mmol), carbonato de sodio (3,18 g, 30,0 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (809 mg, 0,70 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante la noche. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (80 mL). La solución orgánica se inactivó con salmuera (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (PE/EA = 3/1) para producir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua = 70 %) para obtener el compuesto deseado 5-[3- (3,3-dimetilciclopentoxi)fenil]-4- (2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amine (700 mg, 18 % de rendimiento) como un aceite marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,48 min. MS (ESI) m/z 393 $[M+H]^+$.

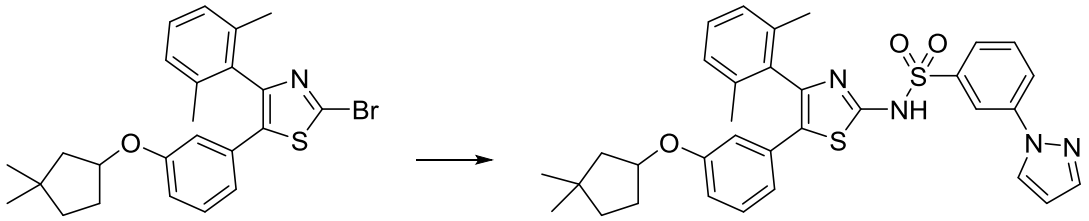
Etapa 2.



A una suspensión de 5-[3- (3,3-dimetilciclopentoxi)fenil]-4- (2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (320 mg, 0,82 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le agregó $CuBr_2$ (145 mg, 0,65 mmol) y nitrito de terc-butilo (84 mg, 0,82 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 15 min. La reacción se enfrió hasta ta y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE/EA = 20/1) para producir el compuesto deseado 2-bromo-5-[3- (3,3-dimetilciclopentoxi)fenil]-4- (2,6-dimetilfenil)tiazol (240 mg, 65 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,97 min. MS (ESI) *m/z* 456 $[M+H]^+$.

Etapa 3.

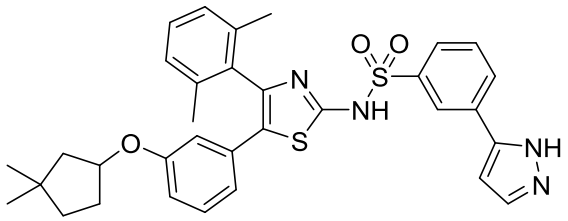


A una solución de 2-bromo-5-[3- (3,3-dimetilciclopentoxi)fenil]-4- (2,6-dimetilfenil)tiazol (120 mg, 0,26 mmol) en DMF (5,0 mL) se le agregó 3-pirazol-1-ilbencenosulfonamida (**Intermedio R-7**) (70 mg, 0,32 mmol), carbonato de potasio (109 mg, 0,79 mmol), yoduro cuproso (5 mg, 0,02 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (5 mg, 0,05 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante la noche antes de enfriarse hasta ta e inactivarse con agua (150 mL). La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto objetivo N-(5-(3-((3,3-dimetilciclopentil)oxi)fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (29,1 mg, 19 %) como un sólido blanco.

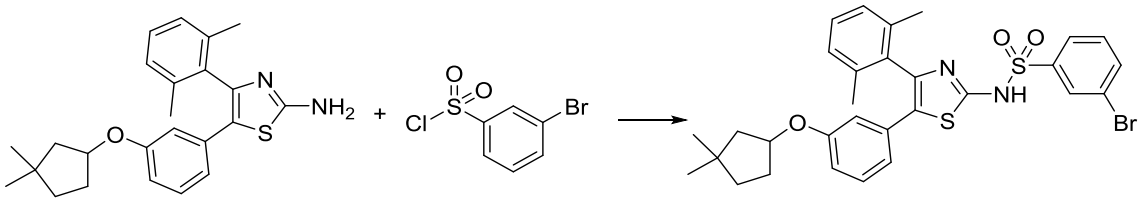
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02-7,89 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 3H), 6,75-6,69 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 3H), 1,47-1,34 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,98 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 29

N-(5-(3-((3,3-Dimetilciclopentil)oxi)fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-(1H-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



Etapa 1.



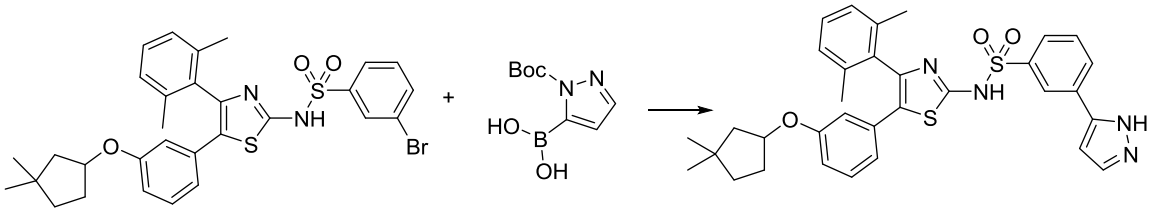
S una solución de 5-[3- (3,3-dimetilciclopentoxi)fenil]-4- (2,6-dimetilfenil)tiazol-2-amina (380 mg, 0,97 mmol) en piridina (4,0 mL) se le agregó cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (495 mg, 1,94 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró mediante soplado con nitrógeno. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), salmuera y, luego se secó en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración y la concentración, el residuo se

purificó mediante FCC (PE/EA = 3/1) para proporcionar el compuesto deseado, 3-bromo-N-(5-(3-((3,3-dimetilciclopentil)oxi)fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida (320 mg, 54 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,82 min. MS (ESI) m/z 611 $[M+H]^+$.

^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,10 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 2,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,74-1,54 (m, 3H), 1,48-1,35 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H) ppm.

Etapa 2.



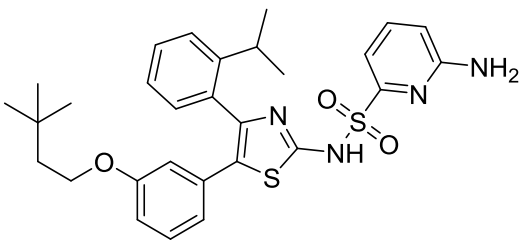
A una solución de 3-bromo-N-[5-[3-(3,3-dimetilciclopentoxi)fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]bencenosulfonamida (270 mg, 0,44 mmol) en tolueno/etanol/agua = 4/2/1 (total 17,5 ml) se le agregó ácido (2-terc-butoxicarbonilpirazol-3-il)borónico (112 mg, 0,53 mmol), carbonato de sodio (140 mg, 1,32 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (26 mg, cat.). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo y se agitó durante la noche. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se lavó con salmuera (50 mL × 2). Las partes orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto deseado, N-(5-(3-((3,3-dimetilciclopentil)oxi)fenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-3-(1H-pirazol-5-il)bencenosulfonamida (53,9 mg, 20 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,68 min. MS (ESI) m/z 599 $[M+H]^+$.

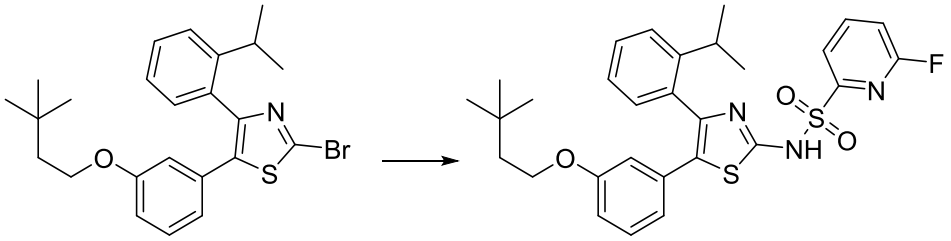
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,31 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 3H), 6,72 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,70 - 1,55 (m, 3H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 30

6-Amino-N-(5-(3-(3,3-Dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)piridina-2-sulfonamida



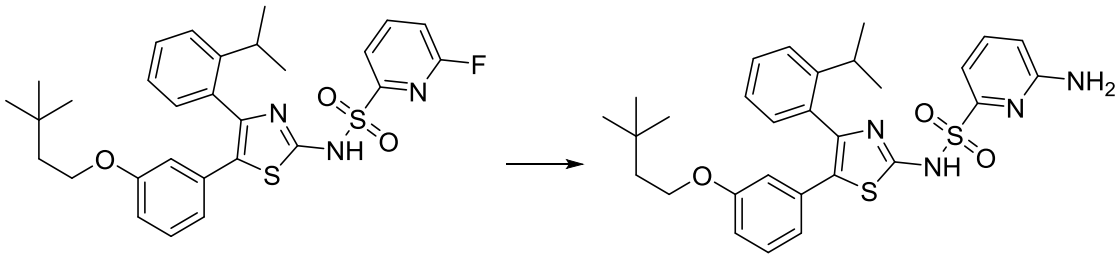
Etapa 1.



A una solución de 2-bromo-5-[3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4- (2-isopropilfenil)tiazol (**Intermedio G-2b**) (300 mg,0,654 mmol) en NMP (6 mL) se le agregó 6-fluoropiridina-2-sulfonamida (158 mg, 0,897 mmol), carbonato de sodio (208 mg, 1,96 mmol), CuI (12,4 mg,0,0654 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (18,6 mg, 0,131 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se diluyó con agua (20 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-[5-[3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il]-6-fluoro-piridina-2-sulfonamida (250 mg, 66,9 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,495 min. MS (ESI) m/z 554 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



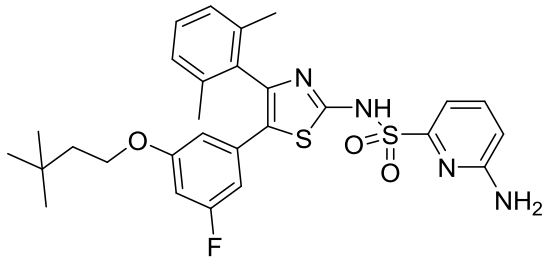
A una solución de N-[5-[3- (3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il]-6-fluoro-piridina-2-sulfonamida (300 mg, 0,654 mmol) en NMP (6 mL) se le agregó $NH_3.H_2O$ (3 mL). la solución se agitó a 130 °C en un tubo sellado durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con EA (40 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), y luego, se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título 6-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)piridina-2-sulfonamida (53,2 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,273 min. MS (ESI) m/z 551 $[M+H]^+$.

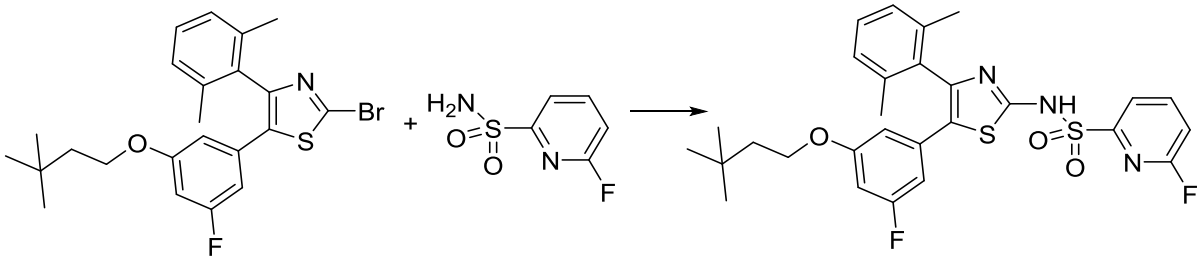
Ejemplo 31

6-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)piridina-2-sulfonamida

405

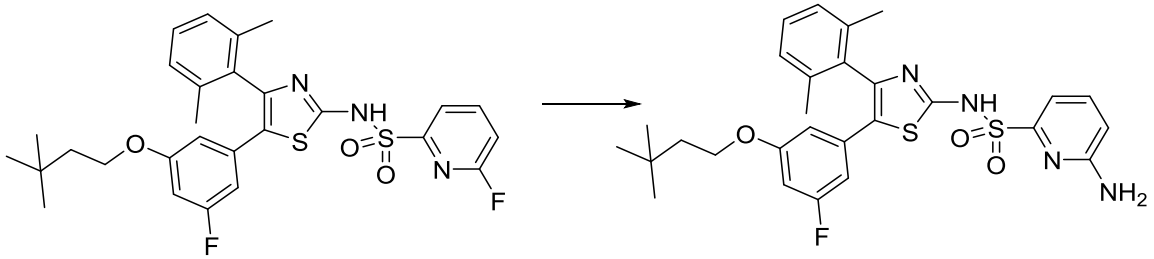


Etapa 1.



A una solución agitada de 2-bromo-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol (**Intermedio G-1a**) (400 mg, 0,87 mmol) en NMP (8,0 mL) se le agregó 6-fluoropiridina-2-sulfonamida (229 mg, 1,3 mmol), carbonato de sodio (229 mg, 2,16 mmol), trans-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (61 mg, cat.), y yoduro de cobre(I) (16 mg, cat.) en una guantera. La reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con salmuera (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). La solución orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto deseado, N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]-6-fluoro-piridina-2-sulfonamida (380 mg, 79 %) como un aceite incoloro. LCMS: Tiempo de retención de LC 2,40 min. MS (ESI) m/z 558 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



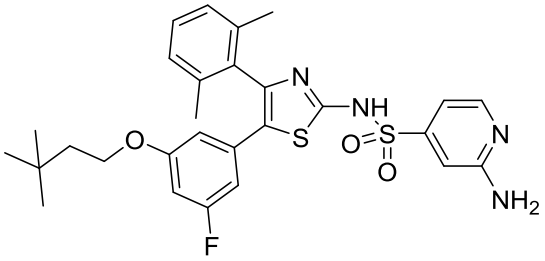
Una solución de N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]-6-fluoro-piridina-2-sulfonamida (380 mg, 0,68 mmol) en NH_4OH (40,0 mL) se calentó hasta 130 °C en una bomba de acero durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título, 6-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)piridina-2-sulfonamida (82,1 mg, 22 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,34 min. MS (ESI) m/z 555 $[M+H]^+$.

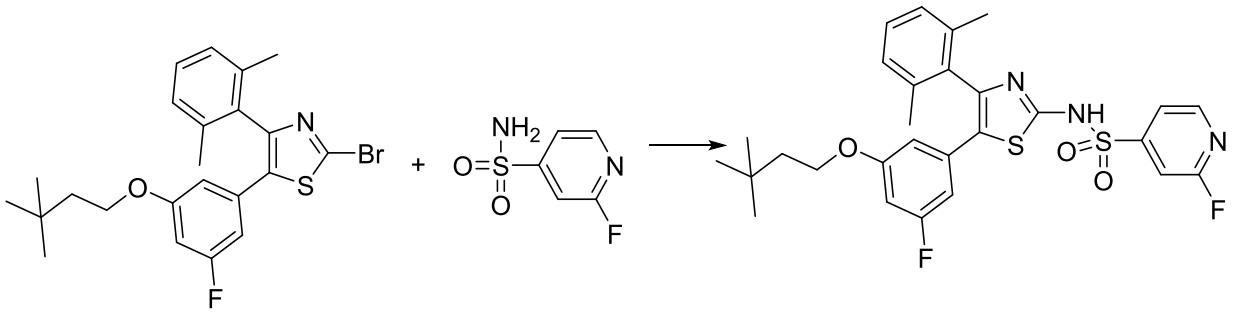
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,47 (dt, *J* = 10,4, 2,1 Hz, 1H), 6,42–6,27 (m, 2H), 3,67 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,61 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 32

2-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)piridina-4-sulfonamida



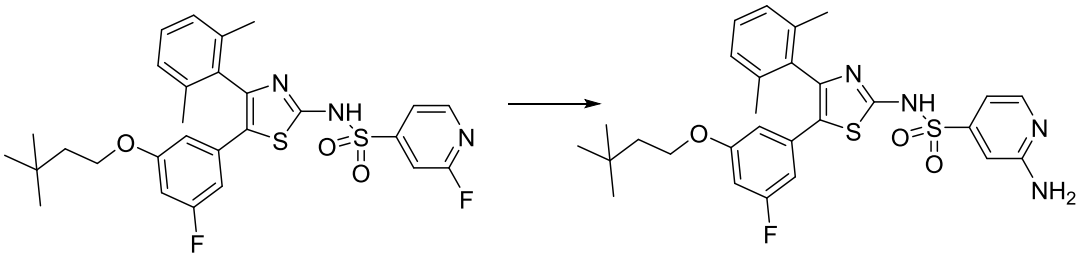
Etapa 1.



A una solución de 2-bromo-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol (**Intermedio G-1a**) (150 mg, 0,324 mmol) en NMP (2 mL) se le agregó 2-fluoropiridina-4-sulfonamida (114 mg, 0,649 mmol), carbonato de sodio (86 mg, 0,81 mmol), trans-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (23 mg, cat.), y yoduro de cobre(I) (6 mg, cat.) en una guantera. La solución se calentó a 100 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con salmuera (10 mL). La parte acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 2). Los extractos orgánicos se combinaron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (ACN/H_2O = 1/1) para producir el compuesto deseado, N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il]-2-fluoro-piridina-4-sulfonamida (120 mg, 39,8 %) como un aceite marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,70 min. MS (ESI) m/z 558 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



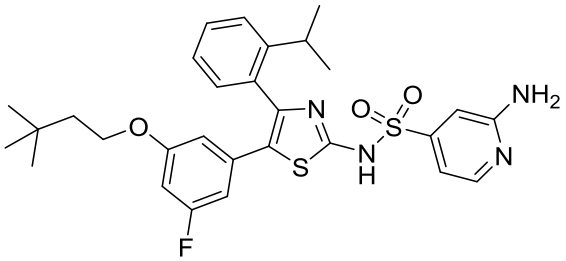
A una solución de N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetilfenil) tiazol-2-il]-2-fluoro-piridina-4-sulfonamida (120 mg, 0,22 mmol) en NMP (3 mL) se le agregó hidróxido de amonio conc. (20 mL) en una bomba de acero. La reacción se agitó a 130 °C durante 12 h. La mezcla se extrajo con EA (30 mL × 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL × 3) y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (52,1 mg, 43,6 %).

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,627 min. MS (ESI) m/z 555 $[M+H]^+$.

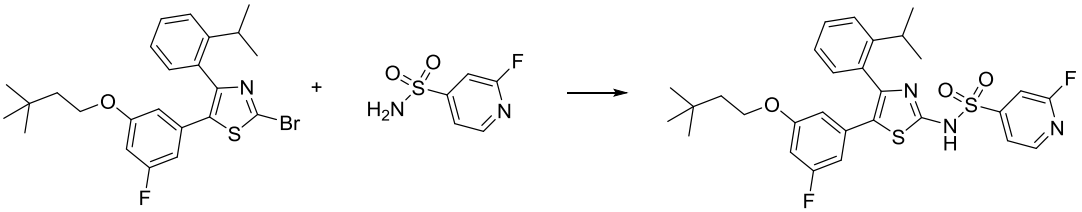
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,09 –8,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,35–7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,77–6,74 (d, *J* = 10,8Hz, 1H), 6,50–6,48 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,84 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 33

2-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)piridina-4-sulfonamida



Etapa 1.

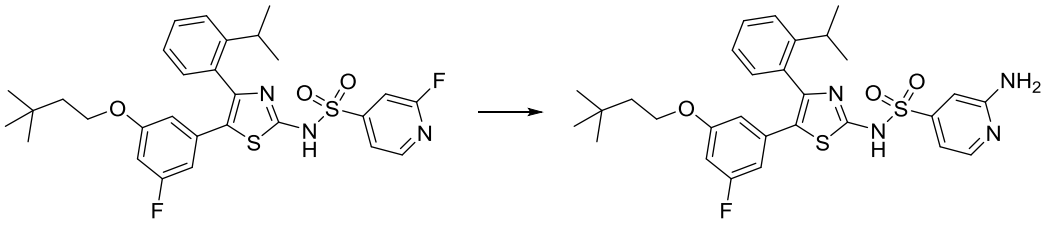


A una solución del **Intermedio G-2a** (533 mg, 1,11 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (12,0 mL) se le agregó 2-fluoropiridina-4-sulfonamida (236 mg, 1,34 mmol), carbonato de sodio (353 mg, 3,33 mmol), yoduro cuproso (21 mg, 0,111 mmol) y trans-(1R,2R)-N, N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (47 mg, 0,333 mmol) en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (50 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar el producto deseado N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-2-fluoropiridina-4-sulfonamida como un sólido amarillo (108 mg, 17 % de rendimiento).

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,05 min. MS (ESI) *m/z* 572 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



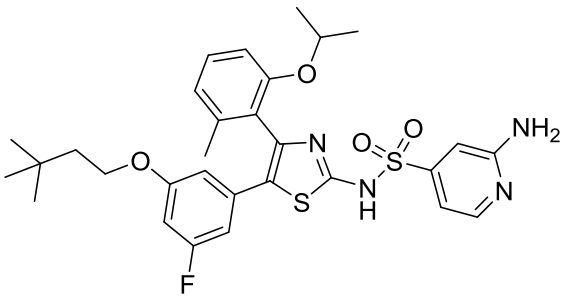
Una suspensión de N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-2-fluoropiridina-4-sulfonamida (108 mg, 0,189 mmol) en hidróxido de amonio (30 mL) se selló en un tubo y se calentó a 130 °C durante la noche. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (15 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (21,6 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,98 min. MS (ESI) *m/z* 569 $[M+H]^+$.

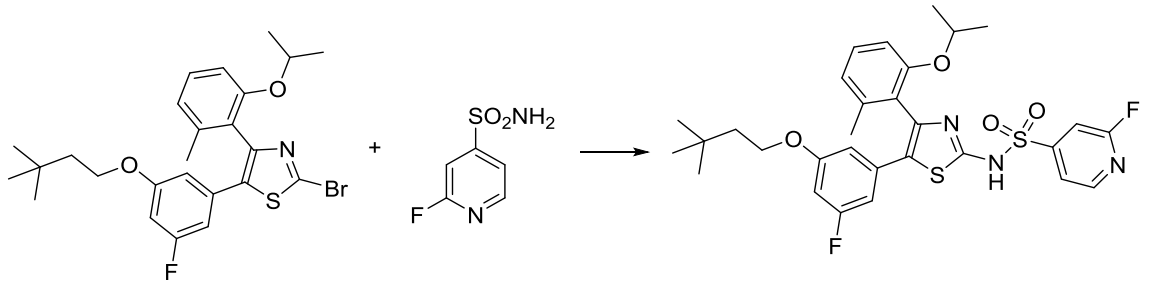
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,54 (m, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,75 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J* = 10,0 Hz, 2 H), 6,36 (s, 2 H), 6,13 (br, 2 H), 3,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 1,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 0,98 (s, 6 H), 0,92 (s, 9 H) ppm.

Ejemplo 34

2-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropoxi-6-metilfenil)tiazol-2-il)piridina-4-sulfonamida



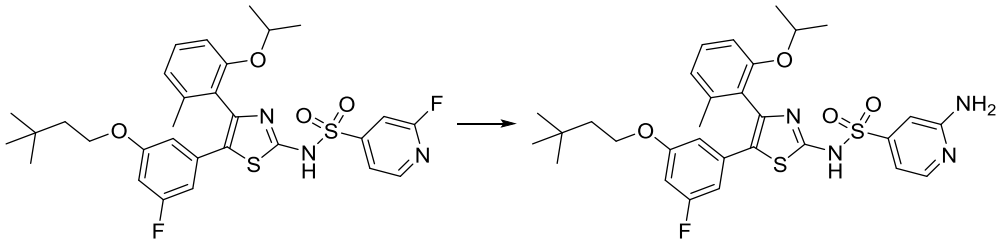
Etapa 1.



A una solución del **Intermedio G-7** (405 mg, 0,8 mmol) en NMP (9 mL) se le agregó 2-fluoropiridina-4-sulfonamida (169 mg, 0,96 mmol), carbonato de sodio (254 mg, 2,4 mmol), yoduro cuproso (15 mg, 0,08 mmol) y trans-(1R,2R)N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (34 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (60 mL). La parte acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropoxi-6-metilfenil)tiazol-2-il)-2-fluoropiridina-4-sulfonamida (125 mg, 26 % de rendimiento) como un aceite marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,64 min. MS (ESI) *m/z* 602 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



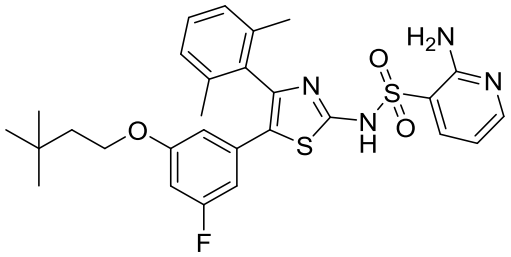
A una solución de N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropoxi-6-metilfenil)tiazol-2-il)-2-fluoropiridina-4-sulfonamida (125 mg, 0,208 mmol) en NMP (3,0 mL) se le agregó hidróxido de amonio (20 mL). La reacción se calentó en un tubo sellado a 130 °C durante la noche. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se colocó en agua (40 mL). La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2-isopropoxi-6-metilfenil)tiazol-2-il)piridina-4-sulfonamida (40,4 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,99 min. MS (ESI) *m/z* 599 $[M+H]^+$.

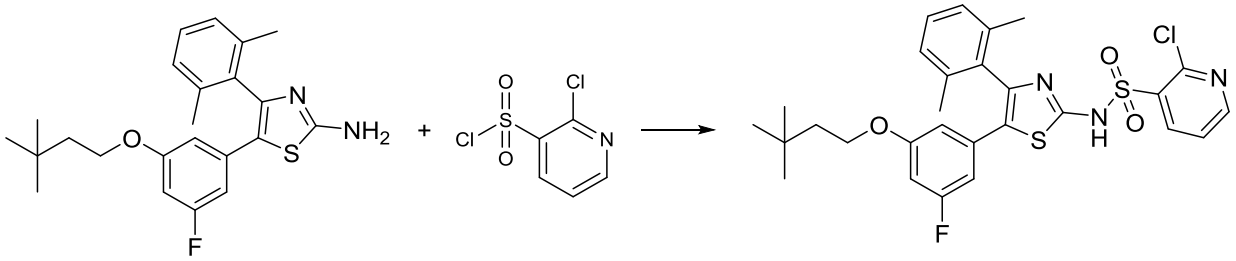
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,05-7,02 (m, 2 H), 6,87-6,78 (m, 3 H), 6,46-6,42 (m, 3 H), 5,79 (s, 2 H), 4,45-4,39 (m, 1 H), 3,75-3,64 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 0,93 (s, 9 H) ppm.

Ejemplo 35

2-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)piridina-3-sulfonamida



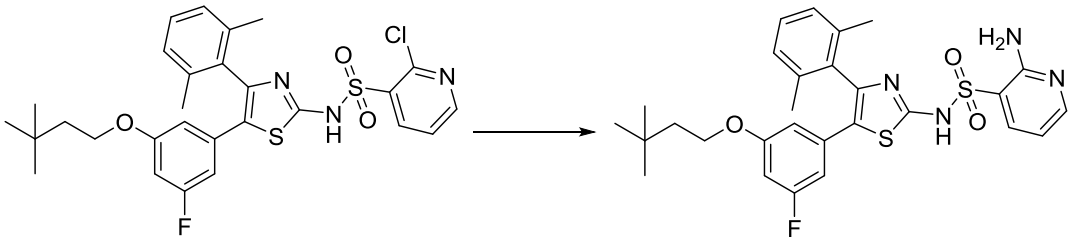
Etapa 1.



A una solución del **Intermedio C-11** (600 mg, 1,51 mmol) en piridina (15 mL) se le agregó cloruro de 2-cloropiridina-3-sulfonilo (958 mg, 4,52 mol) y DMAP (37 mg, 0,3 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (80 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). La solución de acetato de etilo combinada se lavó con agua (80 mL) y salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante columna de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado 2-cloro-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)piridina-3-sulfonamida (330 mg, 38,2 %) como un sólido marrón.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,44 min. MS (ESI) *m/z* 574 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



Se colocó 2-cloro-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)piridina-3-sulfonamida (330 mg, 0,57 mmol) en un tanque tapado y sellado y se agregó hidróxido de amonio (25 mL). La mezcla se calentó hasta 130 °C y se agitó a la misma temperatura durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se colocó en acetato de etilo (80 mL). La solución de acetato de etilo se lavó con agua (80 mL) y salmuera (100 mL), luego, se secó en Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se

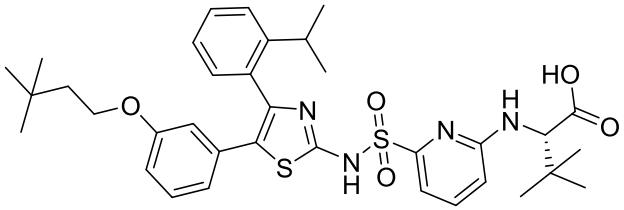
concentró hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado 2-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)piridina-3-sulfonamida (56,1 mg, 17,6 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,44 min. MS (ESI) *m/z* 555 $[M+H]^+$.

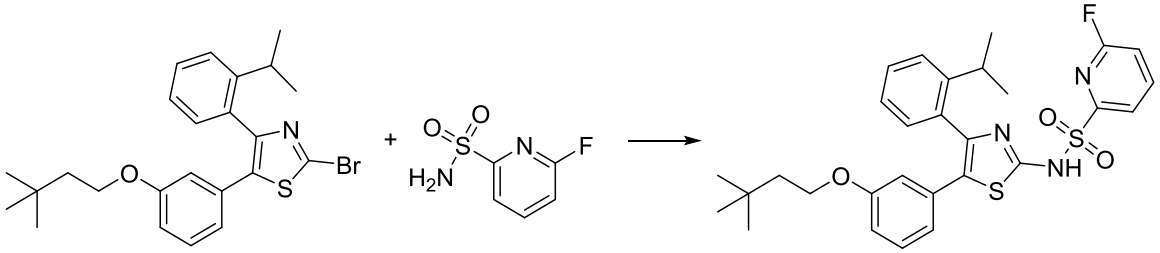
^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,08 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,51 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,45 (dt, *J* = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 6,37 (ddd, *J* = 8,6, 7,0, 3,5 Hz, 3H), 3,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 36

Ácido (*S*)-2-((6-(N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)sulfamoil)piridin-2-il)amino)-3,3-dimetilbutanoico



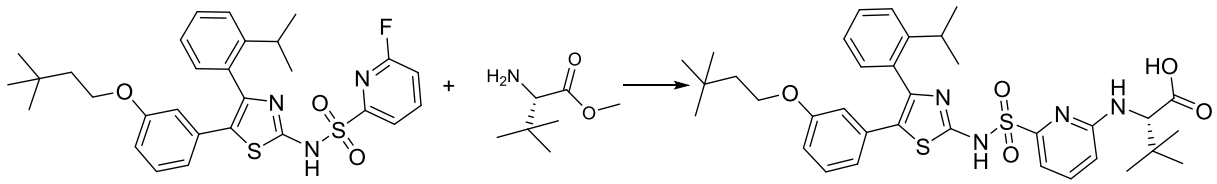
Etapa 1.



A una solución de 2-bromo-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-isopropilfenil) tiazol (**Intermedio G-2b**) (140 mg, 0,305 mmol) en NMP anhidro (3,0 mL) se le agregó 6-fluoropiridina-2-sulfonamida (80,7 mg, 0,458 mmol)), CuI (5,8 mg, 3,1 mmol), Na_2CO_3 (129 mg, 1,22 mmol) y *N*^{1},*N*^{2}-dimetilciclohexano-1,2-diamina (13,0 mg, 0,092 mmol) en nitrógeno en una guantera. La reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó a la misma temperatura durante la noche. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (30 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado (90 mg, 53,2 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,51 min. MS (ESI) *m/z* 554 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



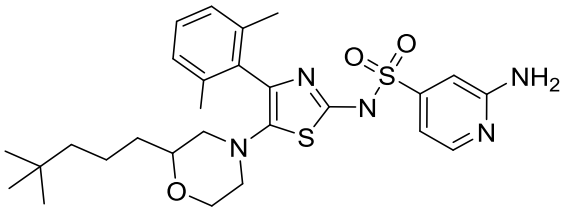
A una solución de N-[5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il]-6-fluoro-piridina-2-sulfonamida (90,0 mg,0,163 mmol) en DMSO (2,0 mL) se le agregó (2*S*)-2-amino-3,3-dimetil-butanoato de metilo (70,8. mg, 0,488 mmol) y Cs_2CO_3 (211 mg, 0,65 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (80 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (80 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, y luego, se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (10,9 mg, 10,1 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,3 min, MS (ESI) 665 $[M+H]^+$.

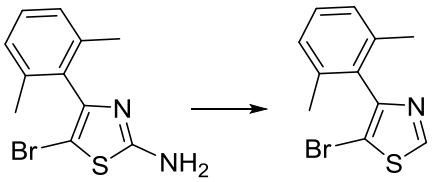
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,49-7,41 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 2H),6,50-6,48 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 2,86 (s, 1H), 1,59-1,56 (t, 2H), 1,02-0,91 (m, 24H) ppm.

Ejemplo 37

2-Amino-N-(5-(2-(4,4-dimetilpentil)morfolino)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)piridina-4-sulfonamida



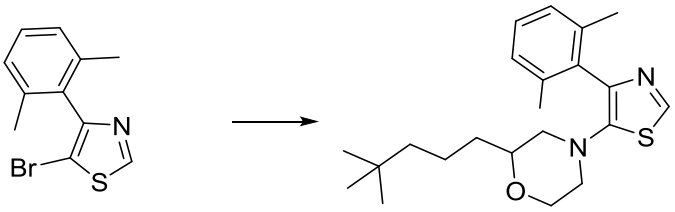
Etapa 1.



A una solución del **Intermedio B-2a** (800 mg, 2,8 mmol) en THF (10 mL) se le agregó t-BuONO (378 mg, 3,6 mmol). La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. Luego, la reacción se inactivó con agua (10 mL). La parte acuosa resultante se extrajo con EA (50 mL). La solución de EA se lavó con salmuera (50 mL) y, luego, se concentró para proporcionar 5-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol (0,60 g, 79,2 % de rendimiento) como un sólido marrón.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,17 min. MS (ESI) m/z 268 $[M+H]^+$.

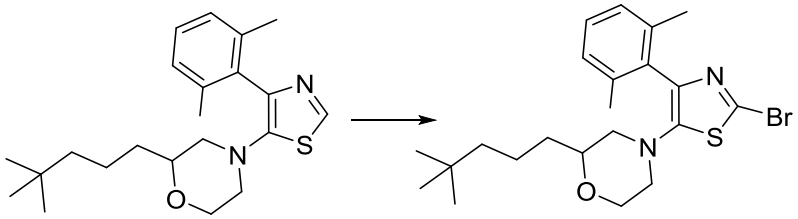
Etapa 2.



A una solución agitada de 5-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol (1,00 g, 3,7 mmol) en MeCN (20 mL) se le agregó clorhidrato de 2-(4,4-dimetilpentil)morfolino (**Intermedio E-14**) (992 mg, 4,5 mmol) y Cs_2CO_3 (3,0 mg, 9,3 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le agregó EA (50 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (50 mL × 2) y se concentró para proporcionar 2-(4,4-dimetilpentil)-4-(4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-5-il)morfolina (1,20 g, 86 % de rendimiento) como un sólido rojo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,62 min. MS (ESI) *m/z* 373 $(M+H)^+$.

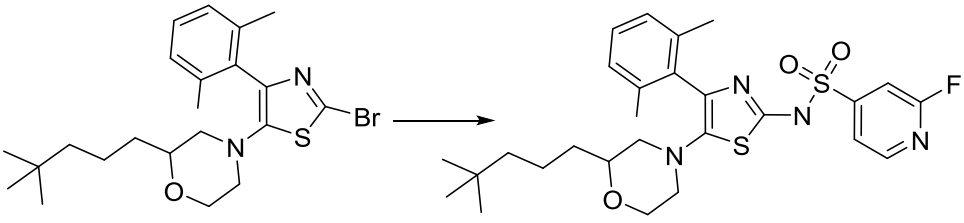
Etapa 3.



A la mezcla de reacción de 2-(4,4-dimetilpentil)-4-(4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-5-il)morfolino (1,20 g, 3,2 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó NBS (573 mg, 3,2 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. Luego, la reacción se diluyó con EA (50 mL), se lavó con salmuera (100 mL × 3), y luego, se concentró. El residuo se purificó mediante combi-flash (EA en PE = 0-10 %) para proporcionar 4-(2-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-5-il)-2-(4,4-dimetilpentil)morfolino (0,90 g, 61,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,93 min; MS (ESI) m/z 450, 452. $[M+H]^+$.

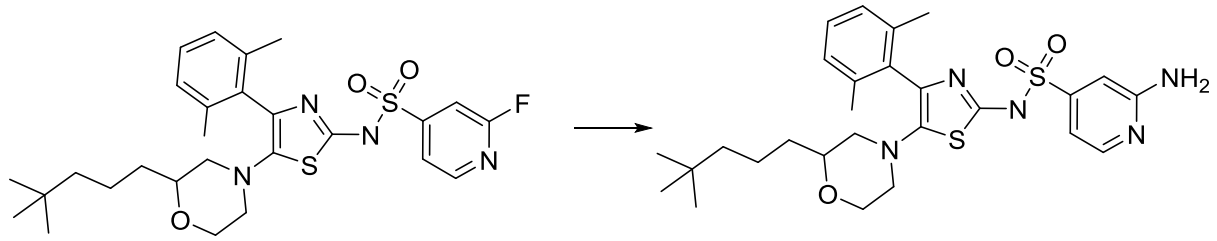
Etapa 4.



La mezcla de reacción de 4-(2-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-5-il)-2-(4,4-dimetilpentil)morfolina (480 mg, 1,06 mmol), 2-fluoropiridina-4-sulfonamida (375 mg, 2,1 mmol), Na_2CO_3 (282 mg, 2,7 mmol), N^1, N^2-dimetilciclohexano-1, 2-diamina (75 mg, 0,53 mmol), y CuI (20 mg, 0,1 mmol) en 5 mL de NMP se calentó a 110 °C durante la noche en una guantera. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL), luego, se lavó con agua (10 mL).. La solución de DCM se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N-(5-(2-(4,4-dimetilpentil)morfolino)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-2-fluoropiridina-4-sulfonamida (200 mg, 36,6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,40 min. MS (ESI) m/z 547 $[M+H]^+$.

Etapa 5.



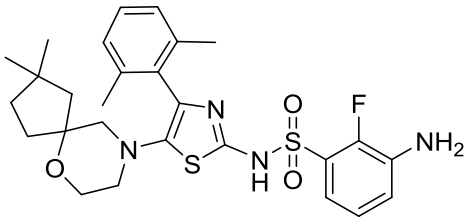
La mezcla de reacción de N-(5-(2-(4,4-dimetilpentil)morfolino)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-2-fluoropiridina-4-sulfonamida (70 mg, 0,13 mmol) en NMP (2 mL) y NH_4OH (20 mL) se selló en un tanque tapado y se agitó a 130 °C durante 12 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN-H_2O/FA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 1,95 min. MS (ESI) m/z 544 $[M+H]^+$.

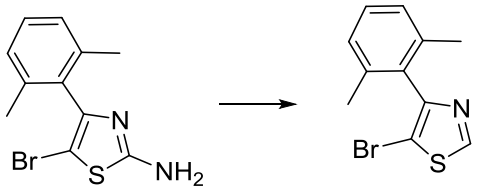
^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): δ 8,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (dd, *J* = 5,6, 1,2 Hz, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 3H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,39-1,07 (m, 7H), 0,86 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 38

3-Amino-N-(5-(2,2-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-2-fluorobencenosulfonamida



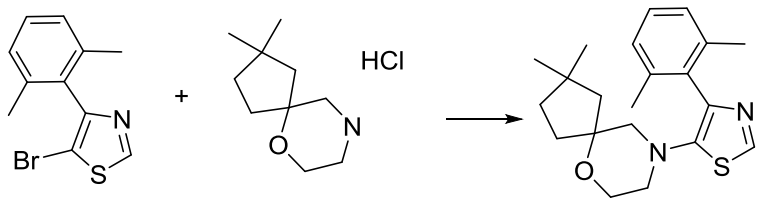
Etapa 1.



A una solución del **Intermedio B-2a** (500 mg, 1,77 mmol) en THF (25 mL) se le agregó nitrito de terc-butilo (236 mg, 0,2,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. Luego, la reacción se inactivó con agua (50 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (50 mL). La solución de EtOAc se lavó con salmuera (50 mL) y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante SGC (PE: EA = 10: 1) para proporcionar 5-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol (299 mg, 63,1 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,198 min. MS (ESI) *m/z* 268 $[M+H]^+$.

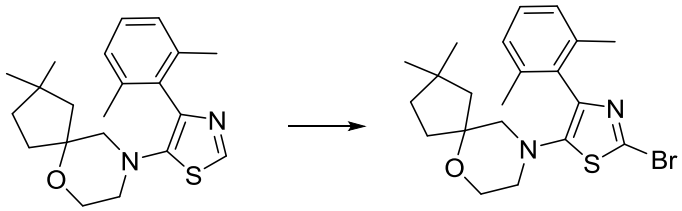
Etapa 2.



A una solución de 5-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol (299 mg, 1,11 mmol) en MeCN (5 mL) se le agregó clorhidrato de 3,3-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano (**Intermedio E-8**) (298 mg, 1,45 mmol) y Cs_2CO_3 (1,09 g, 3,34 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriarse hasta ta, la reacción se diluyó con EA (50 mL). La solución de EA se lavó con salmuera (50 mL × 2) y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE: EA = 10: 1) para proporcionar 9-(4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-5-il)-2,2-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano (286 mg, 71,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,471 min. MS (ESI) *m/z* 357 $[M+H]^+$.

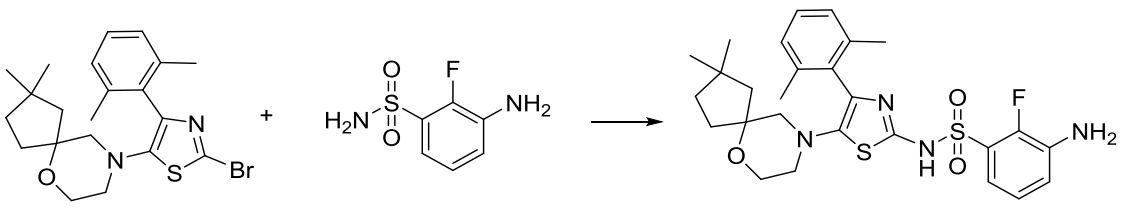
Etapa 3.



A una solución de 9-(4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-5-il)-2,2-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano (286 mg, 0,802 mmol) en 10 mL de THF se le agregó NBS (150 mg, 0,842 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). Los extractos combinados de EtOAc se lavaron con salmuera (50 mL × 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir el producto bruto, que se purificó mediante TLC preparativa (PE: EA =10:1) para proporcionar 9-(2-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-5-il)-2,2-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano (302 mg, 86,5 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 4,388 min. MS (ESI) *m/z* 435 $[M+H]^+$.

Etapa 4.



La mezcla de 9-(2-bromo-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-5-il)-2,2-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decano (275 mg, 0,632 mmol), 3-amino-2-fluoro-bencenosulfonamida (**Intermedio R-11**) (144 mg, 0,758 mmol), carbonato de sodio (167 mg, 1,58 mmol), N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (11,1 mg, cat.) y yoduro de cobre(I) (12 mg, cat.) se calentó con agitación en una guantera a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con salmuera (50 mL), luego, se extrajo con

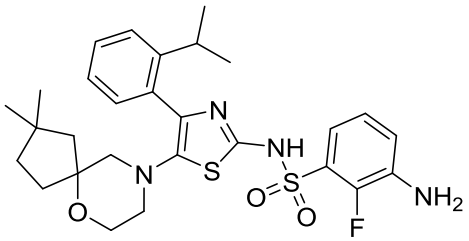
acetato de etilo (40 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 3-amino-N-(5-(2,2-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-2-fluorobencenosulfonamida (93,0 mg, 27,0 %) como un sólido blanco.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,212 min. MS (ESI) m/z 545 $[M+H]^+$.

^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 7,11–6,93 (m, 2H), 3,63 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,56 (dd, 2H), 2,23 (d, J = 2,6 Hz, 6H), 1,77–1,60 (m, 1H), 1,45 (m, 3H), 1,10 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,74 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 39

3-Amino-N-(5-(2,2-dimetil-6-oxa-9-azaespiro[4.5]decan-9-il)-4-(2-isopropilfenil)tiazol-2-il)-2-fluorobencenosulfonamida



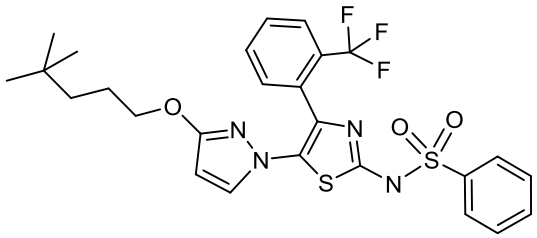
El **Ejemplo 39** se sintetizó a partir del **Intermedio B-1** de acuerdo con el mismo protocolo que para el **Ejemplo 38** descrito anteriormente.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,27 min. MS (ESI) m/z 559 $[M+H]^+$.

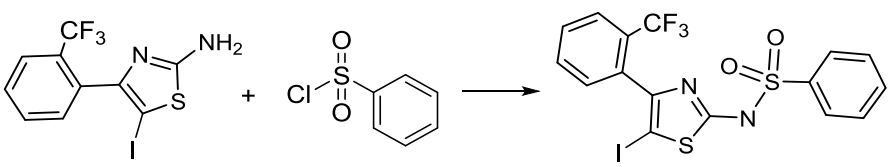
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD):7,49-7,45 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 3H), 1,25-1,00 (m, 8H), 0,97 (s, 3H), 0,79 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 40

N-(5-(3-((4,4-Dimetilpentil)oxi)-1H-pirazol-1-il)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



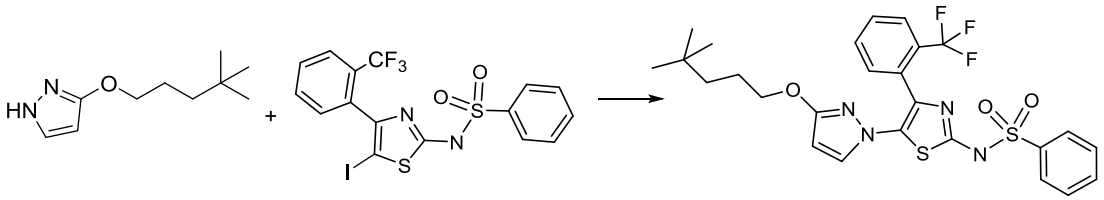
Etapa 1.



A una solución agitada del **Intermedio B-9** (1,3 g, 3,51 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó cloruro de bencenosulfonilo (0,744 g, 0,00421 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El solvente se retiró en un evaporador giratorio, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para producir N-(5-yodo-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida (1,8 g, 74,4 %) como un sólido marrón.

LCMS: MS (ESI) *m/z* 511 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



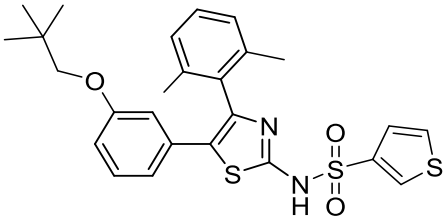
A una solución agitada de N-(5-yodo-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida (0,84 g, 1,65 mmol) en DMF (6 mL) se le agregó el **Intermedio E-2** (0,25 g, 1,37 mmol), CuI (0,0261 g, 0,137 mmol) y N^1,N^2-dimetiletano-1,2-diamina (0,0121 g, 0,137 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. El solvente se retiró mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir N-(5-(3-((4,4-dimetilpentil)oxi)-1H-pirazol-1-il)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida (0,053 g, 6,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: MS (ESI) *m/z* 565 $[M+H]^+$.

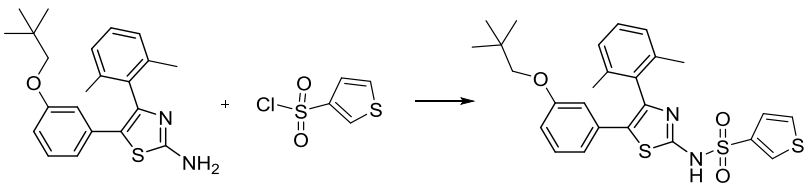
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,64-7,45 (m, 7H), 6,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 0,91 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 41

N-(4-(2,6-Dimetilfenil)-5-(3-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)tiofeno-3-sulfonamida



Etapa 1.



A una solución de 4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-fluoro-5-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-amina (210 mg, 0,573 mmol) en DCM (8 mL) se le agregó cloruro de tiofeno-3-sulfonilo (153 mg, 0,672 mmol), DMAP (215 mg, 1,76 mmol) y TEA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se

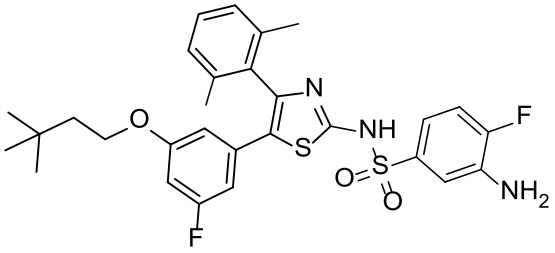
agitó a la misma temperatura durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 mL × 2), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N-(4-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(neopentiloxi)fenil)tiazol-2-il)tiofeno-3-sulfonamida (65 mg) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,32 min. MS (ESI) *m/z* 513 $[M+H]^+$.

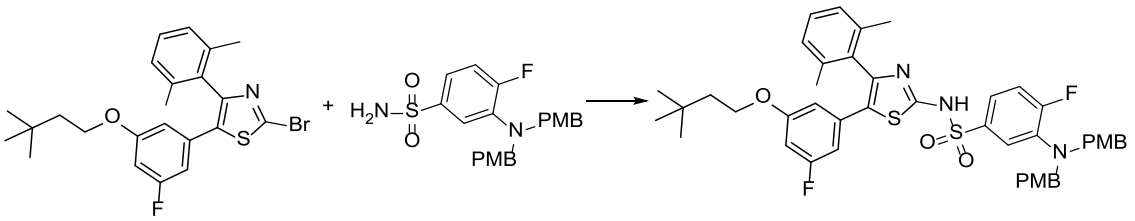
^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,17 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (s, 3H), 6,78 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,12 (s, 6H), 0,95 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 42

3-Amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida



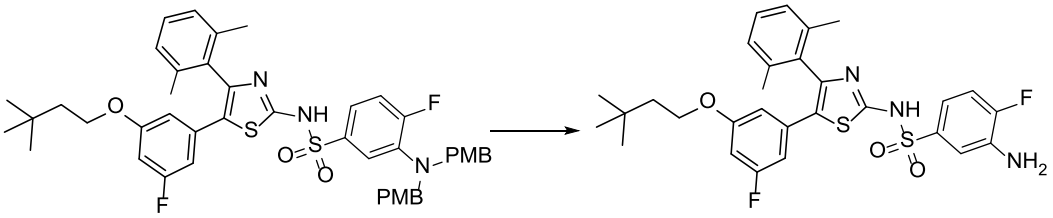
Etapa 1.



A una solución de 2-bromo-5-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluoro-fenil]-4-(2,6-dimetil fenil)tiazol (**Intermedio G-1a)** (130 mg, 0,281 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó 3-[bis[(4-metoxi fenil)metil]amino]-4-fluoro-bencenosulfonamida (**Intermedio R-12**) (145 mg, 0,337 mmol), CuI (5,34 mg, 0,0281 mmol), Na_2CO_3 (89,4 mg, 0,843 mmol), N^1, N^2-dimetil ciclohexano-1,2-diamina (3,99 mg, 0,0281 mmol) en nitrógeno en una guantera. La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C con agitación durante 5 h. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (20 mL), y luego, se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, y luego, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(bis(4-metoxibenzil)amino)-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida (141 mg, 29,6 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,869 min. MS (ESI) *m/z* 812 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



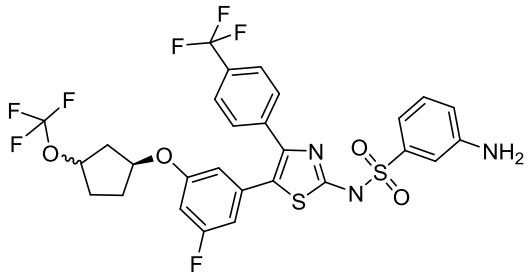
A una solución agitada de 3-(bis(4-metoxibenzil)amino)-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,14 g, 0,172 mmol) en DCM se le agregó CF_3CO_2H (5 mL). Luego, la reacción se agitó a ta durante 32 h. Luego, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y el pH de la parte acuosa se ajustó a pH 7,0. Luego, la parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-5-fluorofenil)-4-(2,6-dimetilfenil)tiazol-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida (20 mg, 20,3 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,705 min. MS (ESI) m/z 572 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,54-7,51 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 3H), 6,42 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,63 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,58 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 43A

3-Amino-N-(5-(3-fluoro-5-(((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

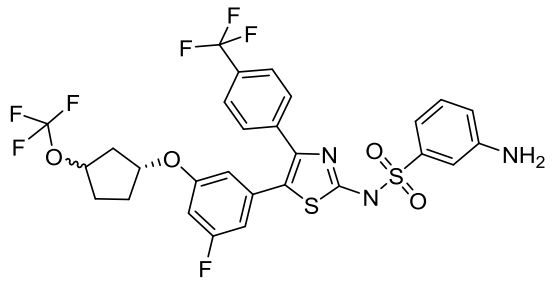


y

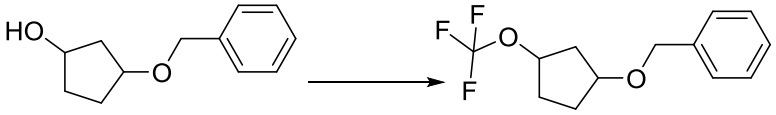
Ejemplo 43B

3-Amino-N-(5-(3-fluoro-5-(((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

420



Etapa 1.



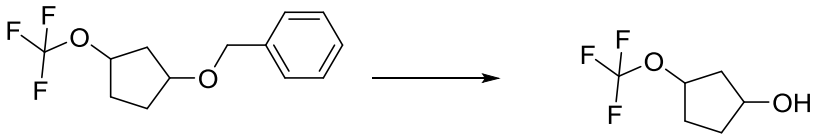
Un matraz se cargó con AgOTf (12 g, 46,8 mmol), Select-F (8,29 g, 23,4 mmol), KF (3,62 g, 62,4 mmol) y 3-(benciloxi)ciclopentan-1-ol (3,0 g, 15,6 mmol). Después de purgarse con Ar, se agregó EtOAc (80 mL), seguido por $TMSCF_3$ (6,65 g, 46,8 mmol) y 2-fluoropiridina (4,55 g, 46,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en Ar. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante combi-flash (100 % PE) para producir (((3-(trifluorometoxi)ciclopentil)oxi)metil)benceno (1,5 g, 36 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,253, 2,293 min.

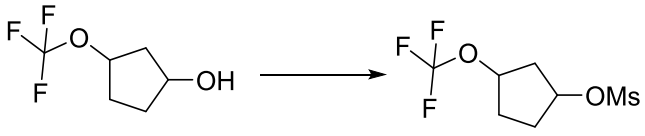
^{1}HNMR: (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 1,57-1,81 (m, 1H), 1,91-2,05 (m, 4H), 2,23-2,27 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 1H), 4,48 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,62-4,65 (m, 1H), 7,23-7,37 (m, 5H);

^{19}FNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ -58,549.

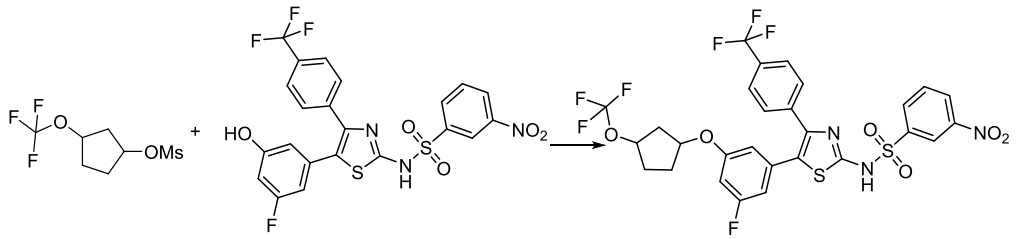
Etapa 2.



A una solución de (((3-(trifluorometoxi)ciclopentil)oxi)metil)benceno (3,0 g, 11,5 mmol) en Et_2O (150 mL) se le agregó Pd/C al 10 % (1 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en H_2 durante 2 días. El catalizador se filtró. El filtrado se concentró para producir 3-(trifluorometoxi)ciclopentan-1-ol (1,96 g, 100 %) como un aceite amarillo.

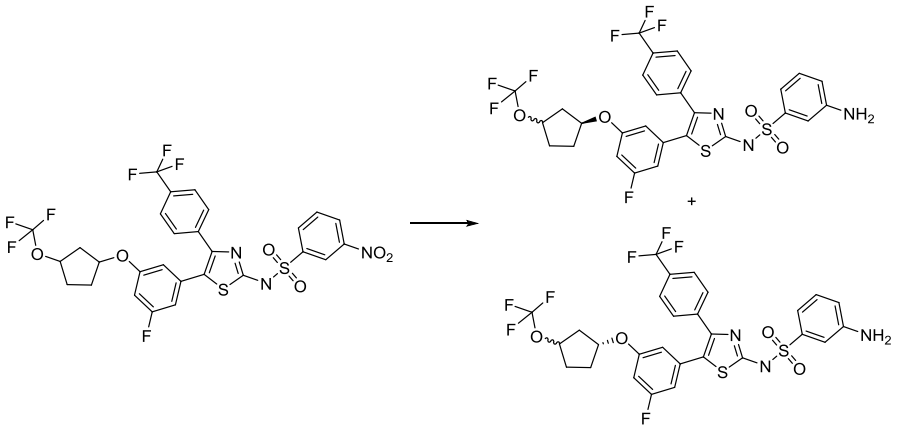


A una solución de 3-(trifluorometoxi)ciclopentan-1-ol (500 mg, 2,94 mmol) en 5 mL de DCM se le agregó cloruro de metanosulfonilo (438 mg, 3,82 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con DCM. La solución de DCM se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir el producto bruto 3-(trifluorometoxi)ciclopentil metanosulfonato (730 mg, 100 %) como un aceite marrón.



A una solución de 3-(trifluorometoxi)ciclopentil metanosulfonato (730 mg, 2,94 mmol) en 2 mL de NMP se le agregó N-[5- (3-fluoro-5-hidroxi-fenil)- 4-[4- (trifluorometil)fenil]tiazol-2-il]-3-nitro-bencenosulfonamida (150 mg, 0,28 mmol), Cs_2CO_3 (226 mg, 0,695 mmol) en un tubo sellado. La reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta, y luego, se vertió en agua (20 mL). Luego, la solución acuosa resultante se extrajo con EA. Los extractos de EA combinados se lavaron con agua (10 mL) y, luego, se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE: EA = 1:1) para producir N-(5-(3-fluoro-5-((3-(trifluorometoxi)ciclopentil)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (90 mg, 46,8 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,684, 1,703 min. MS (ESI) *m/z* 692 $[M+H]^+$.



A una reacción de N-(5-(3-fluoro-5-((3-(trifluorometoxi)ciclopentil)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (90 mg, 0,13 mmol) en MeOH (5 mL) y solución saturada de NH_4Cl (2 mL) se le agregó Fe (72,7 mg, 1,3 mmol). Luego, la reacción se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró.

El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar dos fracciones. El primer compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 43A** (5,8 mg, 6,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; y el segundo compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 43B** (2,8 mg, 3,24 % de rendimiento), como un sólido amarillo.

Ejemplo 43A: LCMS: Tiempo de retención de LC 1,932 min. MS (ESI) *m/z* 662 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*) δ 8,45 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20-7,27 (m, 3H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,62-6,66 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,95-4,97 (m, 1H), 4,72-4,73 (m, 1H), 2,05-2,11 (m, 3H), 1,87-1,97 (m, 2H), 1,70-1,72 (m, 1H) ppm.

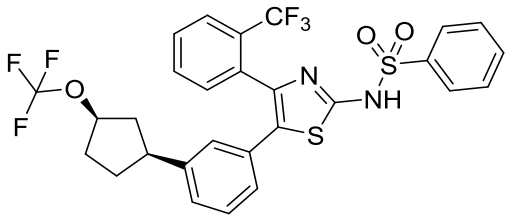
Ejemplo 43B: LCMS: Tiempo de retención de LC 1,899 min. MS (ESI) *m/z* 662 $[M+H]^+$.

^{1}HNMR (400 MHz, metanol-*d*) δ 8,45 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20-7,35 (m, 3H), 6,85-6,88 (m, 1H), 6,62-6,65 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,75-4,77 (m, 1H), 4,60-4,63 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 1H), 1,96-2,01 (m, 2H), 1,82-1,86 (m, 3H) ppm.

Se desconoce la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 44A1

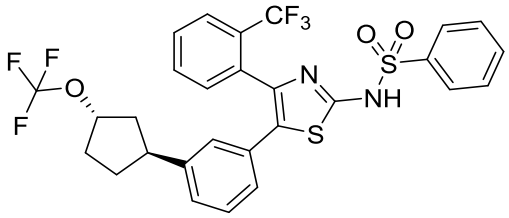
N-(5-(3-((1S,3R)-3-(Trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



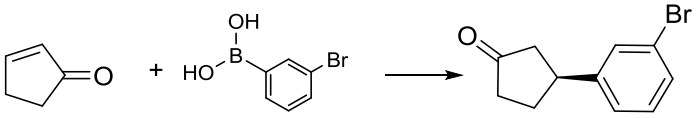
y

Ejemplo 44A2

N-(5-(3-((1S,3S)-3-(Trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



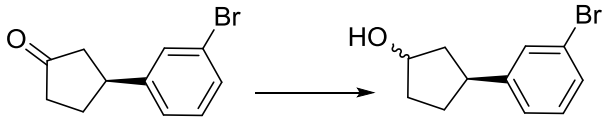
Etapa 1.



A una solución de ácido (3-bromofenil)borónico (6,84 g, 34,2 mmol) en 40 mL de dioxano y 4 mL de H_2O se le agregó acetilacetonatobis(etileno)rodio (I) (188,6 mg, 0,74 mmol), (*S*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (*S*-BINAP) (455 mg, 0,74 mmol), y ciclopent-2-en-1-ona (2,00 g, 24,4 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de someterse a reflujo durante 5,0 h, la mezcla se concentró. El residuo se dividió entre 100 mL de EtOAc y 100 mL de $NaHCO_3$ 1 N. Después de separar las fases, la capa orgánica se lavó con 100 mL de salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA =5/1) para producir 4,70 g del compuesto del título (*S*)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ona como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,14 min. MS (ESI) *m/z* 241 $[M+H]^+$.

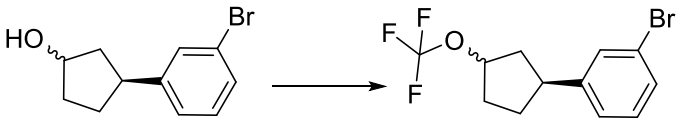
Etapa 2.



A una solución enfriada de (*S*)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ona (4,58 g, 19,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40,0 mL) se le agregó DIBAL (1 M en tolueno, 76,7 mL) a -78 °C. La reacción se agitó a la misma temperatura en atmósfera de argón. Luego, la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se agregó solución saturada de tartrato de sodio y potasio (80 mL) y se agitó durante otra 1 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante columna ultrarrápida de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (3*S*)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ol (3,25 g, 70,4 %) como un aceite incoloro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,05 min. MS (ESI) *m/z* 225 $[M\text{-}OH]^+$.

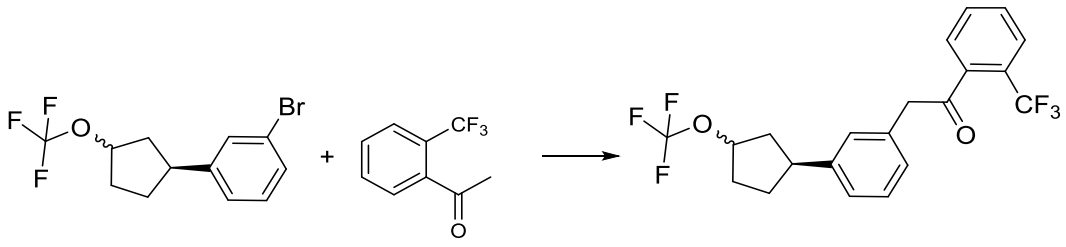
Etapa 3.



Un matraz se cargó con AgOTf (3,20 g, 12,4 mmol), Select-F (2,20 g, 6,22 mmol), KF (964 mg, 16,6 mmol) y (3*S*)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ol (1,0 g, 4,15 mmol), y luego, se purgó con Ar. A este matraz se le agregó EtOAc (20 mL), seguido por $TMSCF_3$ (1,77g, 12,4 mmol) y 2-fluoropiridina (1,21 g, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en Ar. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante combi-flash (100 % PE) para producir el compuesto deseado 1-bromo-3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)benceno (402 mg, 31,4 %) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,36 (dd, *J* = 16,2, 9,0 Hz, 2H), 7,16 (dd, *J* = 15,8, 6,8 Hz, 2H), 4,85 (d, *J* = 28,0 Hz, 1H), 3,39–2,95 (m, 1H), 2,61–2,21 (m, 2H), 2,16–1,59 (m, 5H) ppm.

Etapa 4.

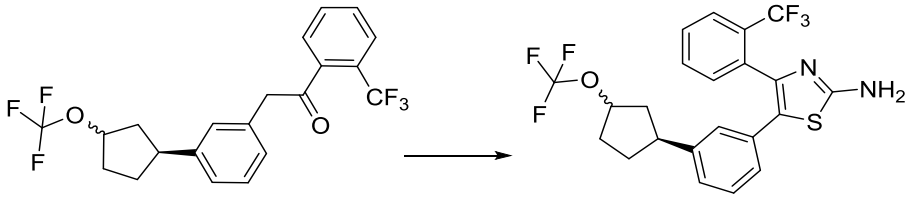


A una solución de 1-bromo-3-((1*S*)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)benceno (400 mg, 1,29 mmol) en tolueno (2,5 mL) se le agregó 1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (243 mg, 1,29 mmol), t-BuOK (290 mg, 2,59 mmol). El matraz de reacción se purgó con argón. Luego, se agregó Xphos-Pd (10,2 mg, 0,0129 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 4 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) a

la solución de reacción. La mezcla resultante se agitó cuidadosamente. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/ EA =b20/1) para proporcionar el compuesto deseado 2-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (435 mg, 80,7 %) como un aceite amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,34 min. MS (ESI) *m/z* 418 $[M+H]^+$.

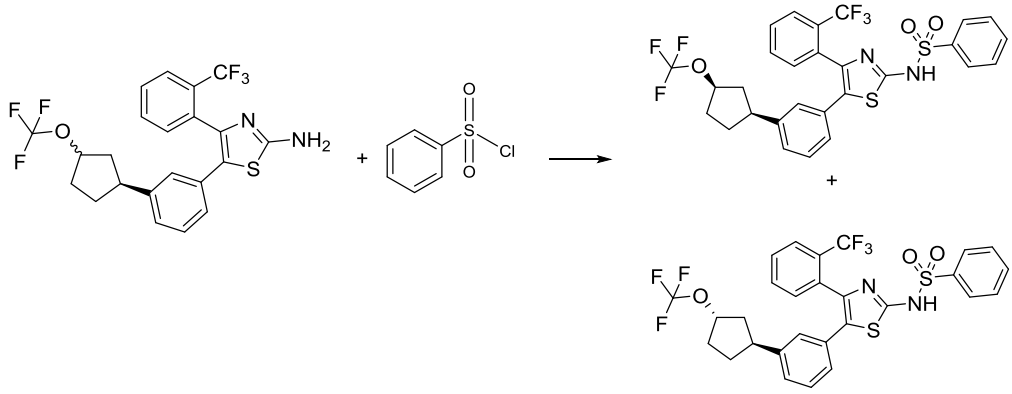
Etapa 5.



A una solución de 2-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (400 mg, 0,96 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó tiourea (87,6 mg, 1,15 mmol), $KHCO_3$ (115 mg, 1,15 mmol), y $BrCCl_3$ (380 mg, 1,92 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (60 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para proporcionar el compuesto deseado 5-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina (220 mg, 48,5 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,17 min. MS (ESI) *m/z* 473 $[M+H]^+$.

Etapa 6.



A una solución de 5-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina (220 mg, 0,466 mmol) en piridina anhidra (2,0 mL) se le agregó cloruro de bencenosulfonilo a 0 °C (baño de hielo) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó

agitar durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar dos fracciones. El primer compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 44A1** (48,0 mg, 16,8 %), como un sólido amarillo claro; el segundo compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 44A2** (26,3 mg, 9,2 %), como un sólido amarillo claro.

Se desconoce la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 44A1: LCMS: Tiempo de retención de LC: 2,26 min. MS (ESI) *m/z* 613 $[M+H]^+$.

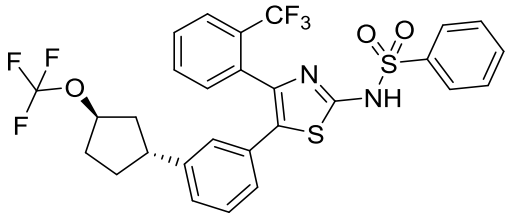
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (dt, *J* = 14,0, 7,2 Hz, 3H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,01-1,86 (m 2H), 1,49 (dd, *J* = 19,2, 10,8 Hz, 2H), 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H) ppm.

Ejemplo 44A2: LCMS: Tiempo de retención de LC 2,28 min. MS (ESI) *m/z* 613 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66–7,53 (m, 3H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,30–3,11 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,67–1,54 (m, 1H), 1,45–1,31 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 44B1

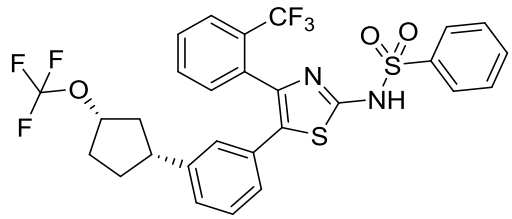
N-(5-(3-((1R,3R)-3-(Trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



y

Ejemplo 44B2

N-(5-(3-((1R,3S)-3-(Trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



El **Ejemplo 44B1** y el **Ejemplo 44B2** se sintetizaron esencialmente con protocolos idénticos a los del **Ejemplo 44A1** y el **Ejemplo 44A2**, excepto mediante el uso de (*R*)-(+)-2,2'-

bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (*R*-BINAP) en lugar de (*S*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binapftilo (*S*-BINAP) en la etapa 1.

Al igual que en el **Ejemplo 44A1** y el **Ejemplo 44A2**, donde el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener dos fracciones. El primer compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 44B1** (123,9 mg, 27 % de rendimiento); el segundo compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 44B2** (89,3 mg, 20 % de rendimiento).

Se desconoce la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 44B1: LCMS: Tiempo de retención de LC 2,28 min. MS (ESI) *m/z* 613 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1 H), 2,40-2,35 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 3H), 1,61-1,52 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 44B2: LCMS: Tiempo de retención de LC 2,30 min. MS (ESI) *m/z* 613 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 3H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 3H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 2H) ppm.

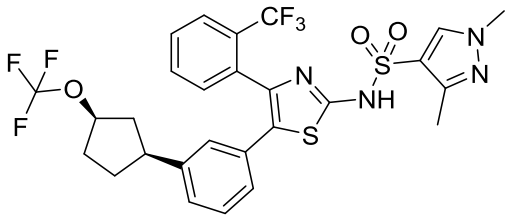
Ejemplo 45 (A1, A2, B1, B2):

El **Ejemplo 45A1 y el Ejemplo 45A2**, a continuación, se sintetizaron de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en los **Ejemplos 44A1 y 44A2** mediante el uso de (*S*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (*S*-BINAP) en la etapa 1; el **Ejemplo 45B1 y el Ejemplo 45B2** mediante el uso de (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (*R*-BINAP) en la etapa 1. En ambos casos, mediante el uso de cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo en lugar de cloruro de fenilsulfonilo en la Etapa 6.

ST1-HM7803-A, B

Ejemplo 45A1

1,3-Dimetil-N-(5-(3-((1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-sulfonamida



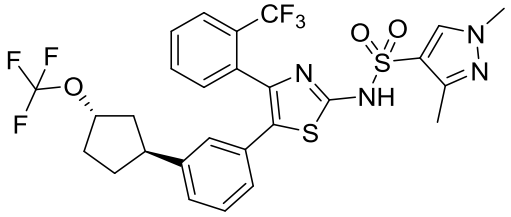
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,17 min. MS (ESI) *m/z* 631 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 14,0, 7,2 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,95–2,83 (m, 1H), 2,44–2,34 (m, 4H), 2,04–

1,83 (m, 3H), 1,56 (dd, *J* = 17,8, 8,0 Hz, 2H) ppm.

Ejemplo 45A2

1,3-Dimetil-N-(5-(3-((1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-sulfonamida



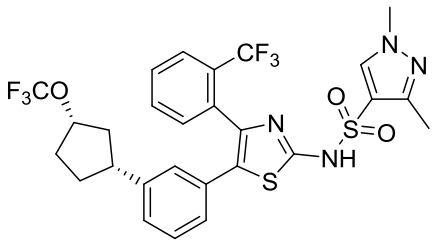
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,19 min. MS (ESI) *m/z* 631 $[M+H]^+$.

^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68–7,56 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20-2,14 (m, 3H), 1,93 (s, 1H), 1,67–1,55 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 10,2Hz, 1H) ppm.

La asignación de la estereoquímica fue arbitraria. El primer compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 45A1**, y el segundo compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 45A2**.

Ejemplo 45B1

1,3-Dimetil-N-(5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-sulfonamida

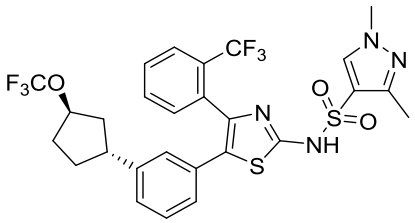


45B1: LCMS: Tiempo de retención de LC 2,16 min. MS (ESI) *m/z* 631,2 $[M + H]^+$.

P1: ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,64-7,57 (m, 2 H), 7,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 15,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,91-2,83 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,00-1,90 (m, 3 H), 1,60-1,55 (m, 2 H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H) ppm.

Ejemplo 45B2

1,3-Dimetil-N-(5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-sulfonamida



45B2:

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,18 min. MS (ESI) *m/z* 631 $[M + H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,65-7,57 (m, 2 H), 7,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 15,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,76 (s,1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,23-3,14 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,19-2,06 (m, 3 H), 1,96-1,92 (m, 1 H), 1,64-1,56 (m, 1 H), 1,41-1,34 (m, 1 H) ppm.

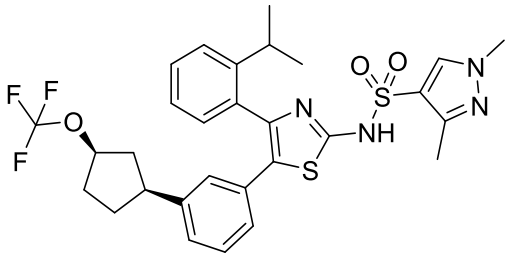
La asignación de la estereoquímica fue arbitraria. El primer compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 45B1**, y el segundo compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 45B2**.

Ejemplo 46 (A1, A2, B1, B2)

El **Ejemplo 46 (A1, A2, B1, B2)** se sintetizó de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 45 (A1, A2, B1, B2)** mediante la selección de los materiales de partida y el catalizador quiral correspondientes.

Ejemplo 46A1

N-(4-(2-Isopropilfenil)-5-(3-((1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida

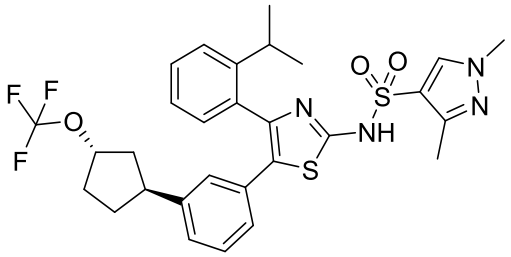


LCMS: Tiempo de retención de LC 2,29 min. MS (ESI) *m/z* 605 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,82 (s, 1H), 7,50–7,44 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30–7,23 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,71 (dd, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,90–2,77 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,40–2,31 (m, 1H), 2,00–1,84 (m, 3H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 46A2

N-(4-(2-Isopropilfenil)-5-(3-((1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida

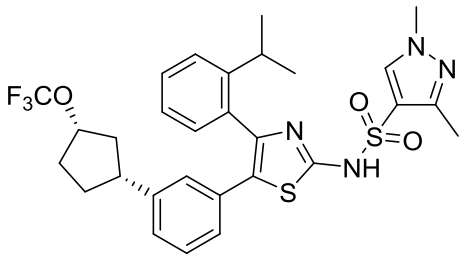


LCMS: Tiempo de retención de LC 2,32 min. MS (ESI) *m/z* 605 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,82 (s, 1H), 7,50–7,45 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,74–4,68 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,21–3,11 (m, 1H), 2,82 (dt, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17–1,99 (m, 3H), 1,90 (dd, *J* = 14,8, 7,8 Hz, 1H), 1,59–1,49 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 46B1

N-(4-(2-Isopropilfenil)-5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida

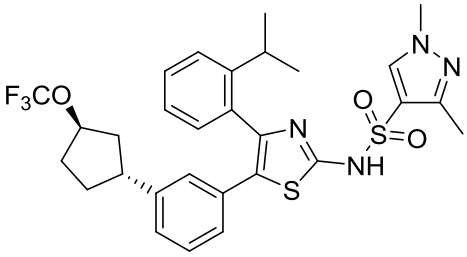


LCMS: Tiempo de retención de LC 2,26 min. MS (ESI) *m/z* 605 $[M + H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,82 (s, 1 H), 7,48 (m,1 H), 7,40 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,19-7,15 (t, *J* = 16,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,90-2,79 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,40-2,32 (m, 1 H), 1,96-1,87 (m, 3 H), 1,59 (m, 2 H), 0,10 (s, 6 H) ppm.

Ejemplo 46B2

N-(4-(2-Isopropilfenil)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida



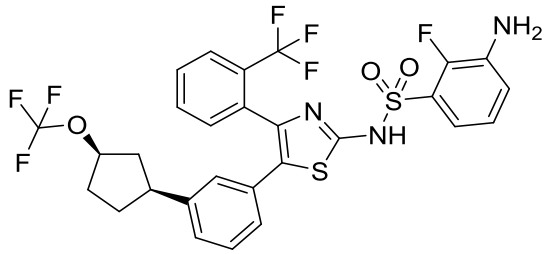
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,27 min. MS (ESI) *m/z* 605 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,84 (s, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,32

(s, 2 H), 7,21-7,17 (t, *J* = 15,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,01 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,21-3,14 (m, 1 H), 2,87-2,82 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,18-2,03 (m, 3 H), 1,93-1,88 (m, 1 H), 1,60-1,56 (m, 1 H), 1,37-1,27 (m, 1 H), 1,01 (s, 6 H) ppm.

Ejemplo 47A1

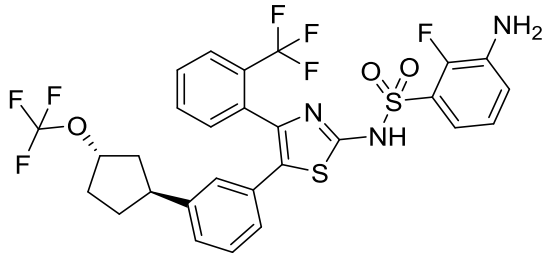
3-Amino-2-fluoro-N-(5-(3-((1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



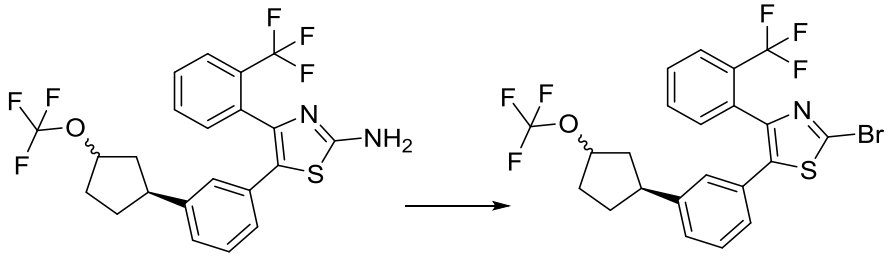
Y

Ejemplo 47A2

3-Amino-2-fluoro-N-(5-(3-((1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



Etapa 1.

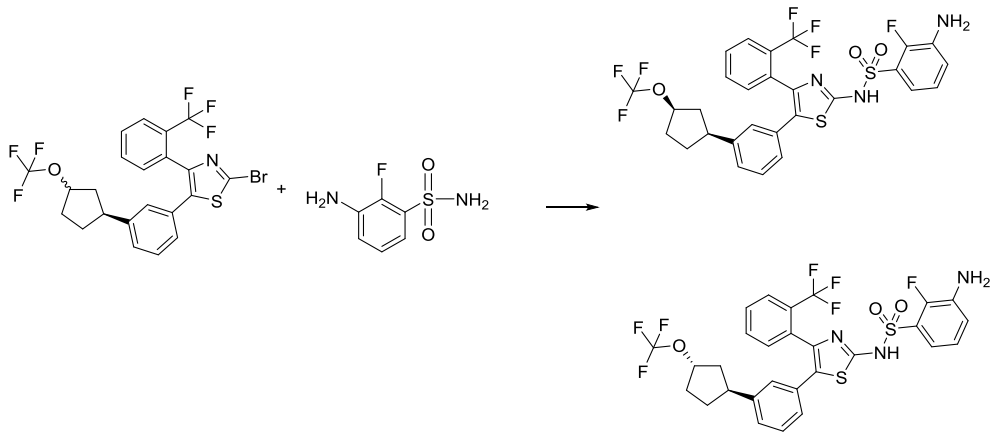


A una solución de 5-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina (obtenida de la síntesis del **Ejemplo 44A**, etapa 5) (330 mg, 0,698 mmol) en MeCN anhidro (5,0 mL) se le agregó $CuBr_2$ (93,5 mg, 0,419 mmol) y nitrito de terc-butilo (71,9 mg, 0,698 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 15 min. Una alícuota verificada mediante análisis de LCMS indicó que se completó la reacción. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo bruto se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar el compuesto deseado 2-bromo-5-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol (220 mg, 58,7 %) como un aceite amarillo claro.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,18 min. MS (ESI) *m/z* 536 $[M+H]^+$.

Etapa 2.



A una solución de 2-bromo-5-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol (220 mg, 0,41 mmol) en DMF anhidro (3,0 mL) se le agregó el **Intermedio R-11** (117 mg, 0,615 mmol), CuI (7,8 mg, 0,041 mmol), K_2CO_3 (170 mg, 1,23 mmol) y *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiamina (18,2 mg, 0,205 mmol) en nitrógeno en una guantera. La reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó a la misma temperatura durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (20 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el **Ejemplo 47A1** (29,8 mg, 11,3 %) como un sólido amarillo claro y el **Ejemplo 47A2** (13,9 mg, 5,25 %), también como un sólido amarillo claro.

La asignación de la estereoquímica fue arbitraria. El primer compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 47A1**, y el segundo compuesto eluido se designó como el **Ejemplo 47A2**. Se desconoce la estereoquímica absoluta.

Ejemplo 47A1

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,18 min. MS (ESI) *m/z* 646 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,66–7,56 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,95–2,81 (m, 1H), 2,45–2,33 (m, 1H), 2,04–1,83 (m, 2H), 1,72–1,45 (m, 2H), 1,25 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 47A2

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,20 min. MS (ESI) *m/z* 646 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67–7,56 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,4

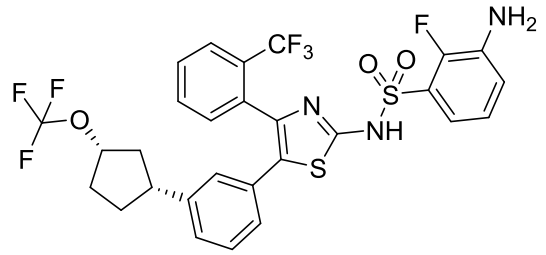
Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 6,6Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,18 (dd, *J* = 17,6, 8,0 Hz, 1H), 2,20-2,07 (m, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,68–1,54 (m, 1H), 1,39 (dd, *J* = 16,4, 8,6 Hz, 1H) ppm.

Ejemplo 47B1 y Ejemplo 47B2:

El **Ejemplo 47B1 y el Ejemplo 47B2** se sintetizaron de manera similar de acuerdo con el protocolo en la síntesis del **Ejemplo 47A1 y 47A2** mediante el uso del intermedio 2-bromo-5-(3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol obtenido de la síntesis del **Ejemplo 44B**, etapa 5.

Ejemplo 47B1

3-Amino-2-fluoro-N-(5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

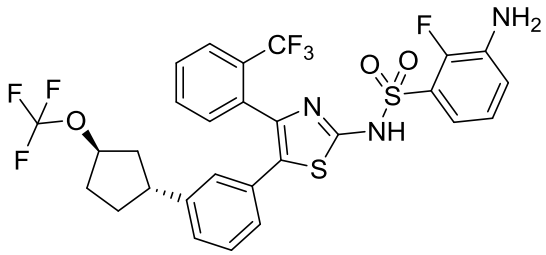


LCMS: Tiempo de retención de LC 2,17 min. MS (ESI) *m/z* 646 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,84-7,82 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 3,89 (br, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 3H), 1,61-1,53 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 47B2

3-Amino-2-fluoro-N-(5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



LCMS: Tiempo de retención de LC 2,21 min. MS (ESI) *m/z* 646 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,96-

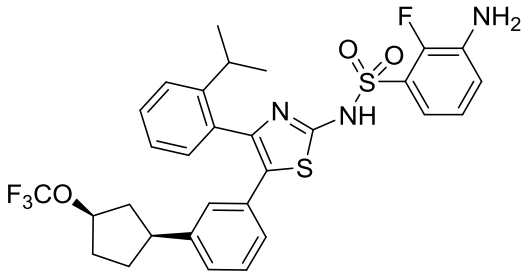
6,92 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,76-4,75 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 3H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 48 (A1, A2, B1, y **B2):**

El **Ejemplo 48 (A1, A2, B1,** y **B2)** se sintetizó de manera análoga al **Ejemplo 47 (A1, A2, B1,** y **B2)** mediante los protocolos que se detallaron anteriormente.

Ejemplo 48A1

3-Amino-2-fluoro-N-(4-(2-isopropilfenil)-5-(3-((1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

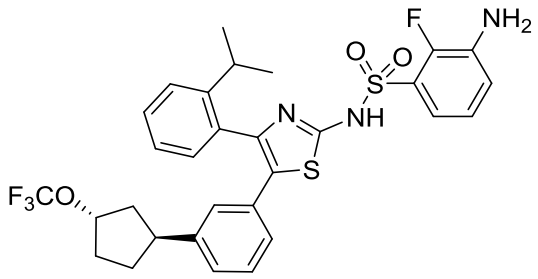


LCMS: Tiempo de retención de LC 2,337 min. MS (ESI) *m/z* 620 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,47 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,05 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,02 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 48A2

3-Amino-2-fluoro-N-(4-(2-isopropilfenil)-5-(3-((1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

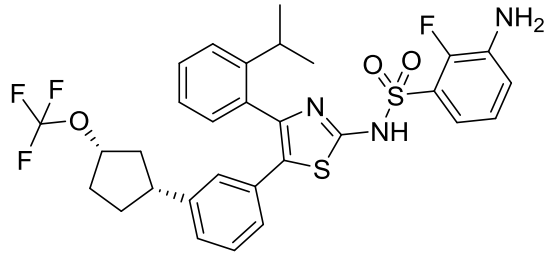


LCMS: Tiempo de retención de LC 2,362 min. MS (ESI) *m/z* 620 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,56 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,02 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,15 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,02 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 48B1

3-Amino-2-fluoro-N-(4-(2-isopropilfenil)-5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida

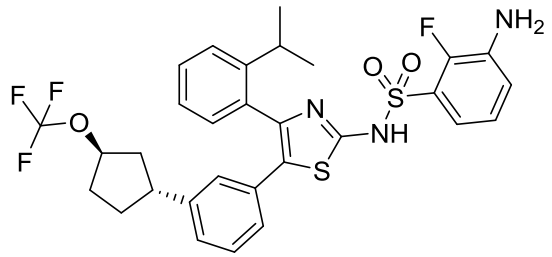


LCMS: Tiempo de retención de LC 2,26 min. MS (ESI) *m/z* 620 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,49-7,45 (m, 1 H), 7,40-7,33 (m, 2 H), 7,30-7,26 (m, 2 H), 7,19-7,15 (m, 1 H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,04-6,89 (m, 4 H), 4,74-4,69 (m, 1 H), 3,90 (br, 2 H), 2,89-2,80 (m, 2 H), 2,39-2,32 (m, 1 H), 1,99-1,85 (m, 3 H), 1,60-1,48 (m, 2 H), 1,01 (s, 6 H) ppm.

Ejemplo 48B2

3-Amino-2-fluoro-N-(4-(2-isopropilfenil)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)tiazol-2-il)bencenosulfonamida



LCMS: Tiempo de retención de LC 2,30 min. MS (ESI) *m/z* 620 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,50-7,46 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,07-6,94 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 4,73-4,70 (s, 1H), 3,89 (br, 2H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 3H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 1H), 1,00 (s, 6H) ppm.

Tabla 3. Ejemplos 49-509

Los siguientes ejemplos se sintetizaron mediante los métodos ilustrados en la síntesis de los Ejemplos 1 a 48 o de manera análoga a los Ejemplos 1 a 48 mediante el uso de los Intermedios adecuados descritos en la sección «Preparación de intermedios» y los materiales de partida disponibles en el mercado.

Tabla 3. Ejemplos 49-509

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,40 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66-7,56 (m, 5H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	1,12	595
50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,40 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66-7,56 (m, 5H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	1,75	582
51	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (brs, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,61-6,54 (m, 2H), 6,44-6,41 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 0,98 (s, 9H) ppm.	ND	658
52	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 5H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,01 (s, 9H) ppm.	2,45	674
53	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,29 (m, 6H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,53-6,50 (m, 1H), 6,42-6,38 (m, 2H), 4,16-3,83 (m, 1H), 1,96-1,72 (m, 1H), 1,33-1,21 (m, 3H), 1,00-0,86 (m, 6H) ppm.	1,68	580
54	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,61-7,52 (m, 3H), 3,51-3,41 (m, 3H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,80-2,67 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,63-1,44 (m, 4H), 0,89(s, 9H) ppm.	ND	568
55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89-7,88 (m, 2H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,74-7,56 (m, 5H), 7,26-7,30 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 1,54-1,5 (m, 2H), 0,9 (s, 9H) ppm.	ND	560
56	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,59-7,55 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 3H),7,22 (dd, *J*=8,0 Hz & 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,23 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,01 (m, 9H) ppm.	1,67	563

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,11 (dd, *J*=7,6 Hz & 8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=7,6 Hz, 1H),7,74-7,72 (m, 3H), 7,60 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J*=8,0 Hz & 8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*=2,0 Hz & 8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 0,91 (m, 9H) ppm.	2,32	582
58	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61-7,40 (m, 6H), 6,76-6,75 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,00 (s, 9H) ppm.	1,67	568
59	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,89-6,76 (m, 2H), 6,74 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 1,01 (s, 9H) ppm.	2,19	580
60	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,00 (s, 9H) .	2,22	562
61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (br s, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	ND	581
62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16-8,11 (m, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 3H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	ND	600
63	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01-7,99 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 3H), 7,48-7,45 (m, 3H), 6,58-6,56 (m, 1H), 6,49-6,46 (m, 2H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,29-1,10 (m, 3H), 0,90-0,88 (m, 6H) ppm.	1,67	658
64	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07-8,04 (m, 1H), 7,90 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 4H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,63-6,58 (m, 2H), 6,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 1,01 (s, 9H) ppm.	ND	600

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
65	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 5H), 6,63-6,49 (m, 3H), 4,24 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H) ppm.	2,07	670
66	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,00 (s, 9H) .	2,06	592
67	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=7,6 Hz, 1H),7,63 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 5H), 7,18 (dd, *J*=8,0 Hz & 8 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J*=8,0 Hz & 1,6 Hz, 1H), 6,68-6,66 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,00 (s, 3 H), 1,00 (s, 9 H) ppm.	1,67	640
68	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,62-7,52 (m, 3H), 4,09-4,08 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,53 (t, 2H), 0,95(s, 9H) ppm.	ND	554
69	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,62-7,52 (m, 3H), 4,09-4,08 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,53 (t, 2H), 0,95(s, 9H) ppm.	ND	554
70	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57-7,54 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,53-6,49 (m, 1H), 6,46-6,41 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 0,86 (s, 9H) ppm.	ND	581
71	^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85-7,42 (m, 6H), 6,62-6,46(m, 3H), 3,76-3,58 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 1,28-1,27 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 6H), 0,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H) ppm.	ND	672
72	^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) 7,39-7,32 (m, 6H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,75-6,74 (m, 1H), 6,53-6,24 (m, 3H), 3,68-3,55 (m, 2H), 1,72-1,71 (m, 2H), 0,88-0,84 (m, 9 H) ppm.	ND	594

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
73	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,0 Hz & *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	ND	599
74	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7,97-7,95 (m, 2H) 7,70 - 7,68 (m, 2H) 7,56-7,52 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,03 (s, 9H) ppm.	ND	563
75	^{1}H NMR **(**400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73-6,72 (m, 1H), 3,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm.	1,73	580
76	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (dt, *J* = 29,6, 7,4 Hz, 3H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,62 – 6,53 (m, 2H), 4,25 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,99 (s, 9H) ppm.	2,38	562
77	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,65-7,59 (m, 3 H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,00 (s, 9H) ppm.	2,30	551
78	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 9,42 (m, 1H), 8,51-8,50 (m, 1H), 8,44-8,42 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,78-6,77 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,25	562
79	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,2 (bs, 1 H), 7,82 (d, J = 8,29 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,20 Hz, 2 H), 7,16 (t, J = 7,82 Hz, 1 H), 7,06 (t, J = 1,86 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 7,73 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,14 Hz, J = 1,59 Hz, 1 H), 5,58 (bs, 2 H), 4,94 (q, J = 8,69 Hz, 2 H)	0,86	581

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
80	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H) , 7,07 (s, 1H), 3,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H) ppm.	1,67	561
81	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,08 (bs, 1 H), 7,82 (d, J = 8,26 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,26 Hz, 2 H), 7,17 (t, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,06 (t, J = 1,93 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 7,59 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,73 (dd, J = 8,32 Hz, J = 1,85 Hz, 1 H), 5,56 (bs, 2 H), 4,26 (t, J = 6,63 Hz, 2 H), 1,55 (q, J = 6,74 Hz, 2 H), 0,76-0,63 (m, 1 H), 0,44-0,34 (m, 2 H), 0,09-0,02 (m, 2 H)	0,93	567
82	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,08 (bs, 1 H), 7,81 (d, J = 8,20 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,26 Hz, 2 H), 7,17 (t, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,06 (t, J = 1,93 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 7,77 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 8,02 Hz, J = 1,70 Hz, 1 H), 5,56 (bs, 2 H), 1,96 (s, 2 H), 0,91 (s, 9 H)	0,97	569
83	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,81-7,79 (m, 1H),7,70-7,68 (m, 1H),7,52-7,50 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 3H),6,91-6,88 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,41	579
84	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H),1,98-1,89 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H) ppm.	2,24	588
85	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64-7,57 (m, 3H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,06	654

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
86	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*) *δ* 7,98-7,94 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H), 3,91 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,96-2,79 (m, 3H), 2,49 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,49-1,11 (m, 6H), 0,87 (s, 9H) ppm.	2,39	568
87	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,57 (d, 2H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,84-6,82 (m,2H), 6,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,24-2,07 (m, 2H), 1,99-1,84 (m, 3H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 3H) ppm.	2,22	574
88	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) *δ* 7,38 – 7,28 (m, 3H), 7,13 (dd, *J* = 14,8, 7,0 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,84 – 6,65 (m, 6H), 4,61 (dt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,99 (s, 9H) ppm.	2,22	552
89	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 8,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,58-7,54 (m, 3 H), 7,50-7,43 (m, 4H), 7,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 1 H), 1,78-1,75 (m, 1 H), 1,25 (s, 9H) ppm.	2,36	687
90	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,03 (bs, 1 H), 7,83 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 7,77-7,67 (m, 3 H), 7,16 (t, J = 7,82 Hz, 1 H), 7,06 (t, J = 1,93 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 7,65 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 8,07 Hz, J = 1,72 Hz, 1 H), 5,7 (d, J = 2,10 Hz, 1 H), 5,57 (bs, 2 H), 4,15-4,04 (m, 2 H), 1,72-1,62 (m, 2 H), 0,91 (s, 9 H)	0,89	550
91	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*): *δ* 7,97-7,94 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,68-7,53 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 4,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,97 (s, 9H) ppm.	2,45	600 $[M-H]^-$
92	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,57-7,55 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,20 (t, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,59-6,54 (m, 1H), 6,48-6,42 (m, 2H), 4,31-4,29 (m, 0,5H), 3,88-3,82 (m, 0,5H), 1,96-1,87 (m, 2,0H), 1,79-1,75 (m, 1,0H), 1,53-1,50 (m, 1,0H), 1,42-1,25 (m, 4,0H), 1,05-0,94 (m, 1,0H), 0,85 (m, 9,0H) ppm.	2,41	648

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
93	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,45 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 5H), 6,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 10,4, 1H), 6,34 (s, 2H), 3,97 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,54-2,50 (m, 2H) ppm.	2,14	606
94	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,98-7,96 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,59-7,51 (m, 4H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,34 (s, 1H), 3,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,32	551
95	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 9,6 Hz, 3H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,55 (dt, *J* = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 2H), 3,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,28	595
96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) *δ* 13,3 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,88-7,77 (m, 6H), 7,61-7,54 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,81 (s, 9H) ppm.	2,19	562
97	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) *δ* 7,33 (m, 3H), 7,23 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 – 6,74 (m, 2H), 6,55 – 6,42 (m, 3H), 4,57 (dq, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 6H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,23	584
98	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,87 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,51 (m, 3H), 4,58 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,26	662
99	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*): *δ* 7,67 (s, 4H), 7,28-7,17 (m, 3H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,35	615 $[M-H]^-$

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
100	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,60 – 7,53 (m, 3H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 7,08 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 6,57 (dt, *J* = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 6,52 – 6,41 (m, 2H), 3,92 – 3,76 (m, 5H), 1,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,35	609
101	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,68-6,96 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,54 (bs, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,34	577
102	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ 8,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,87-7,77 (m, 4H), 7,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,54 (bs, 1H), 3,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,81 (s, 9H) ppm.	2,14	577
103	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 10,13 (br, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 3,93-3,53 (m, 5H), 2,93-2,83 (m, 3H), 2,56-2,51 (m, 1H), 1,53 -1,13 (m, 12H), 0,87 (s, 9H) ppm.	2,27	573
104	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ 8,31-8,30 (m, 1 H), 8,08-7,99 (m, 2 H), 7,78-7,71 (m, 3 H), 7,63-7,56 (m, 4 H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,89-6,83 (m, 2 H), 6,67-6,66 (m, 1 H), 3,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 0,86 (s, 9 H) ppm.	2,19	640
105	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,49 (m, 5H), 7,30 (m, 2H), 3,57 – 3,37 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,35 – 1,26 (m, 4H), 0,92 – 0,73 (s, 9H) ppm.	2,40	567

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
106	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 8,00 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,94 -2,84 (m, 3H), 2,56-2,51 (m, 1H), 1,48-1,25 (m, 12H), 0,87 (s, 9H) ppm.	2,26	651
107	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 3H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 0,92 (s, 5H) ppm.	2,23	592
108	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,92 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 10,6, 7,4 Hz, 2H), 7,67 – 7,56 (m, 3H), 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,19	654
109	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,34-7,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,25-7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89-7,15 (m, 8H), 6,70-6,73 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,42-4,46 (m, 1H) 4,14 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,15-3,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,93-2,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,61-2,66 (m, 2H), 1,61-1,81 (m, 4H), 0,99-1,00 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 0,94-0,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,82 (s, 9H) ppm.	2,35	606
110	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*) *δ* 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,31 – 7,14 (m, 3H), 6,88 (dd, *J* = 7,6, 2,3, 1,5 Hz, 1H), 6,74 (dt, *J* = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,63 – 6,56 (m, 1H), 4,20 – 3,99 (m, 3H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H) ppm.	2,03	635
111	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 5,4 Hz, 11H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H), 0,93 (s, 11H) ppm.	1,63	670

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
112	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ 8,35 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,4 Hz & 7,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,6 Hz & 1,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,6 Hz & 7,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 3,98-3,74 (m, 6H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,54 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,0 Hz,6H), 0,89 (s, 9H) ppm.	2,27	629
113	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 9,6 Hz, 3H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,55 (dt, *J* = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 2H), 3,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,00	596
114	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,18 (bs, 1 H), 7,75 (d, J = 8,11 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,27 (t, J = 8,02 Hz, 1 H), 7,16 (t, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,08 (bs, 1H), 6,96 (d, J = 7,77 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 7,48 Hz, 1 H), 6,76-6,68 (m, 2 H), 5,56 (bs, 2 H), 3,69 (d, J = 5,92 Hz, 2 H), 2,07-1,93 (m, 2 H), 1,90-1,67 (m, 5 H), 1,30-1,15 (m, 2 H)	0,92	624
115	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*): 7,49-7,43 (m, 2H), 7,32-7,19 (m, 4H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,99 (s, 9H) ppm.	2,10	540
116	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ 8,69 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,75-7,58 (m, 5H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,85 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H) ppm.	2,27	562
117	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,52 (dd, J = 18,2, 4,4 Hz, 2H), 7,40 (td, J = 8,0, 4,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 3,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H);	2,37	569

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
118	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 – 6,73 (m, 2H), 6,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 4,60 (dt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H) ppm.	2,06	626
119	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 2H), 6,62 (ddd, *J* = 10,6, 4,6, 1,3 Hz, 3H), 4,64 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,21 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,33 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H) ppm.	2,05	582
120	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*) δ 7,87 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,37 (m, 4H), 7,31 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (td, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,56 – 4,47 (m, 1H), 4,18 – 4,09 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,99 (s, 9H) ppm.	1,85	618
121	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,75-7,74 (m, 1H),7,53-7,51 (m, 1H),7,41-7,26 (m, 4H), 6,98-6,94 (m, 3H), 6,57-6,50 (m,2H),4,50-4,47(m, 1H), 4,32-4,29(m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,18-1,17 (m, 6H), 0,92 (m, 6H),0,99 (s, 9H) ppm.	2,24	568
122	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 12,5, 7,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 20,3, 8,3 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,52 – 6,44 (m, 3H), 4,56 – 4,48 (m, 1H), 3,80 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,27	585
123	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 – 7,73 (m, 2H), 7,69 – 7,55 (m, 3H), 7,53 – 7,40 (m, 2H), 6,49 (dt, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 6,40 – 6,28 (m, 2H), 3,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,19	672

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
124	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,91 (bs, 1 H), 7,75 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,18 Hz, 2 H), 7,25 (t, J = 7,93 Hz, 1 H), 7,16 (t, J = 7,86 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 1,72 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 8,38 Hz, J = 2,12 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 7,66 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 8,07 Hz, J = 1,16 Hz, 1 H), 6,69 (t, J = 1,75 Hz, 1 H), 5,56 (bs, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 0,44-0,3 (m, 4 H)	0,93	560
125	^{1}H NMR (400 mHz, metanol-d_4): δ 0,89 (s, 9H), 1,16 (d, *J*= 6,0 Hz, 6H), 1,74-1,79 (m, 2H), 4,12-4,16 (m, 2H), 4,52-4,54 (m, 1H), 5,58 (d, *J*= 2,4 Hz 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,30-7,58 (m, 6H) ppm.	2,07	539 $[M-H]^-$
126	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82-6,81 (m, 1H), 6,36-6,27 (m, 2H), 4,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,00 (s, 9H) ppm	2,26	595
127	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,56~6,49 (m, 3H), 4,66~4,63 (m, 1H), 3,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,67 (t, *J* = 7,2, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,34	662
128	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 7,97 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 – 6,35 (m, 3H), 3,71 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,69 (dd, J = 9,4, 4,2 Hz, 1H), 1,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,85 – 0,77 (m, 2H), 0,64 – 0,57 (m, 2H) ppm.	2,44	644
129	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,48 (dt, J = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 6,41 – 6,29 (m, 2H), 3,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,24	632

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
130	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,80-7,79 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,37-7,29 (m, 2 H),7,17 (dd, J = 1,6 Hz & 7,6 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 2,4 Hz& 8,0 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 7,6 Hz & 7,6 Hz, 1 H), 6,55-6,47 (m, 3H), 4,55–4,52 (m, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,15-1,12 (m, 2 H), 0,90-0,87(m,2 H)	2,19	623
131	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,38-7,34 (m, 3 H), 7,25 (dd, *J* = 8,0 Hz & 8,0 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,88 (dd, *J* = 7,6 Hz, 7,2 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,54-6,50 (m, 3 H) 4,60–4,57 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H), 1,16-1,13 (m, 2 H), 0,88 (m, 2 H)	1,63	622
132	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,64 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,24 (m, 3H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,43 (m, J = 12,9 Hz, 3H), 4,53 (m, 1H), 3,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,57 (m, J = 7,0 Hz, 1H), 1,56 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 0,86 (s, 9H) ppm.	2,11	655
133	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 6,63 – 6,55 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,02 (s, 2H), 1,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,24	680
134	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (ddd, *J* = 30,3, 16,5, 8,2 Hz, 4H), 7,05-6,83 (m, 2H), 6,56 (dd, *J* = 24,9, 7,7Hz, 2H), 4,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,00(s, 3H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 5,5 Hz, 6H), 1,00 (s, 9H) ppm.	2,24	645

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
135	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 5H), 7,29 – 7,19 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,91 – 6,86 (m, 1H), 6,65 – 6,53 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,82 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H) ppm.	2,17	702
136	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 7,99 – 7,80 (m, 3H), 7,65 (p, J = 7,2 Hz, 3H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 6,41 – 6,29 (m, 2H), 3,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,63 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,24	686
137	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,93 (m, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,56 – 6,44 (m, 3H), 4,63 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,33 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,30	676
138	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) *δ* 7,88-7,77 (m, 4H), 7,18-6,97 (m, 4H), 6,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,54 (bs, 1H), 4,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,44	645
139	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 – 6,42 (m, 3H), 4,51 (dt, J = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,34	716
140	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,00 (s, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,38-7,43 (m, 3 H), 6,55 (m, 1 H), 6,45 (m, 2 H), 3,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 0,93 (s, 9 H) ppm.	2,28	672

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
141	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,16 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,0 hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 2H), 6,71 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,88 (s, 12H) ppm.	ND	646
142	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) 7,51-7,50 (m, 1H), 7,29-7,14 (m, 5H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,42-6,37 (m, 2H), 6,22-6,19 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm.	1,94	612
143	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-$_{d4}$) 7,53-7,51(m, 1H), 7,35-7,20 (m, 4H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,43-6,37 (m, 2H), 6,22-6,20 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 2H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,33-3,32 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm.	1,96	612
144	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H),7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59-6,48 (m, 3H), 4,61-4,58 (br, 3H), 3,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,26	585
145	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,86-7,80 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H),7,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H),, 6,55-6,50 (m, 3H), 4,61-4,58 (m, 1H), 3,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,68 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,25	663
146	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,98 (s, 1 H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,46 (m, 3 H), 7,34 (m, 3 H), 6,55 (m, 1 H), 6,40 (m, 2 H), 3,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 0,92 (s, 9 H) ppm.	1,55	726

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
147	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,15 (bs, 1 H), 11,54 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,29 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,45 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 2,71 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,18 Hz, 2 H), 7,48 (dd, J = 8,34 Hz, J = 1,50 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 7,97 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 8,31 Hz, J = 1,97 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 6,64 (t, J = 1,94 Hz, 1 H), 6,55 (t, J = 2,01 Hz, 1 H), 3,79 (t, J = 7,19 Hz, 2 H), 1,51 (t, J = 7,21 Hz, 2 H), 0,85 (s, 9 H)	1,02	600
148	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,90 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 6,92-6,87(m, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,54-6,51 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,04-4,97 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,23	734
149	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,74 (s, 1H), 8,02 (t, J = 3,8 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 4,3, 2,2 Hz, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 10,7, 7,2, 1,9 Hz, 3H), 4,65 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,40	730
150	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,69-6,32 (m, 5H), 3,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,29	688
151	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,19-6,49 (m, 7H), 4,65-4,62 (m, 1H), 3,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,33	609
152	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,54 (td, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 3H), 6,90 (ddd, *J* = 7,8, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,53 – 6,45 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,81 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,62 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,27	612

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
153	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 3H), 7,52 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,80 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,62 (t, *J* =7,0 Hz, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,16	690
154	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,65~7,60 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61~6,58 (m,1H), 6,53~6,49 (m, 2 H), 3,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,68 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,99 (s, 9H) ppm.	2,29	595
155	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,00~6,90 (m, 2 H), 6,55 (m, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,59~4,56 (m,1H), 3,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,67~1,61 (m, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,13	585
156	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,53 – 6,38 (m, 3H), 3,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,62 (s, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,87 (dt, J = 6,2, 4,6 Hz, 2H), 0,67 – 0,61 (m, 2H) ppm.	2,26	566
157	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 13,33 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,62 – 7,52 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,32	598
158	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83 (dd, J = 5,3, 3,8 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 29,5, 11,0, 6,2 Hz, 3H), 7,46 (dd, J = 5,1, 3,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (dt, J = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 6,39 – 6,27 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,20	595
159		1,59	618

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
160	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,40-7,36 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 6,92-6,87 (m, 2H), 6,60-6,58(m, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 6,42 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 5,04-4,97 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 2H), 1,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,23	656
161	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,81 (s, 3H), 7,62 (s, 2H), 7,46 (s, 2H), 6,47 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 3,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	1,59	673
162	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,71-7,53 (m, 5H), 6,60-6,57 (m, 1H), 6,46 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,639-1,604 (m, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm.	1,67	704
163	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,201-8,161 (m, 1H), 7,998-7,975 (m, 1H), 7,727-7,700(m, 2H), 7,563-7,557 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,62-6,60 (m, 1H), 6,528-6,500 (m, 1H), 6,390 (s, 1H), 3,842-3,806 (m, 2H), 1,642-1,607 (m, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm.	1,67	616
164	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,60 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 4H), 6,90 (dd, *J* = 11,4, 2,3 Hz, 2H), 6,75 (ddd, *J* = 14,7, 10,3, 5,4 Hz, 4H), 6,63 – 6,52 (m, 4H), 6,47 (s, 2H), 4,89 (s, 39H), 4,56 (dt, *J* = 12,0, 6,1 Hz, 2H), 3,82 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 3,33 (dt, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 72H), 1,62 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,14 (d, *J* = 6,0 Hz, 12H), 1,05 – 0,93 (m, 9H) ppm.	2,23	603
165	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,05 – 7,79 (m, 3H), 7,74 – 7,56 (m, 2H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,49 (dt, J = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 6,42 – 6,29 (m, 2H), 3,77 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,27	598
166	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (m, J = 13,9, 6,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,69 – 6,22 (m, 4H), 3,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,19	576

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
167	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,55 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H),7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,54 (m, 1 H), 6,42 (m, 2 H), 3,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,04 (s, 3 H), 1,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 0,92 (s, 9 H) ppm.	2,27	636
168	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 – 7,80 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 2H), 7,44 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,49 (dt, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 6,40 – 6,26 (m, 2H), 3,77 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,22	637
169	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,28-7,26 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,67-6,30 (m, 4H), 3,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.	ND	610
170	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) 7,71-7,67 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm.	1,65	613
171	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,60 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,51 (ddd, *J* = 16,4, 10,7, 5,5 Hz, 3H), 4,52 (dd, *J* = 12,0, 5,9 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,94 (s, 9H) ppm.	1,65	681
172	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,2 Hz,1H), 6,62 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,98 (s, 9H) ppm.	2,23	596
173	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,05 – 7,95 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 21,2, 7,6 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,77 – 6,32 (m, 4H), 3,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,23	580

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
174	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 – 7,52 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,68 – 6,58 (m, 2H), 6,47 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,29	616
175	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,18 (bs, 1 H), 7,75 (d, J = 8,32 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,12 Hz, 2 H), 7,28 (t, J = 7,93 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 1,94 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 7,69 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 8,22 Hz, J = 2,03 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 7,88 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 7,87 Hz, J = 1,37 Hz, 1 H), 6,66 (t, J = 1,96 Hz, 1 H), 5,56 (bs, 2 H), 3,78 (t, J = 7,25 Hz, 2 H), 1,51 (t, J = 7,25 Hz, 2 H), 1,22-1,14 (m, 2 H), 0,80 (s, 6 H), 0,76 (t, J = 7,40 Hz, 3 H)	1,02	590
176	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,92 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,99 (s, 9H) ppm.	2,18	596
177	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,32-7,37 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 6,96 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 6,78-6,86 (m, 2H), 6,51-6,63 (m, 3H), 4,55-4,61 (m, 1H), 3,96-3,99 (m, 1H), 3,70-3,74 (m, 1H), 2,58-2,62 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H), 1,22 (d, *J* =4,0 Hz, 3H) ppm.	2,13	610
178	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,61-6,64 (m, 2H), 6,34 (s, 2H), 6,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,69 (bs, 1H), 4,08 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,01 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,43	654
179	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,10 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 6,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 4,86 (s, 2 H), 4,65~4,62 (m, 1H), 3,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,29 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,13	585

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
180	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 13,5, 9,4 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 9,6, 1,8 Hz, 1H), 4,67 – 4,47 (m, 3H), 4,35 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,00 (s, 9H) ppm.	2,19	604
181	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 – 6,38 (m, 3H), 6,35 – 6,26 (m, 2H), 3,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H) ppm.	2,17	577
182	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,58-7,54 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,02 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,58 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,86-5,84 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 3H), 4,14–4,00 (m, 2H), 1,79 (d, J=8,3 Hz, 2H), 1,32-1,30 (m, 6H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,04	541
183	HNMR (DMSO-d6, 400 MHz) 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 7,6 Hz & 8,0 Hz, 1 H), 7,36-7,33 (m, 2 H), 7,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 4,67 (m, 1H), 3,78 (t, *J* = 6,8 Hz,2 H), 1,52 (t, *J* = 6,8 Hz,2 H), 0,99 (d, *J* = 5,6 Hz, 6 H), 0,85 (s, 9 H) ppm.	2,33	653
184	^{1}HNMR (400 MHz , DMSO-d_6) 7,69 (dd, *J* = 7,6 Hz & 8,0 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,36-7,34 (m, 2 H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,34 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,80 (t, *J* = 6,8 Hz,2 H), 2,99 (s, 6H), 1,53 (t, *J* = 6,8 Hz,2 H), 0,99 (d, *J* = 5,6 Hz, 6 H), 0,86 (s, 9 H) ppm.	2,43	681
185	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): 8,18 (q, J=7,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,31 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,61-6,52 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 2H),1,62 (t, J=6,8 Hz, 2H),1,30-1,26 (m, 3H) 0,92 (s, 9H) ppm.	2,24	660

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
186	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): 7,60-7,56 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,24 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,70 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,58-6,51 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 1,62 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,29-1,11 (m, 3H) 0,95 (s, 9H) ppm.	2,18	657
187	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,60-6,50 (m, 4H), 4,60-4,52 (m, 3H), 3,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,68 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,02	585
188	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,64 – 7,49 (m, 3H), 7,41 (dd, J = 16,5, 7,6 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,00 (s, 9H) ppm.	2,28	610
189	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,61-7,59 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,62-6,55 (m, 2H), 6,50-6,45 (m, 2H), 3,90 (dd, *J* = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 3,51 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H) ppm.	ND	609
190	^{1}H NMR (400 MHz,cloroformo-*d*) *δ* 8,23 (dd, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61-6,58 (m, 1H), 4,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 1,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm.	2,02	621

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
191	^{1}H NMR (400 MHz,cloroformo-*d*) *δ* 8,20 (dd, *J* = 4,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* =8,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 2,0 Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 6,69-6,65 (m, 2H), 6,61-6,58 (m, 1H), 4,74 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,51-2,47 (m, 1H), 1,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm.	2,11	649
192	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,51 (dd, J = 24,0, 7,9 Hz, 3H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,26	597
193	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 12,8, 7,7 Hz, 3H), 6,49 (dd, J = 24,0, 9,4 Hz, 2H), 6,32 – 6,25 (m, 2H), 3,72 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,60 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,33	609
194	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,06 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,15 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,61-6,58 (m, 1H), 6,50-6,46 (m, 3H), 6,02 (m, 2H), 4,65-4,38 (m, 1H), 3,80 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,62 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,23-1,21 (d, J=6,0 Hz, 6H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,25	585
195	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,55-7,59 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 6,97-6,99 (m, 1H) 6,85-6,89 (m, 1H), 6,58-6,61 (m, 1H), 6,50-6,55 (m, 3H), 4,55-4,64 (m, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 6H), 1,23 (d, *J* =8,0 Hz, 3H) ppm.	2,15	611
196	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 7,60 (dd, *J* =7,6 Hz & 8,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* =7,2 Hz, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,13 (d, *J* =8 Hz, 1 H), 6,61-6,55 (m, 3H), 6,50 (d, *J* =8,8 Hz, 1 H); 4,68 (br S, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,05 (t, *J* =6,4 Hz, 2 H), 1,96 (t, *J* =6,4 Hz, 2 H), 1,33 (d, *J* =6,0 Hz, 6 H), 1,24 (s, 6 H) ppm	2,17	655

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
197	^{1}H NMR (400 MHz cloroformo-*d*) δ 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,70 – 6,40 (m, 2H), 6,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,56 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,90 (s, 9H) ppm.	2,24	578
198	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,71 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 7,57 (ddd, *J* = 11,3, 7,9, 3,5 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 9,9, 1,8 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 9,6, 1,8 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,64 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H) ppm.	2,19	614
199	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,48 (ddd, *J* = 13,7, 8,5, 3,9 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,48 (dt, *J* = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,30 (dd, *J* = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,25	601
200	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,52 (s, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 3,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (s, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	1,66	610
201	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,33 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,64 – 7,48 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 1H), 6,71 – 6,64 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,72 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H) ppm.	1,94	597
202	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,57-7,55 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 3H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,59(dd, *J* = 4,0 Hz,1H), 6,49-6,48 (m, 2H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,77-3,76 (m, 1H), 2,63-2,62 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm.	2,18	620
203	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,49 (d, *J* = 11,7 Hz, 5H), 7,36 (s, 1H), 6,62 – 6,44 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 1,72 – 1,63 (m, 1H), 1,32 (s, 1H), 1,08 (d, *J* = 4,3Hz, 3H), 0,84 (s, 9H) ppm.	1,68	609

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
204	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,05 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,35 – 6,28 (m, 2H), 3,79 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,32	663
205	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,48 – 7,30 (m, 8H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,53 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 6,44 (s, 3H), 3,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 5H), 0,98 – 0,87 (m, 23H)	2,20	611
206	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,64-7,56 (m, 5H), 6,87 (d, J=10,8Hz, 1H), 6,69 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,74 (d, J=9,6Hz, 1H), 3,67 (d, J=9,6 Hz, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,86 (s, 9H) ppm.	2,19	609
207	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,60-7,51 (m, 4H), 7,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,39-6,35 (m, 2H), 4,00-3,91 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,39 (s, 3H) ppm.	2,01	665
208	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 12,95 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 3H), 6,51-6,50 (m, 4H), 6,12 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,00-0,97 (m, 15H) ppm	2,30	586
209	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,57-7,52 (m, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,76-6,40 (m, 5H), 3,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	ND	661
210	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,73-7,71 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,26 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,72-6,68 (m, 2H), 6,61-6,59 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H) ppm.	2,07	611

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
211	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,34 (bs, 1 H), 10,14 (bs, 1 H), 8,28 (t, J = 1,90 Hz, 1 H), 7,78 (dt, J = 7,86 Hz, J = 1,72 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,39 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,39 Hz, 2 H), 7,54-7,45 (m, 2 H), 7,28 (t, J = 7,96 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 8,26 Hz, J = 2,20 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 7,84 Hz, 1 H), 6,67 (t, J = 1,90 Hz, 1 H), 3,80 (t, J = 7,15 Hz, 2 H), 2,59 (sept,, J = 6,85 Hz, 1 H), 1,52 (t, J = 7,20 Hz, 2 H), 1,10 (d, J = 3,81 Hz, 6 H), 0,86 (s, 9 H)	1,05	646
212	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,64 – 7,53 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 16,3, 8,2 Hz, 4H), 6,66 – 6,59 (m, 1H), 6,52 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H) ppm.	2,36	597
213	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) *δ* 7,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 6,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,07 (s, 9H) ppm.	1,60	619
214	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,98 – 7,94 (m, 2H), 7,64 – 7,54 (m, 3H), 7,51 – 7,41 (m, 4H), 6,69 – 6,62 (m, 1H), 6,36 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,51 – 4,44 (m, 1H), 1,89 – 1,68 (m, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 2H), 1,48 (dd, J = 13,9, 3,7 Hz, 1H), 1,40 – 1,32 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,93 (s, 3H) ppm.	2,38	609
215	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,53-6,40 (m, 3 H), 6,32 (s, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 1,95-1,86 (m, 1 H), 1,75-1,68 (m, 1 H), 1,66-1,54 (m, 2 H), 1,46 (m, 1 H), 1,39-1,33 (m, 1 H), 1,05 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H) ppm.	2,34	607
216	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,63 – 7,50 (m, 3H), 7,41 (dd, *J* = 15,6, 7,7 Hz, 3H), 6,59 (dd, *J* = 25,6, 17,6 Hz, 4H), 4,09 (t, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,07 (s, 9H) ppm.	2,16	631
217	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,43 – 6,34 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,06 (s, 9H) ppm.	1,62	633

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
218	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) 7,52-7,54 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 6,38-6,74 (m, 4H), 3,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.	ND	ND
219	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 4H), 7,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,61 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,36	593
220	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,58-7,52 (m, 3H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,40-6,35 (m, 2H),, 4,01-3,92 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,40 (s, 3H) ppm.	2,11	693
221	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,69-7,56 (m, 5H), 7,26 (d, J =7,2 Hz, 1 H), 6,73-6,61 (m, 4 H), 3,77 (s, 2 H), 1,23 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H) ppm.	1,56	625
222	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,56 (m, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (m, J = 29,0, 15,5 Hz, 3H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,90 (s, 9H) ppm.	2,25	613
223	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,61 – 7,53 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 16,0, 8,0 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 1,79 (m, J = 27,9, 11,4, 5,3 Hz, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 2H), 1,47 (dd, J = 13,7, 3,7 Hz, 1H), 1,39 – 1,31 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,93 (s, 3H) ppm.	2,35	625
224	^{1}HNMR (400 MHz , cloroformo-*d*) 8,41-8,33 (m, 2H), 7,89-7,77 (m, 2 H), 7,28 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,58-6,46 (m, 3 H), 4,66-4,63 (m, 1 H), 3,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,32-2,18 (m, 3 H), 1,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H), 0,95 (s, 9 H) ppm.	2,44	695

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
225	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,64 – 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, *J* =8,0 Hz, 2H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,47 – 6,27 (m, 2H), 4,03 (dd, *J* = 12,0, 8,0 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,23 (dd, *J* = 32,0, 16,0 Hz, 8H), 0,90 (d, *J* = 24,0 Hz, 6H) ppm.	2,39	635
226	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,68 – 7,44 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,91 – 1,28 (m, 6H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H) ppm.	2,39	621
227	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,40 – 7,29 (m, 4H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,41 – 6,27 (m, 2H), 3,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,15 (s, 6H), 1,63 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,53	582
228	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,52-7,56 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 6,99-7,01 (m, 1H), 6,90-6,92 (m, 1H), 6,64-6,65 (m, 1H), 6,42-6,53 (m, 4H), 2,01 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,24	611
229	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,64~7,58 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,64~6,59 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 4,13~4,04 (m, 2H), 2,21~2,12 (m, 2 H), 1,43 (s, 3H) ppm.	2,08	651
230	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,81 – 6,71 (m, 1H), 6,47 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,26 (m, 2H), 3,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,62 (s, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,44	568
231		1,04	644
232	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,61 – 7,53 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 16,0, 8,0 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 1,79 (m, J = 27,9, 11,4, 5,3 Hz, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 2H), 1,47 (dd, J = 13,7, 3,7 Hz, 1H), 1,39 – 1,31 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,93 (s, 3H) ppm.	2,35	625
233		0,57	605

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
234	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,00 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 5H), 7,26-7,07 (m, 4H), 6,62-6,58 (m, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 6,41-6,38 (m, 1H), 4,89 (s, 2H) ppm.	2,29	585
235	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,00 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,06 (s, 9H) ppm.	2,15	645
236	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,04 – 7,86 (m, 4H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,66 – 7,46 (m, 3H), 3,86 – 3,71(m, 2H), 2,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,68 (q, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,93 (dd, *J* = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 1,80 – 1,64 (m, 2H), 1,61 – 1,48 (m, 1H), 1,42 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,36 – 1,25 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,86 (s, 3H) ppm.	2,35	552
237	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (dd, *J* = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 8,0, 4,3 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,70 (q, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 1,82 – 1,64 (m, 2H), 1,64 – 1,49 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,32 (dt, *J* = 12,5, 7,3 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,87 (s, 3H) ppm.	2,32	568
238		0,85	593
239	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,59 – 6,43 (m, 2H), 6,41 – 6,30 (m, 2H), 3,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,35	569
240	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,60 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 13,7, 6,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (dt, J = 10,4, 2,1 Hz, 1H), 6,41 – 6,28 (m, 2H), 3,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,16 (s, 6H), 1,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,44	583

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
241	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,08 – 7,98 (m, 2H), 7,65 – 7,48 (m, 3H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 7,23 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 – 6,37 (m, 3H), 3,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,71 (ddd, J = 13,4, 8,4, 5,3 Hz, 1H), 1,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,90 – 0,83 (m, 2H), 0,69 – 0,61 (m, 2H) ppm.	2,47	551
242	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,47 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,35	617
243	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,12 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,46 (d, *J* = 12,0Hz, 1H), 6,38 – 6,26 (m, 2H), 3,66 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,62 – 1,58 (m, 8H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,40	597
244	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (d, J = 30,0 Hz, 2H), 6,40 (dd, J = 32,5, 17,2 Hz, 3H), 5,93 (s, 2H), 4,39 – 4,30 (m, 1H), 2,10 (d, J = 4,3 Hz, 6H), 1,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,66 (dd, J = 13,6, 6,7 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (s, 3H) ppm.	1,96	567
245		ND	ND
246	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*=5,2 Hz & 1,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6,59-6,49 (m, 3 H), 4,67-4,64 (m, 1 H), 3,90 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,24 (s, 3 H), 1,68(t, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,32 (d, *J*=6 Hz, 6H), 0,96 (s, 9 H) ppm.	2,44	695
247	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 6,52 – 6,40 (m, 1H), 6,36 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,35 (td, J = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 6H), 2,15 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 1,90 (dd, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 3H), 1,46 – 1,36 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm.	2,14	595

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
248	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 – 6,81 (m, 2H), 6,48 (dt, J = 10,4, 2,1 Hz, 1H), 6,42 – 6,28 (m, 2H), 3,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 2,15 (s, 6H), 2,03 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 1,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,04	609
249	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,59-7,57 (m, 1H), 7,52-7,51 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,45-6,38 (m, 2H), 6,33-6,31 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,86-2,79 (m, 1H), 1,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,21-0,98 (m, 6H), 0,91 (s, 9H) ppm.	1,76	583
250	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,91-7,93 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 2H), 3,67-3,68 (s, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 3,36-3,39 (m, 1H), 3,04-3,06 (m, 1H), 2,87-2,90 (m, 1H), 2,61-2,66 (m, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,14-2,15 (m, 1H), 1,87-1,88 (m, 1H), 0,84 (s, 9H) ppm.	2,13	568
251	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,46 (dt, *J* = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,28 (m, 2H), 3,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,14 (s, 6H), 2,13 (s, 6H), 1,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,08	583
252		ND	ND
253	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,62 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 7,46 – 7,31 (m, 3H), 7,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,62 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,43	623
254	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,29	561

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
255	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58 – 7,44 (m, 3H), 7,34 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,57 – 6,44 (m, 3H), 4,62 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 3,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,33 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,46	569
256		ND	ND
257	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,98-8,00 (m, 2H), 7,48-7,61 (m, 5H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 0,99 (s, 9H) ppm.	2,35	547
258	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,07(m, 2H), 7,58 (m, 6H), 6,48 (d, *J* =10,4 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,12	607
259	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,48-6,45 (m, 1H), 6,37-6,31 (m, 2H), 3,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	1,63	601
260	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,03 (br s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,47 (m, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,47-6,43 (m, 1H), 6,35-6,30 (m, 2H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,57	583
261	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,93 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,19-7,18 (m, 2 H, 6,96 (s, 1 H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,51-6,48 (m, 2 H), 6,31 (s, 1H), 4,54-4,51(m, 1H), 3,70 (t, *J*=6 Hz, 2 H), 1,50 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H), 1,02 (d, *J*=6 Hz, 6 H), 0,81 (s, 9H) ppm.	1,63	653

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
262	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,47-7,50 (m, 2 H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,11-7,13 (m, 2 H), 7,04 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 4,57-4,66 (m, 1 H), 3,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H), 0,93 (s, 9 H) ppm.	2,77	597
263	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,96 - 7,94 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 3H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 2,91 - 2,74 (m, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,45 - 1,39 (m, 1H), 1,20 - 1,15 (m, 1H）, 0,91 (s, 9H) ppm.	2,36	540
264		1,05	592
265	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,50 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 21,4, 9,8 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 4H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,04 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,18 (d, J = 74,6 Hz, 6H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,66	622
266	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 6,71 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,44 (dt, J = 10,4, 2,1 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 11,8, 9,9 Hz, 2H), 3,99 – 3,86 (m, 1H), 3,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 16,7, 8,0 Hz, 1H), 2,16 – 1,95 (m, 9H), 1,72 (m, J = 2,7 Hz, 1H), 1,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,87	622
267	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,57 – 7,548 (m, 3H), 7,23 – 7,16 (m, 3H), 6,91 – 6,89 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,10 – 4,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,64– 1,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,926 (s, 9H) ppm.	2,45	663
268	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (s, 2H), 6,48 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,73 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.	1,76	607

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
269	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 3H), 6,68 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,37 – 6,27 (m, 2H), 3,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 2,12 (s, 6H), 2,02 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 1,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H)	2,60	608
270	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,04 (s, 1H), 7,90-7,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,64 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,09 (s, 6H), 0,92 (s, 9H) ppm.	1,72	637
271	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,42 – 6,25 (m, 3H), 3,70 (dt, J = 14,3, 6,9 Hz, 6H), 2,38 – 2,03 (m, 8H), 1,61 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,45	595
272		1,03	602
273	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,82– 7,79 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,61-6,55 (m, 3H), 3,33 (s, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,12	563
274	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,45-7,55 (m, 3 H), 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,37-6,46 (m, 3 H), 4,47-4,56 (m, 1 H), 3,63-3,75 (m, 2 H), 1,99 (s, 3 H), 1,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,11 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 0,93 (s, 9 H) ppm.	2,48	583
275	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,37-6,47 (m, 3 H), 4,47-4,56 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,63-3,75 (m, 2 H), 1,99 (s, 3 H), 1,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 0,93 (s, 9 H) ppm.	2,48	613

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
276		1,08	618
277	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 6,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,60 (dt, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 2,23 – 2,13 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 6H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,45	625
278	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,06 (s, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,60-7,38 (m, 5H), 7,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,25–7,21 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 6,58-6,53 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,84 (m, 1H), 1,04 (m, 6H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,44	521
279	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 8,02-7,91 (m, 2H), 7,64-7,38 (m, 7H), 6,57-6,54 (m, 1H), 6,49-6,41 (m, 2H), 4,05-3,85 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,46 (s, 3H) ppm.	2,08	611
280		0,98	576
281	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,90-7,92 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 (t, *J* =8,0 Hz, 2H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 1H), 6,68-6,70 (m, 2H), 6,67-6,69 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,02 (s, 9H) ppm.	4,14	665
282	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) 7,84-7,82 (m, 1 H), 7,66-7,64 (m, 1 H), 7,54 (dd, *J*=7,6 Hz& 7,6 Hz, 1H), 7,47-7,18 (m, 1 H), 7,18 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J*=10 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,36(d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,25 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,90 (t, *J*=7,2 Hz, 4 H), 3,36 (s, 2H), 2,32-2,28 (m, 2H), 0,98 (s, 9 H) ppm	2,35	621
283	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7,82-7,81 (m, 1 H), 7,65-7,62 (m, 1 H), 7,56 (dd, *J*=7,6 Hz& 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 1 H), 7,34-7,33 (m, 1H), 6,61 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,50 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 6,42(s, 1H), 6,26 (dd, *J*=9,2 Hz & 2 Hz, 1H), 3,36 (s, *2* H), 0,98 (s, 9 H) ppm	2,21	581

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
284	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,16 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,15 (s, 6H), 0,98 (s, 9H) ppm.	2,34	507
285	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,56 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,47 (dt, J = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,31 (m, 2H), 6,30 – 6,22 (m, 1H), 3,72 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 3,26 (s, 2H), 2,26 – 2,12 (m, 8H), 0,95 (s, 9H)	2,41	581
286		1,07	618
287		1,05	612
288		1,03	584
289	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 8,53-8,54 (m,1H), 8,27-8,29 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 8,10-8,12 (m, 1H), 7,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,64(m, 2H), 7,44-7,46(m, 2H), 7,27-7,29 (m, 1H), 6,68-6,70 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 1,02 (s, 9H) ppm.	2,39	659
290	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,59 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,83-6,81 (m, 2 H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,48-6,40 (m, 3 H), 4,55-4,47 (m, 3 H), 3,76-3,65 (m, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,61 (t, *J* =7,2 Hz, 2 H), 1,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 0,93 (s, 9 H) ppm.	1,74	599
291	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,12-6,07 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 3,20 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,11-3,09 (m, 1H), 3,17 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,83 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,11-2,10 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 0,93 (s, 9H) ppm.	2,39	636
292	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): 7,94-7,92 (m, 2H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 3H), 1,24 -1,10 (m, 8H), 0,94 (s, 3H), 0,78 (s, 3H) ppm.	2,36	526

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
293	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,53 (m, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,4, 0,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (t, 1H), 7,07 (dd, J = 16,7, 7,7 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 6,40 (dt, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,24 – 6,15 (dt, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,10 (s, 6H), 0,89 (s, 9H) ppm.	2,26	541
294	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): 7,93-7,91 (m, 2H), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,10 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 3,65-3,63 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,53 -1,44 (m, 2H), 1,27-1,15(m, 8H), 0,99 (s, 3H), 0,81 (s, 3H) ppm.	2,25	542
295	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,0-7,95 (m, 2 H), 7,66-7,43 (m, 7H), 6,87-6,48 (m, 3H), 4,04 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,80 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,36-1,40 (m, 9H) ppm.	1,47	611
296	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,33 (t, J = 15,2 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,51 – 6,42 (m, 2H), 6,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,07 (s, 6H), 0,97 (s, 9H) ppm.	1,96	541
297	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 4,0, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,62 – 4,58 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 1,31 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H), 0,98 (s, 9H) ppm.	2,23	553
298	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 8,23-8,15 (m, 2H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,61 (td, *J* = 7,6 Hz & 2,0 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 3H), 6,77 (dd, *J* = 7,6 Hz & 2,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,70 (s, 3H),1,66 (s, 3H), 0,97 (s, 9H) ppm.	2,20	583

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
299	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,15-7,14 (m, 2H), 7,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,77-6,76 (m, 1H), 6,61-6,60 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,34	563
300	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,16 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,15 (s, 6H), 0,98 (s, 9H) ppm.	2,30	563
301	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,38-7,34 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 3H), 6,68-6,66 (m, 2H), 5,99 (br, 2H), 3,38 (dd, *J* = 8,8 Hz, 16,8 Hz, 2H), 0,97 (s, 9H) ppm.	1,99	543
302	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,99 - 7,96 (t, 3H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,14 - 7,12 (m, 2H), 3,63 - 3,60 (m, 2H), 2,78 - 2,75 (t, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 2,21 (d, *J* = 2,8Hz, 6H), 1,76 - 1,65 (m, 2H), 1,47 - 1,42 (m, 2H), 1,16 - 1,06 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,75 (s, 3H) ppm.	2,30	512
303	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,81 – 6,73 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,07 (s, 6H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,44	523
304	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,84-7,81 (m, 2 H), 7,71-7,66 (m, 2 H), 7,56-7,50 (m, 2 H), 7,43 (m, 2 H), 7,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,79-6,77 (m, 1 H), 6,61 (m, 2 H), 3,34 (dd, *J* = 16,4, 8,4 Hz, 2 H), 0,97 (s, 9 H) ppm.	2,40	581
305	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,75-7,68 (m, 3 H), 7,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,51 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,10 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,81-6,78 (m, 1 H), 6,62-6,60 (m, 2 H), 3,36 (dd, *J* = 15,2, 8,4 Hz, 2 H), 0,97 (s, 9 H) ppm.	2,43	665

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
306	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 5H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 10,2, 5,0 Hz, 2H), 3,28 (dd, J = 21,6, 8,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,43	561
307	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,53 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,14 (s, 6H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,13	529
308	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 8,00-7,98 (m, 1 H), 7,58-7,48 (m, 3 H), 7,35-7,18 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 2 H) 5,79 (s, 1 H), 4,73 (q, J = 8,4 Hz, 2 H), 2,14 (s, 6 H) ppm.	2,21	526
309	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7,68-7,66 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,14 (d, J =7,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J =8,4 Hz, 1H), 6,51-6,50 (m, 3H), 3,93 (t, J= 7,2 Hz, 4 H), 3,48 (s, 2 H), 2,30 (m, 2 H), 0,94 (s, 9H) ppm.	2,32	589
310	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, J =5,6 Hz, 1 H), 7,65-7,59 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,93 (s, 1H), 6,84-6,76 (m, 2 H), 6,57-6,49 (m, 4 H), 3,46 (s, 2 H), 0,93 (s, 9 H) ppm.	1,90	549
311	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,60 – 7,55 (t, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,76 – 2,73 (m, 2H), 2,59 – 2,49 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,74 – 1,69 (m, 1H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 1,28 (d, 2H), 1,13 – 1,07 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,72 (s, 3H) ppm.	2,28	556
312	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,70 - 7,57 (m, 4H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H),6,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,32 – 6,28 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,73 (dt, J = 14,0, 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,65 - 1,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	ND	ND
313	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8,25 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,64-7,61 (m, 1 H), 7,28-7,24 (m, 2 H), 6,78 (d, J =10,8 Hz, 1 H), 6,50 (m, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 3,07 (s, 6 H), 0,93 (s, 9 0H) ppm.	2,04	577

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
314	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,92 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (d, *J* =6,4 Hz, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,43 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* =8 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,55 (m, 2H), 3,32 (dd, J_1 =8,8 Hz, J_2 =23,2 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 0,98 (s, 9H) ppm.	1,77	645
315	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,79 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,34 (d, *J* =8 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* =8 Hz, 1H), 6,57~6,39 (m, 4H), 3,32 (dd, J_1 =8,4 Hz, J_2 =22 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 0,90 (s, 9H) ppm.	1,72	627
316	^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) *δ* 7,62 – 7,57 (t, 3H), 7,29 – 7,15 (m, 4H), 6,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,85 – 2,83 (t, 3H), 2,62 – 2,52 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,52 – 1,38 (m, 3H), 1,15 – 1,05 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,75 (s, 3H) .	2,13	528
317	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,74-7,68 (m, 2 H), 7,59-7,54 (m, 2 H), 7,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,60 (m, 3 H), 3,35 (dd, *J* = 16,0, 8,0 Hz, 2 H), 0,97 (s, 9 H) ppm.	1,53	597
318	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) 7,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,41-7,34 (m, 4 H), 7,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,67-6,65 (m, 2 H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,38 (s, 2 H), 0,98 (s, 9 H) ppm.	2,20	563
319	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) 7,60 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,49-7,42 (m, 3 H), 7,32-7,29 (m, 2 H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,61-6,57 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 2,92 (m, 1 H), 1,07 (s, 5H), 0,94 (s, 9 H) ppm.	1,59	537
320	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 6,36 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 4,71 (q, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,74 (t, J = 7,6 Hz, 4 H) 2,22-2,16 (m, 8 H) ppm.	2,25	582
321	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 8,25-8,23 (m, 1 H), 8,13 (dd, J = 8,0 Hz, J = 2,0 Hz, 2 H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 6,59-6,56 (m, 1H), 5,80 (s, 1 H), 4,71 (q, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,45 (t, J = 7,6 Hz, 4 H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,14 (s, 6 H) ppm.	2,01	582

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
322		1,10	655
323		1,15	628
324		1,10	650
325		1,13	690
326	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,75-7,62 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 6,82-6,75 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,08 (s, 6H), 1,60-1,57 (m, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	1,74	605
327	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,37-7,28 (m, 2 H), 7,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,96 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,79-6,75 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 6,65-6,61 (m, 2 H), 6,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,35-3,28 (dd, *J* = 22,4, 8,4 Hz, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H) ppm.	2,25	527
328		1,10	664
329	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,80-6,71 (m, 4 H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,56-4,47 (s, 2 H), 3,73-3,60 (m, 2 H), 2,93 (s, 6 H), 2,00 (s, 3 H), 1,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,11 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 0,92 (s, 9 H) ppm.	1,75	609
330	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,59-7,55 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,25-7,24 (m, 2H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75-6,69 (m, 2H) ,6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,50-6,49 (m, 1H), 3,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,90 (s, 6H), 1,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,91 (s, 9H) ppm.	2,58	579
331	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,27 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* =8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,11 (t, *J* =8 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,55 (m, 2H), 3,34 (dd, J_1 =8,4 Hz, J_2 =22 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 0,90 (s, 9H) .	2,26	639

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
332	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,95 (s, 6H), 1,62 (s, 2H), 0,93 (s, 9H) ppm.	1,70	621
333	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8,36 (m, 1H), 8,23-8,23 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 2 H), 6,93-6,90 (m, 1 H), 6,58-6,55 (m, 2 H), 6,42-6,40 (m, 1 H), 3,45 (s, 2 h), 2,97 (s, 6 H), 1,00 (s, 9H) ppm	2,30	ND
334	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 9,87 (bs, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 3H), 6,76-6,47 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 3,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,15 (s, 6H), 1,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	1,87	565
335		1,81	563
336	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,06 (s, 2H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8 Hz; 8,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 3H), 6,80 - 6,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,56 (s, 1 H), 4,35 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 0,98 (s, 9H) ppm.	1,57	599
337	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, J =5,6 Hz, 1 H), 7,65-7,59 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,93 (s, 1H), 6,84-6,76 (m, 2 H), 6,57-6,49 (m, 4 H), 3,46 (s, 2 H), 0,93 (s, 9 H) ppm.	1,90	549
338	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,65-7,49 (m, 4H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,53 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,20 (s, 3H) ppm.	1,62	624
339	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,53 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 3H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H) ppm.	2,19	555

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
340	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,57 (t, J = 16,0 Hz,1H), 7,36 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 20,8, 15,0, 7,2 Hz, 3H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,70 (m, 2H), 6,66 – 6,53 (m, 2H), 3,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,77 (dd, J = 12,0, 6,8 Hz, 1H), 1,59 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 0,97 – 0,85 (m, 11H), 0,67 – 0,58 (m, 2H) ppm.	2,50	577
341		1,13	626
342	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 4H), 6,90-6,87 (m, 2H), 6,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,13 (s, 6H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 3H), 1,12-1,01 (m, 1H), 1,00 (s, 6H) ppm.	2,60	561
343	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,12~8,02 (d, 2H), 7,64~7,57 (d, 1H), 7,57~7,55 (t, 1H),7,28~7,24 (s, 1H), 7,14~7,01 (m, 3H), 6,77~6,69 (m, 2 H), 6,48~6,47 (d, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,64~3,61 (m, 2H), 2,81 (s ,3H),2,14~2,02 (d, 6H), 1,62~1,59 (m, 2H), 1,36–1,48 (m, 1 H), 0,94~0,92 (d, 9 H) ppm.	1,93	613
344	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,21 (dd, J = 5,6 Hz, 3,2 Hz, 1H), 7,17- 7,13 (m, 3H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,78 - 6,51 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 3,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	1,67	568
345	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,44-7,46 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 6,74-6,78 (m, 1H), 6,68-6,70 (m, 1H), 6,47-6,48 (m, 1H), 3,62 (t, J =8,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,59-1,61 (m, 2H), 0,923 (s, 9H) ppm.	2,41	557
346	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,44-7,46 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 6,74-6,78 (m, 1H), 6,68-6,70 (m, 1H), 6,47-6,48 (m, 1H), 3,62 (t, J =8,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,59-1,61 (m, 2H), 0,923 (s, 9H) ppm.	2,45	590

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
347	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,10 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,75 - 6,70 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 2,15 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,74 - 1,54 (m, 3H), 1,48 - 1,35 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H) ppm.	1,82	611
348	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 3H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 6,78 – 6,72 (m, 2H), 6,69 – 6,64 (m, 1H), 6,59 – 6,56 (m, 1H), 3,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,76 – 1,71 (m, 1H), 1,59 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,89 – 0,84 (m, 2H), 0,65 – 0,60 (m, 2H) ppm.	2,37	580
349	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): 7,60 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,51-1,39 (m, 3H), 1,25-1,11 (m, 8H),0,97 (s, 3H), 0,79 (s, 3H) ppm.	2,19	542
350	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d)δ 9,507 (s, 1H), 7,31~7,29 (d, 2H), 7,16~7,13 (m, 4H), 6,87~6,50 (m, 4H), 4,11 (s, 1H), 3,67~3,63 (m,2H), 2,92 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,63~1,60 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)	2,45	568
351	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,60 – 7,49 (m, 3H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,77 (m, 1H), 6,63-6,62 (m, 1H), 6,59 – 6,26 (m, 3H), 3,25 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,26	587
352	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,71 – 7,55 (m, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 3H), 6,52 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 3,65 – 3,62 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,62 – 2,52 (m, 2H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 2,3 Hz, 6H), 1,77 – 1,63 (m, 1H), 1,54 – 1,36 (m, 3H), 1,18 – 1,03 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,76 (s, 3H) ppm.	2,33	568

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
353	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ7,51~7,46 (m, 1H), 7,44~7,42 (d, 1H), 7,30~7,28 (d, 2H), 7,23~7,21 (m, 4H), 7,16~7,12 (t, 1H), 7,04~6,99 (t, 1H), 6,77~6,75 (m, 2H), 6,71~6,67 (m, 1H), 6,53~6,52 (t, 1H), 3,65~3,62 (m,2H), 2,93~2,91 (m, 1H), (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,62~1,58 (t, 2H), 1,27~1,08 (d, 6H), 0,93 (s, 9H)	2,40	582
354	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 – 6,75 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 56,0 8,0 Hz, 4H), 3,29 (s, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,36	587
355	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,44-7,54 (m, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 3H), 7,37-7,36 m, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 2H), 6,78-6,77 (m, 1H), 6,60 – 6,28 (m, 3H), 4,62-4,61 (m, 1H), 3,27-3,26 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,34	601
356	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,56-7,55 (m, 3H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,10-7,09 (m, 1H), 6,80 – 6,73 (m, 1H), 6,65 – 6,31 (m, 4H), 3,31 – 3,20 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,13	559
357	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 8,00 – 7,94 (m, 2H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 3H), 6,76 – 6,66 (m, 2H), 6,47 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,60	535
358	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,65-7,49 (m, 4H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,53 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,20 (s, 3H) ppm.	2,43	577
359	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,55-7,46 (m, 3 H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,83-6,76 (m, 3 H), 6,70 (s, 1 H), 4,59 (m, 1 H), 3,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H), 0,95 (s, 9 H) ppm.	1,82	585

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
360	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD):7,58 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,21 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,02 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 3,66-3,65 (m, 2H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 1,78-1,44 (m, 4H), 1,31-1,16 (m, 8H), 1,00 (s, 3H), 0,82 (s, 3H) ppm.	2,17	558
361	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d)δ 7,60 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,18 – 7,08 (m, 3H), 6,78 – 6,58 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 3,63 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,59 (t, J = 8 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	1,70	537
362	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,55-7,52 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,79-6,74 (m, 3H), 6,57-6,56 (m, 1H), 6,45 (br, 1H), 6,12 (br, 2H), 3,64 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,86-2,82 (m, 1H), 1,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,96 (s, 9H) ppm.	2,12	551
363	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,17-7,11 (m, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 6,81-6,73 (m, 4 H), 6,58 (m, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,46-4,37 (m, 1 H), 3,72-3,60 (m, 2 H), 1,96 (s, 3 H), 1,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 0,92 (s, 9 H) ppm.	2,09	581
364	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,33-7,18 (m, 7H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	2,27	536
365	LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,28 min. MS (ESI) m/z 600,7 $[M + H]^+$ ^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,62 – 7,40 (m, 4H), 7,137,11 (m, 2H), 6,76-6,75 (m, 1H), 6,69 – 6,25 (m, 4H), 3,72 – 3,54 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,59 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,28	601

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
366	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) *δ* 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,81-6,72 (m, 3H), 6,51 (s, 2H), 6,15 (s, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 3H), 1,49-1,34 (m, 2H), 1,08 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H) ppm.	1,36	549
367	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD):7,43-7,40 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 3H), 4,61-4,58 (m, 1H), 3,65-3,64 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 3H), 1,30-1,18 (m, 8H), 1,00 (s, 3H), 0,81 (s, 3H) ppm.	2,25	575
368		0,90	634
369	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,61 (m, 4H), 7,44 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* =8,4 Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm.	1,64	609
370	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,69 – 7,47 (m, 3H), 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,17 – 7,14 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 4,22 – 4,20 (m, 1H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 3,57 – 3,40 (m, 1H), 2,15 (d, *J* = 5,2 Hz, 6H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,74 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 1,44 – 1,38 (m, 1H), 1,23 – 1,18 (m, 1H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,51	497
371	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,77 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 6,78-6,71 (m, 4 H), 6,52 (s, 1 H), 6,34 (s, 2 H), 4,38-4,31 (m, 1 H), 3,69-3,57 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 3 H), 0,94-0,91 (m, 12 H) ppm.	2,24	597
372	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d)δ 8,03~8,01 (d, 2H), 7,59~7,46 (m, 5H), 7,43~7,41 (m, 3H), 7,29~7,18 (m, 1H), 6,92~6,84 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,70~5,65 (d, 1H), 2,87~2,84 (m, 1H), 1,14 (s, 9H), 1,06~0,99 (d, 4H) ppm.	2,36	551

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
373	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) 7,99-7,94 (m, 4H), 7,75 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,59-7,52 (m, 3H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 3H), 2,52-2,47 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,16-1,11 (m, 1H), 0,88 (s, 9H) ppm.	1,71	554
374	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) 7,99-7,94 (m, 4H), 7,75 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,62-7,52 (m, 3H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,31-1,18 (m, 2H), 0,89 (s, 9H) ppm.	2,23	670
375		0,96	560
376	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,24 (dt, J = 7,0, 3,4 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J = 25,2, 8,2, 2,0 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,58 – 6,53 (m, 1H), 4,09 (tt, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,84 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (m, 15H) ppm.	2,54	632
377	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 – 7,02 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,85 – 2,78 (m, 3H), 2,68 (q, 2H), 1,96 – 1,91 (m, 1H), 1,83 – 1,63 (m, 2H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,35 – 1,23 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,86 (s, 3H) ppm.	2,30	581
378		1,61	593
379	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,73 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 3,71 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,92 (s, 9H)	2,24	643

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
380	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,00-7,98 (m, 2H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,97 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,74 (d, J=2Hz, 1H), 6,74-6,37 (t, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,32 (d, J=6Hz, 6H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,45	651
381	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 3H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,74 – 3,56 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,60 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,36	619
382	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,04-6,77 (m, 8 H), 4,64-4,57 (m, 1 H), 4,12 (t, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H), 1,10 (s, 9 H) ppm.	1,61	654
383	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,01 – 7,85 (m, 2H), 7,65 – 7,42 (m, 3H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,95 – 3,92 (m, 1H), 3,71 (t, 2H), 2,91 – 2,87 (m, 1H), 2,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 6H), 1,77 – 1,73 (m, 1H), 1,69 – 1,60 (m, 1H), 1,61 – 1,42 (m, 3H), 0,91 (s, 9H) ppm.	1,76	499
384	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,66 – 7,48 (m, 3H), 7,29 (t, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,98 – 3,82 (m, 1H), 3,36 – 3,30 (m, 2H), 2,66 – 2,60 (m, 1H), 2,14 (s, 6H), 1,69 – 1,50 (m, 3H), 1,46 – 1,31 (m, 2H), 1,24 – 1,19 (m, 1H), 0,90 (s, 9H) ppm.	1,82	499
385	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,43 (t, 1H), 6,81 – 6,69 (m, 1H), 3,79 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 2,86 – 2,84 (m, 2H), 2,69 (q, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,44 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,87 (s, 3H) ppm.	2,20	586
386	^{1}HNMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,64-7,55 (m, 3H), 7,42-7,30 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 2H), 0,84 (s, 9H) ppm.	2,47	555

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
387	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,04-6,77 (m, 8 H), 4,64-4,57 (m, 1 H), 4,12 (t, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H), 1,10 (s, 9 H) ppm.	2,38	575
388	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-d) *δ* 7,97-7,99 (m, 2H),7,46-7,55 (m, 3H), 6,18-7,22 (m, 1 H), 6,95-7,01 (m, 2H), 6,77-6,84 (m, 3H), 6,71-6,62 (m,1H), 4,56-4,62 (m, 1 H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 2,60-2,67 (m, 1 H), 1,32- 1,33 (d, J=4,0 Hz, 1H), 1,24-1,26 (d, J=8,0 Hz, 3H) ppm	2,31	611
389	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,70 – 7,61 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 5,6, 3,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,66 (td, J = 7,0, 3,6 Hz, 2H), 6,46 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 3,74 – 3,59 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,36	622
390	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 3H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,67 – 6,57 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,66 (dt, J = 16,6, 8,4 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,27	591
391	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,37- 7,29 (m, 2 H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,01 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,82-6,78 (m, 4 H), 6,58 (s, 1 H), 4,56-4,50 (m, 1 H), 3,99-3,83 (m, 4 H), 2,00 (s, 3 H), 1,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,14 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,07 (s, 9 H) ppm.	2,25	634
392	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 1H), 6,79-6,83 (m, 3H), 6,72-6,73 (m, 1H), 6,59-6,61 (m, 1H), 4,53-4,56(m, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,75-3,79 (m, 3H), 2,60-2,65 (m, 2H), 1,30-1,31 (d,*J* = 4,0 Hz, 6H), 1,24-1,25 (d, *J* = 4,0 Hz,3H) ppm.	2,19	627

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
393	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,70 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 3,72 - 3,69 (m, 2H), 2,68 (s,2H), 2,64 – 2,55 (m, 2H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 1,77 – 1,61 (m, 2H), 1,52- 1,31 (m, 2H), 1,30 – 1,24 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,84 (s, 3H) ppm.	2,21	587
394		1,14	574
395	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,01 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,31~7,23 (m, 4H), 7,13 (d, *J* =7,6 Hz, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,65 (d, *J* =8,8 Hz, 2H), 4,33 (m, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,14~1,57 (m, 12H), 1,29 (m, 1H) ppm.	2,07	599
396	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,64-7,51 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 1,07 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,07 (s, 9H) ppm.	2,19	644
397	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ7,93-7,91 (m, 2H), 7,62-7,48 (m, 5H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 7H), 1,47-1,38 (m, 3H), 1,17-1,11 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,83 (s, 3H) ppm.^{19}F NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ -135,106.	2,27	544
398	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,34-7,11 (m, 5H), 6,88-6,73 (m, 2H), 6,63-6,34 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 6H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 3H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H) ppm.	2,33	554
399	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,94 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,65-7,48 (m, 5H), 7,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,76 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,60 (m, 2H), 3,72 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 2H), 0,92 (s, 9H) ppm.	2,48	575
400		1,10	689
401		1,11	621

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
402	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 8,00–7,95 (m, 2H), 7,51 (dq, *J* = 14,4, 7,2 Hz, 3H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,05-4,01(m, 1H), 3,35 (dd, *J* = 13,8, 6,6 Hz, 1H), 3,20 (dd, *J* = 10,2, 5,8 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J* = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 2,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,89 (dd, *J* = 9,8, 6,6 Hz, 1H), 1,27 (s, 1H), 1,11 (s, 9H), 0,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H) ppm.	2,27	500
403	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,63–7,53 (m, 3H), 7,32 (t, 1H), 7,18–7,12 (m, 2H), 3,59–3,53 (m, 1H), 3,27–3,20 (m, 1H), 2,82–2,76 (m, 1H), 2,69–2,58 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 1,75–1,19 (m, 5H), 1,05–0,68 (m, 10H) ppm.	2,32	526
404	^{1}H NMR(400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,66–7,53 (m, 3H), 7,49 (t, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,0 Hz,1H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 7,6 Hz,1H), 6,56 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 1,09 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 0,85 (t, 2H) ppm.	ND	ND
405	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,64-7,47 (m, 5H), 7,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 1H), 1,12 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.	2,58	601
406		1,10	576
407		1,04	620
408		1,88	677
409		1,67	649
410		0,93	668
411	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,81 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,65 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,29~1,84 (m, 7H), 1,37 (m, 3H), 1,02 (m, 3H) ppm.	2,10	671

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
412	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,95-7,97 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,47-7,63 (m, 5H), 7,36-7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,67-6,75 (m, 1H), 6,51-6,52 (m, 1H), 3,87-3,90 (m, 1H), 3,60-3,64 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 1,20-1,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H) ppm.	2,28	587
413		1,54	539
414		1,12	683
415		1,14	656
416	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,93-7,91 (m, 2H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75-6,73 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (m, 1H), 3,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,01-0,98 (m, 2H), 0,66 (m, 2H) ppm.	2,27	613
417		1,08	682
418		1,15	634
419	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H),2,11 (s, 6H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm.	1,57	496
420		1,07	662
421	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70–7,61 (m, 3H), 7,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 3H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H) ppm.	1,60	596
422	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,01-7,98 (d, 1H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 1H),7,16-7,09 (m, 3H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,07-6,89(m, 2H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,14 (s, 6H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,70-1,67 (m,1H), 1,68-1,14 (m, 4H), 1,03 (s, 6H) ppm.	2,50	517
423		1,70	690
424		1,57	662

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
425	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,91-7,88 (m, 3H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 2,93-2,89 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 0,90 (s, 9H) ppm.		
426	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83-7,80 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64-7,64 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,22 (s, 6H) ppm.	1,96	609
427		1,08	682
428		1,04	656
429		ND	ND
430		ND	ND
431	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,32–7,27 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 8,0Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,21 (s, 6H) ppm.	2,25	612
432	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,81 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,89-3,83 (m, 5H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,06 (s, 15H) ppm.	2,27	607
433	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 3H), 7,50-7,44 (m, 3H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,60 (t, *J* = 18,4 Hz, 3H) ppm.	ND	583
434	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 6,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,94 (s, 6H), 1,67 (s, 1H), 1,57-1,48 (m, 5H), 1,33-1,21 (m, 2H),0,89 (s, 9H) ppm.	1,78	645

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
435	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,54-6,46 (m, 10H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 4H), 2,19-2,14 (m, 6H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,70-1,43 (m, 5H), 1,23-1,00 (m, 3H),0,96 (s, 9H) ppm.	1,83	677
436	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ δ 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 7,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 9H), 1,59-1,56 (m, 4H), 1,30-1,00 (m, 4H), 0,95(s, 9H) ppm.	1,52	663
437		1,10	701
438	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,85-7,83 (m, 2H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 3H), 7,57-7,36(m, 2H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,81-6,80(m, 1H), 6,57-6,56(s, 1H), 3,62(s, 2H), 1,22 (s, 6H) ppm.	2,23	601
439		1,14	717
440		1,16	725
441		1,13	647
442	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,58-7,46 (m, 4H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,87-2,83 (m, 1H), 1,23 (s, 6H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H) ppm.	2,31	565
443		1,07	621
444		0,95	605
445		0,88	535
446		1,07	625
447		1,13	661
448		1,14	656
449		1,15	678
450		0,91	619
451		1,11	627

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
452	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 2,54-2,31 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 8H), 1,98-1,90 (m, 2H) ppm.	ND	543
453	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,56-7,44 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 2,11-1,90 (m, 3H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H) ppm.	ND	545
454	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,39 – 7,29 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 6,74 (ddd, *J* = 8,6, 4,0, 2,2 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,19 (s, 6H) ppm.	2,27	630
455	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,87 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,61-7,50 (m, 4H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H) , 2,96-2,84 (m, 1H), 2,52-2,37 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,56 (t, *J* = 18,4 Hz, 3H), 1,34-1,20 (m, 2H) ppm.	2,23	593
456		1,09	621
457		1,10	631
458		1,13	680
459		0,97	647
460	^{1}HNMR (400 mHz, cloroformo-*d*) δ 8,62 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,37-3,24 (m, 4H), 3,10-2,96 (m, 4H), 2,22 (s, 6H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 1H), 1,45 (s, 9H) ppm.	2,13	585
461	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,66 (s, 1H), 8,03 – 7,80 (m, 3H), 7,70 – 7,33 (m, 6H), 7,21-7,06 (m, 2H), 6,94 – 6,71 (m, 2H), 3,03 – 2,81 (m, 1H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 2,05 – 1,79 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 3H), 1,46 – 1,19 (m, 2H), 1,05-0,95 (m, 1H) ppm.	2,63	607

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
462		1,11	690
463		1,11	641
464		0,84	613
465		0,88	661
466		1,13	649
467		ND	ND
468		1,06	607
469		0,92	620
470	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 5,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,10 (s, 9H) ppm.	1,68	579
471	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,50-7,26 (m, 7H), 6,82 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H) ppm.	ND	676
472		0,71	584
473		0,75	631
474	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ*: 7,80 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,26-7,25 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,33 -1,24 (m, 2H), 1,22-1,20(m, 6H), 1,16-1,10 (m, 1H), 0,87 (s, 9H) ppm.	2,17	544
475		0,69	584
476	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,02-8,00 (m, 2H), 7,63-7,51 (m, 4H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 2,8 Hz,1H), 6,73 (d, J=2,8 Hz,1H), 3,17 (s, 2H), 2,86-2,82 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,09-1,07 (m, 6H) ppm.	2,25	577

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
477	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,97-7,95 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,87 (t,*J* = 6,4 Hz, 1H), 2,91-2,88 (m, 1H), 1,93-1,92 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (t, J=7,2 Hz, 6H) ppm.	2,14	579
478		0,78	654
479		0,82	702
480		0,89	760
481		0,81	612
482		0,83	679
483		0,86	727
484	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,83 - 13,12 (m, 1 H) 12,30 - 12,71 (m, 1 H) 7,52 - 7,58 (m, 1 H) 7,24 - 7,51 (m, 7 H) 7,06 - 7,24 (m, 2 H) 7,00 (br d, J =7,14 Hz, 1 H) 6,94 (d, J =8,34 Hz, 1 H) 4,87 - 5,17 (m, 1 H) 4,52 - 4,72 (m, 1 H) 3,47 - 3,76 (m, 2 H) 2,63 - 3,11 (m, 3 H) 1,76 - 2,26 (m, 2 H) 1,02 – 1,24 (m, 3 H) 0,63 – 0,94 (m, 12 H)	0,82	746
485		0,92	610
486		1,09	627
487		1,09	613
488		0,76	632
489	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,97-7,95 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,32-6,31 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,23 (d, J=14,4 Hz, 1H), 2,00 (d,J=14,8 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,11-1,06(m, 6H), 0,68 (s, 3H) ppm.	2,18	593
490	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,48-7,44 (m, 1 H), 7,40-7,34 (m, 3 H), 7,26-7,23 (m, 3 H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,81-6,76 (m, 3 H), 6,51 (s, 1 H), 3,87 (t, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 2,86-2,79 (m, 1 H), 1,06 (m, 15 H) ppm.	2,21	586

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
491	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,804 (s, 1H), 7,284 (s, 1H), 7,144-7,125 (m, 2H), 4,657 (s, 1H), 3,858 (s, 3H), 3,608-3,596 (m, 2H), 2,666 (s, 1H), 2,649-2,530 (m, 3H), 2,492 (s, 2H), 2,214 (s, 6H), 1,980-1,827 (m, 3H), 1,530-1,506 (m, 2H), 1,381-1,349 (m, 1H) ppm.	2,07	586
492	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 7,06 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,85 – 6,81 (m, 2H), 2,85 – 2,72 (m, 1H), 1,01 (s, 6H)	2,20	534
493	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,63 – 7,53 (m, 3H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 4,72 – 4,48 (m, 1H), 3,66 – 3,59 (m, 2H), 3,57 – 2,93 (m, 1H), 2,92 – 2,89 (m, 2H), 2,88 – 2,61 (m, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 1H), 1,84 – 1,41 (m, 5H), 1,22 (d, *J* = 6,8Hz, 6H) ppm.	2,21	582
494	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,97 – 1,81 (m, 2H), 1,01 (s, 6H) ppm.	2,26	604
495	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,78 (s, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,08 – 3,99 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,40 – 3,29 (m, 1H), 3,21 (dd, *J* = 10,0, 5,8 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J* = 10,0, 4,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,89 (ddd, *J* = 12,8, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 1,58 (ddd, *J* = 13,0, 8,2, 6,6 Hz, 1H), 1,11 (s, 9H), 0,99 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H) ppm.	2,15	518
496	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,48-7,38 (m, 2 H), 7,33-7,21 (m, 5 H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,81-6,71 (m, 3 H), 6,51 (m, 1 H), 4,13-4,09 (m, 1 H), 3,95-3,69 (m, 6 H), 2,86-2,79 (m, 1 H), 2,30-2,21 (m, 1 H), 1,91-1,84 (m, 1 H), 1,06-1,03 (m, 15 H) ppm.	2,30	656

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
497	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,96 (t, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,50 (t, *J* = 15,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,19-7,13 (m, 3 H), 6,84-6,81 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,50 (t, *J* = 4,4, 2,0 Hz, 1 H), 3,88 (t, *J* = 26, 12,8 Hz, 2 H), 2,13 (s, 6 H), 1,08 (s, 9 H) ppm.	2,37	592
498	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,59-7,47 (m, 5H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,60 (t, *J* = 18,4 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H) ppm.	ND	557
499	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,01-8,00 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,54-2,41 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 8H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,60 (t, *J* = 18,4 Hz, 3H) ppm.	ND	543
500	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,97 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,78 (ddd, *J* = 8,0, 4,0, 2,0 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,81 (s, 1H), 1,06 (s, 15H) ppm.	2,36	623
501	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,00 – 7,95 (m, 2H), 7,57 – 7,46 (m, 3H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 1H), 3,33 – 3,20 (m, 2H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,72 (dd, *J* = 10,0, 4,2 Hz, 1H), 1,87 (ddd, *J* = 12,8, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 1,57 (ddd, *J* = 13,0, 8,6, 6,8 Hz, 1H), 1,20 (dd, *J* = 6,8, 5,6 Hz, 6H), 1,12 (s, 9H), 0,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H) ppm.	2,29	514

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
502	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,97-7,95 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,32-6,31 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,23 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,00 (d,*J* = 14,8 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,11-1,06(m, 6H), 0,68 (s, 3H) ppm.	2,18	ND
503	^{1}HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 3H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 4,03 (s, 1H), 3,33-3,22 (m, 2H), 2,73 (dd, *J* = 10,2, 3,8 Hz, 1H), 1,87 (ddd, *J* = 9,6, 6,4, 2,6 Hz, 1H), 1,59 – 1,50 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,95 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H) ppm.	2,31	540
504	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 11,0, 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,50 – 4,11 (m, 2H), 2,73 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,13 (m, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H) ppm.	2,23	661
505	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,65-7,43 (m, 6H), 6,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,75 (d, *J* = 12,4 Hz, 3H), 1,69-1,65 (m, 2H) ppm.	ND	563
506	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,59-7,40 (m, 5H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,02-6,01 (m, 1H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,88 (d, *J* = 17,2 Hz, 3H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H) ppm.	ND	537
507	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,04-8,01 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,37-2,19 (m, 8H), 1,88 (d, *J* = 18,0 Hz, 3H), 1,81-1,73 (m, 2H) ppm.	ND	523

Número de compuesto	NMR	LCMS tiempo de retención (min.)	LCMS MS (ESI) m/z $[M+H]^+$
508	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,92-7,87 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,55-6,54 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 22,8 Hz, 3H), 1,44 (d, *J* = 22,4 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H) ppm.	2,29	623
509	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 11,0, 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,50 – 4,11 (m, 2H), 2,73 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,13 (m, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H) ppm.	2,23	661 $(M-Me]^+$

Ensayos biológicos

Ejemplo 510: Múltiplo de AUC de TECC24 con DMSO a 3 µM

Se midieron los efectos de un agente de prueba sobre el transporte de cloruro epitelial mediado por CFTR mediante el uso de análisis de registro de TECC24. Los agentes de prueba se solubilizaron en DMSO. Los agentes de prueba solubilizados se mezclaron con medio de incubación que contenía DMEM/F12, Ultroser G (2 %; Crescent Chemical, catálogo #67042), clon fetal Hyclone II (2 %; GE Healthcare, catálogo # SH30066.02), extracto de cerebro bovino (0,25 %; Lonza, catálogo #CC-4098), insulina (2,5 µg/mL), IL-13 (10 ng/mL), hidrocortisona (20 nM), transferrina (2,5 µg/mL), triyodotironina (500 nM), etanolamina (250 nM), epinefrina (1,5 µM), fosfoetanolamina (250 nM), y ácido retinoico (10 nM). Células epiteliales bronquiales humanas primarias de un donante de CF homocigoto ΔF508 (células CF-HBE; de University of North Carolina Cystic Fibrosis Tissue Procurement Center), cultivadas en insertos de cultivo celular Transwell HTS de 24 pocillos (Costar, catálogo #3378), se expusieron a agentes de prueba o controles disueltos en medio de incubación. Las células CF-HBE se cultivaron a 36,5 °C durante 48 h antes de que se realizaran los registros de TECC24 en presencia o ausencia de agente de prueba, un control positivo o vehículo (DMSO).

Después de la incubación, los insertos de cultivo celular transwell que contenían células CF-HBE tratadas con agente de prueba o control se cargaron en un aparato de TECC24 (TECC v7 o MTECC v2; EP Design) para registrar el voltaje transepitelial (VT) y la resistencia (TEER) mediante el uso de 4 electrodos AgCl por pocillo configurados en el modo fijación de corriente. Las soluciones de baño basolateral y apical contenían (en mM) 140 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl2, 1 MgCl2, 10 Hepes, y 10 glucosa (ajustados a pH 7,4 con NaOH) ppm. Para inhibir la absorción basal de Na+, se agregó el inhibidor de ENaC benzamil (10 µM) al baño. Luego, se agregó el

activador de adenilato ciclasa, forskolina (10 μM), al baño para activar CFTR. El transporte de Cl estimulado por forskolina se detuvo mediante la adición de bumetanida (20 μM), un inhibidor del cotransportador basolateral de cloruro NKCC1, al baño para confirmar que la señal detectada era dependiente de cloruro. Se adquirieron digitalmente registros de VT y TEER en intervalos habituales mediante el uso del software TECC o MTECC (EP Design). VT y TEER se transformaron en corriente de Cl transepitelial equivalente (IEQ), y el área bajo la curva (AUC) del transcurso de tiempo e IEQ entre forskolina y bumetanida se genera mediante el uso de Excel (Microsoft). La eficacia se expresa como la relación de la AUC del agente de prueba dividida entre la AUC del vehículo. Se generan EC50 basadas en AUC mediante el uso de la función log(agonista) de regresión no lineal frente a respuesta en el software Prism (GraphPad) con la pendiente de Hill fijada = 1.

Si un agente de prueba aumentó la AUC de la IEQ estimulada por forskolina con respecto al vehículo en células CF-HBE, y este aumento se inhibió con bumetanida, entonces el agente de prueba se consideró un corrector de CFTR.

En la Tabla 4, a continuación, se proporcionan los datos biológicos para los compuestos 1-509.

Tabla 4. Datos biológicos para los compuestos 1-509

Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM	Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM
1	A	248	B
2	A	249	B
3	A	250	B
4	B	251	B
5	B	252	C
6	B	253	A
7	A	254	B
8	A	255	B
9	B	256	B
10	A	257	B
11	A	258	C
12	A	259	B
13	A	260	B
14	A	261	A
15	A	262	A
16	A	263	B
17	B	264	C
18	A	265	B
19	A	266	B
20	A	267	B
21	A	268	C
22	A	269	B

Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM	Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM
23	A	270	A
24	A	271	A
25	A	272	B
26	A	273	B
27	A	274	A
28	A	275	A
29	A	276	B
30	A	277	A
31	A	278	A
32	A	279	C
33	A	280	A
34	A	281	C
35	A	282	B
36	A	283	B
37	A	284	B
38	A	285	A
39	B	286	A
40	A	287	A
41	A	288	B
42	B	289	C
43A	B	290	A
43B	A	291	B
44A1	B	292	B
44A2	C	293	B
44B1	B	294	B
44B2	C	295	B
45A1	B	296	B
45A2	B	297	B
45B1	A	298	B
45B2	C	299	B
46A1	C	300	B
46A2	B	301	B
46B1	A	302	B
46B2	C	303	B
47A1	C	304	B
47A2	C	305	B
47B1	A	306	B
47B2	C	307	B
48A1	A	308	B
48A2	A	309	C
48B1	B	310	C
48B2	B	311	B

Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM	Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM
49	B	312	A
50	B	313	C
51	A	314	B
52	C	315	C
53	B	316	A
54	B	317	B
55	B	318	B
56	B	319	A
57	C	320	B
58	B	321	C
59	B	322	B
60	B	323	A
61	B	324	ND
62	C	325	A
63	C	326	B
64	B	327	B
65	C	328	B
66	B	329	A
67	B	330	A
68	B	331	B
69	B	332	B
70	B	333	C
71	C	334	A
72	B	335	B
73	B	336	B
74	C	337	B
75	C	338	B
76	B	339	A
77	B	340	A
78	C	341	B
79	A	342	A
80	B	343	A
81	A	344	A
82	B	345	A
83	C	346	B
84	A	347	B
85	A	348	B
86	B	349	A
87	A	350	B
88	A	351	A
89	C	352	A
90	B	353	B

Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM	Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM
91	C	354	B
92	B	355	B
93	B	356	B
94	C	357	A
95	B	358	A
96	B	359	B
97	B	360	B
98	A	361	A
99	C	362	A
100	B	363	A
101	A	364	A
102	A	365	B
103	B	366	A
104	C	367	B
105	C	368	B
106	A	369	A
107	A	370	A
108	A	371	C
109	B	372	A
110	A	373	B
111	A	374	B
112	B	375	B
113	B	376	A
114	A	377	B
115	B	378	ND
116	C	379	A
117	A	380	A
118	B	381	B
119	B	382	A
120	B	383	A
121	A	384	B
122	B	385	B
123	B	386	B
124	B	387	A
125	B	388	B
126	B	389	A
127	C	390	A
128	B	391	A
129	A	392	A
130	B	393	B
131	A	394	A
132	B	395	B

Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM	Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM
133	B	396	B
134	A	397	A
135	B	398	B
136	B	399	A
137	B	400	A
138	C	401	B
139	B	402	A
140	B	403	B
141	A	404	B
142	C	405	B
143	C	406	B
144	B	407	A
145	B	408	A
146	C	409	B
147	C	410	B
148	B	411	C
149	B	412	B
150	B	413	B
151	B	414	B
152	A	415	A
153	B	416	B
154	B	417	A
155	B	418	B
156	A	419	B
157	B	420	A
158	B	421	B
159	B	422	A
160	A	423	B
161	B	424	A
162	C	425	C
163	B	426	C
164	B	427	A
165	B	428	A
166	A	429	A
167	B	430	A
168	C	431	B
169	A	432	B
170	B	433	C
171	B	434	A
172	B	435	A
173	B	436	B
174	B	437	B

Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM	Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM
175	B	438	B
176	B	439	B
177	B	440	B
178	B	441	A
179	A	442	B
180	B	443	A
181	B	444	A
182	B	445	A
183	B	446	A
184	A	447	B
185	B	448	A
186	B	449	B
187	B	450	A
188	B	451	A
189	B	452	C
190	B	453	C
191	B	454	B
192	B	455	B
193	B	456	C
194	B	457	A
195	B	458	A
196	C	459	A
197	B	460	B
198	B	461	B
199	B	462	B
200	B	463	A
201	C	464	C
202	B	465	C
203	B	466	A
204	C	467	C
205	C	468	A
206	B	469	B
207	C	470	C
208	B	471	B
209	B	472	C
210	C	473	C
211	A	474	C
212	B	475	C
213	B	476	C
214	B	477	C
215	B	478	C
216	B	479	C

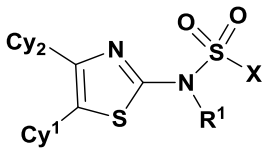
Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM	Ej. n.º	TECC AUC vs. DMSO a 3 uM
217	B	480	B
218	B	481	C
219	B	482	C
220	B	483	C
221	C	484	C
222	B	485	B
223	B	486	A
224	C	487	A
225	C	488	C
226	B	489	C
227	A	490	B
228	B	491	B
229	C	492	C
230	A	493	C
231	A	494	B
232	B	495	B
233	B	496	C
234	B	497	B
235	B	498	B
236	A	499	B
237	A	500	B
238	B	501	B
239	A	502	A
240	A	503	B
241	B	504	B
242	A	505	C
243	A	506	C
244	A	507	B
245	B	508	B
246	B	509	A
247	B		

ND se refiere a No determinado;

«A» se refiere a AUC > 5; «B» se refiere a AUC 2-5; «C» se refiere a AUC < 2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la Fórmula (**I**):



(**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

X es alquilo C_{1-6}, arilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^2;

Cy^1 es cicloalquilo C_{3-9}, arilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^3;

Cy^2 es cicloalquilo C_{3-9}, arilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1-3 apariciones de R^4;

cada R^2 es de manera independiente hidroxilo, halo, $-NH_2$, nitro, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9}, $-C(O)NH_2$, $-N(R^a)(R^5)$, $-N(R^a)C(O)-R^5$, $-N(R^a)SO_2-R^5$, $-SO_2-R^5$, $-C(O)N(R^a)(R^5)$, $-S(O)-R^5$, $-N(R^a)S(O)(NH)-R^5$ o $-P(O)(R^5)_2$, donde cada alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-9} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R^5;

cada R^3 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, haloalcoxi C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-9}, alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9}, alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9}, cicloalquenilo C_{3-9}, arilo de 5-6 miembros, aralquilo, aralcoxi, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, $-C(O)-R^7$, $-C(O)N(R^a)(R^7)$ o $-N(R^a)(R^8)$, donde cada cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9}, haloalcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquenilo, alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} o alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} está sustituido además con 0-3 apariciones de R^7;

cada R^4 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, $N(R^a)_2$ o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, donde cada heterocicloalquilo de 4-10 miembros puede sustituirse además con 0-3 R^b;

cada R^5 es de manera independiente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-9}, hidroxilo, $-SO_2-R^6$, $-CO_2H$, $-NH_2$, $-CO_2$-alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, donde cada alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-9} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R^6;

cada R^6 es de manera independiente hidroxilo, $-NH_2$, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-CO_2H$ o $-CO_2$-(alquilo C_{1-4});

cada R^7 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-5}, haloalquilo C_{1-5}, haloalcoxi C_{1-5}, haloalquenilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxilo, arilo de 5-6 miembros, aralquilo, aralcoxi, -C(O)-O-alquilo C_{1-4}, $-C(O)N(R^a)$(alquilo C_{1-4}), heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde cada cicloalquilo C_{3-7}, arilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R^8;

cada R^8 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, C(O)-alquilo C_{1-4} o $C(O)N(R^a)$(alquilo C_{1-4});

cada R^a es de manera independiente H o alquilo C_{1-6}; y

cada R^b es alquilo C_{1-4};

donde

a) si Cy^1 es fenilo y tiene 3 apariciones de R^3, cada R^3 no es metoxi;

b) cuando cada uno de X y Cy^2 es fenilo, cada uno de R^2 y R^4 no es metilo;

c) R^3 y R^4 no son simultáneamente tert-butilo o simultáneamente metoxi;

d) cuando Cy^1 y Cy^2 son fenilo monosustituido, X no es tienilo; y

e) cuando Cy^1 y Cy^2 son fenilo mono-sustituido, R^2 no es OH, R^3 no es Cl y R^4 no es OMe.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o etilo).

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde X es arilo (p. ej., fenilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^2.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde X es fenilo sustituido con 0 apariciones de R^2.

6. El compuesto de la reivindicación 4, donde X es fenilo sustituido con 1 aparición de R^2.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^2 es heteroarilo (p. ej., 1-pirazolilo o 5-pirazolilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5.

8. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^2 es $-N(R^a)(R^5)$.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde R^a es H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo).

10. El compuesto de la reivindicación 8, donde R^a es H y R^5 se selecciona de entre haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo o 1,1,1-trifluoroisopropilo), heterocicloalquilo (p. ej., 3-tetrahidrofuranilo), y cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclobutilo o ciclopentilo), sustituido con 0 o 1 R^6.

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R^6 se selecciona de entre $-CO_2H$, $-C(O)_2$-alquilo C_{1-4} (p. ej., $-CO_2Me$ o $-CO_2Et$), hidroxilo y alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo).

12. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^2 es $-N(R^a)C(O)-R^5$.

13. El compuesto de la reivindicación 12, donde R^a es H y R^5 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo o isopropilo) y cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo), cada uno sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R^6 se selecciona de entre $-NH_2$, hidroxilo, halo (p. ej., fluoro), y haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo).

15. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5.

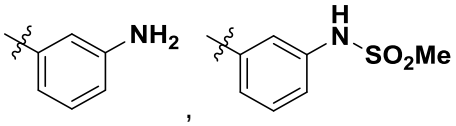
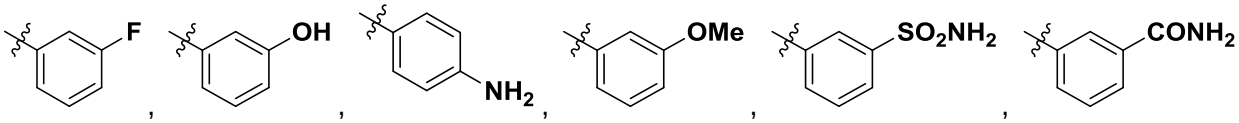
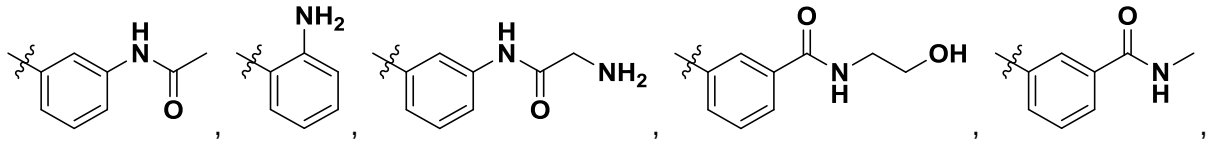
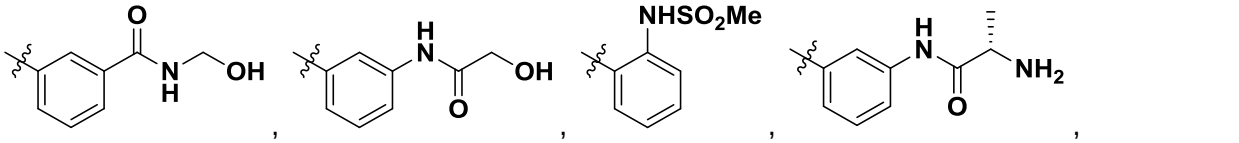
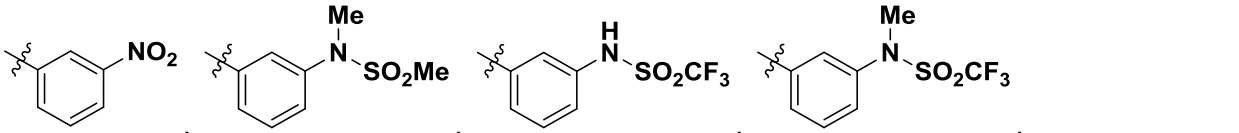
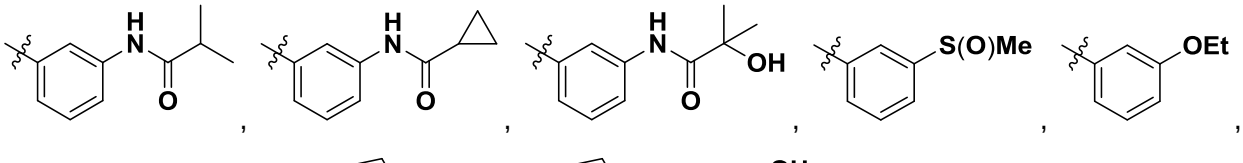
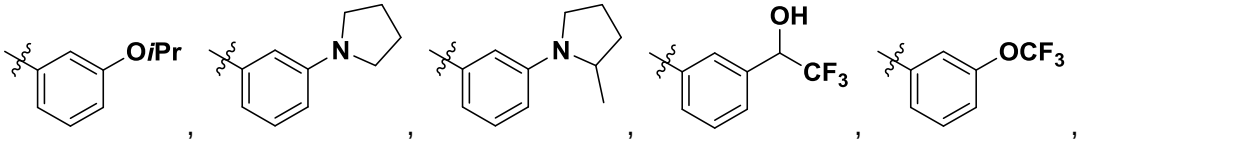
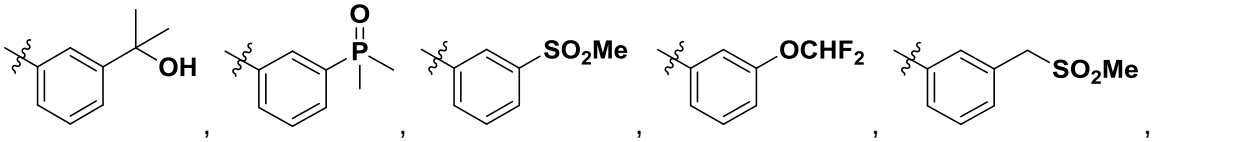
16. El compuesto de la reivindicación 15, donde cada R^5 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

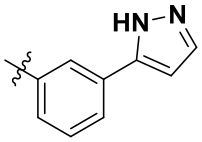
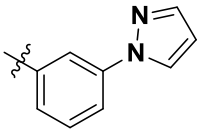
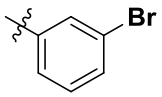
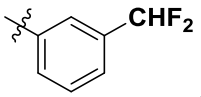
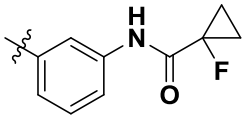
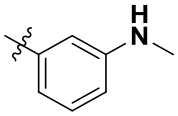
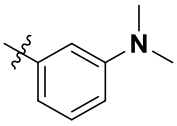
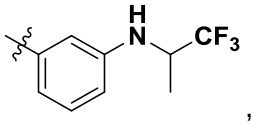
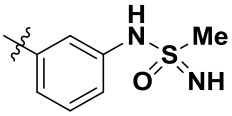
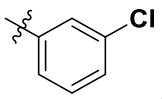
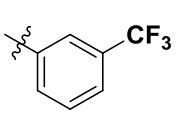
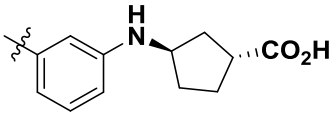
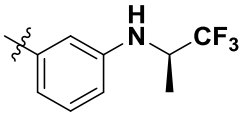
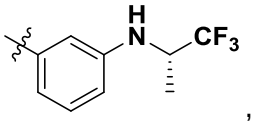
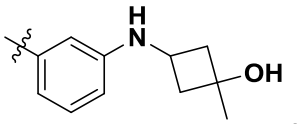
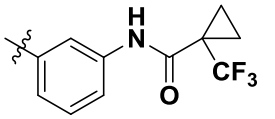
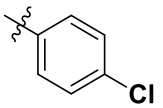
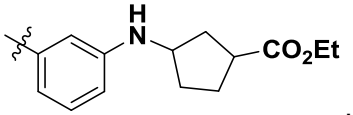
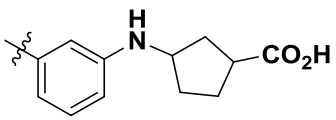
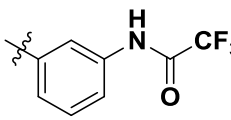
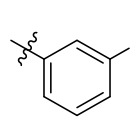
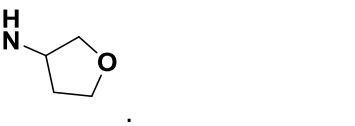
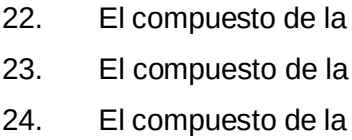
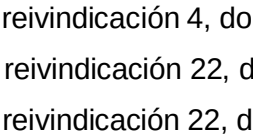
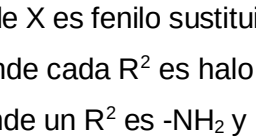
17. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^2 es $-C(O)-N(R^a)(R^5)$.

18. El compuesto de la reivindicación 17, donde R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o etilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

19. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^2 es $-N(R^a)S(O)(NH)-R^5$.

20. El compuesto de la reivindicación 19, donde R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

21. El compuesto de la reivindicación 6, donde X es  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

22. El compuesto de la reivindicación 4, donde X es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^2.

23. El compuesto de la reivindicación 22, donde cada R^2 es halo (p. ej., fluoro o cloro).

24. El compuesto de la reivindicación 22, donde un R^2 es $-NH_2$ y un R^2 es halo (p. ej., fluoro).

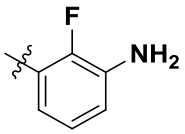
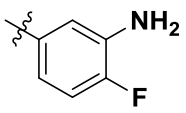
25. El compuesto de la reivindicación 22, donde un R^2 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y el otro R^2 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., difluorometilo).

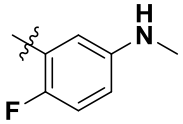
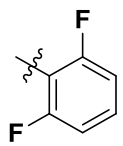
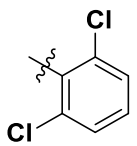
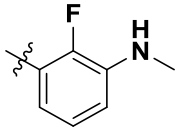
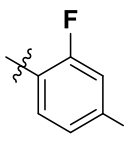
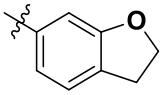
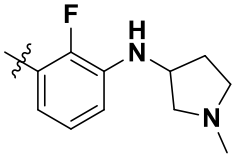
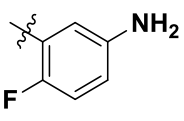
26. El compuesto de la reivindicación 22, donde un R^2 es halo (p. ej., fluoro) y el otro R^2 es $-N(R^a)(R^5)$ (p. ej., -NHMe).

27. El compuesto de la reivindicación 26, donde R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopentilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

28. El compuesto de la reivindicación 26, donde R^a es H y R^5 es heterocicloalquilo (p. ej., 3-pirrolidinilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

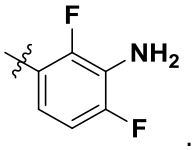
29. El compuesto de la reivindicación 27 o 28, donde R^6 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo).

30. El compuesto de la reivindicación 22, donde X es  

31. El compuesto de la reivindicación 4, donde X es fenilo sustituido con 3 apariciones de R^2.

32. El compuesto de la reivindicación 31, donde dos R^2 son halo (p. ej., fluoro) y el R^2 restante es $-NH_2$.

33. El compuesto de la reivindicación 32, donde X es 

.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde X es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con 0-3 apariciones de R^2.

35. El compuesto de la reivindicación 34, donde X se selecciona de entre piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, tiazolilo, tiofenilo o furanilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2.

36. El compuesto de la reivindicación 34, donde X es 2-piridinilo sustituido con un R^2 seleccionado de entre $-NH_2$, halo (p. ej., fluoro o cloro) y alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi o isopropoxi) sustituido con 0-3 apariciones de R^5.

37. El compuesto de la reivindicación 36, donde R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo o ciclobutilo) sustituido con 1 o 2 apariciones de R^6.

38. El compuesto de la reivindicación 37, donde R^6 se selecciona de entre haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo) y halo (p. ej., fluoro).

39. El compuesto de la reivindicación 34, donde R^2 es $-N(R^a)SO_2-R^5$.

40. El compuesto de la reivindicación 39, donde R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

41. El compuesto de la reivindicación 34, donde R^2 es $-N(R^a)C(O)-R^5$ o $-N(R^a)(R^5)$.

42. El compuesto de la reivindicación 41, donde R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o isopropilo, o neopentilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

43. El compuesto de la reivindicación 41, donde R^a es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o etilo) y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o isopropilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

44. El compuesto de la reivindicación 41, donde R^a es H y R^5 es cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopropilo o ciclopentilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

45. El compuesto de la reivindicación 41, donde R^a es H y R^5 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., 1,1,1-trifluoroisopropilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

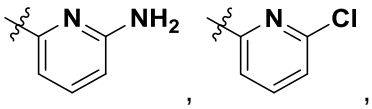
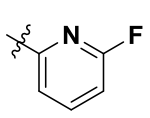
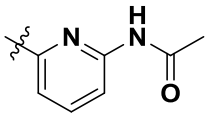
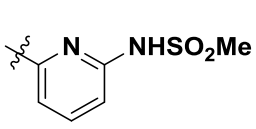
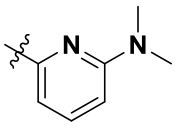
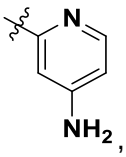
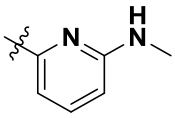
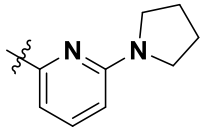
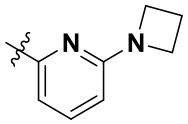
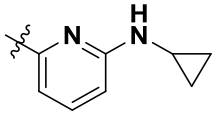
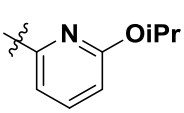
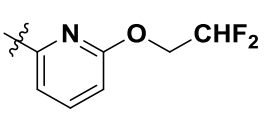
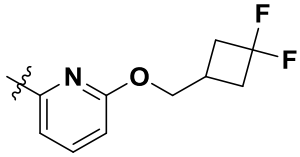
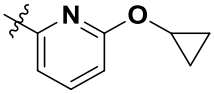
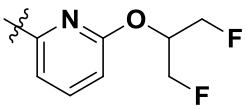
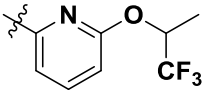
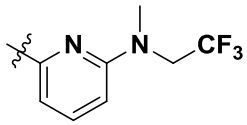
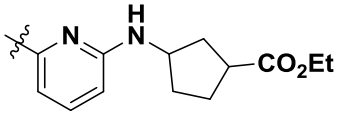
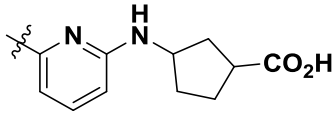
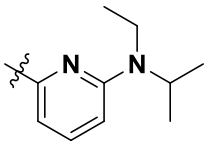
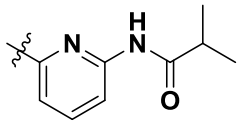
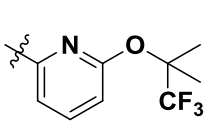
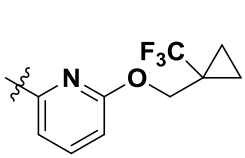
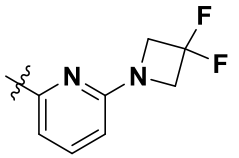
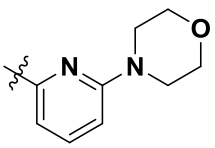
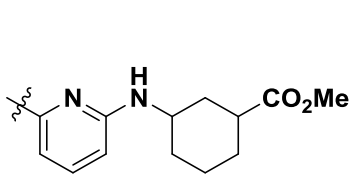
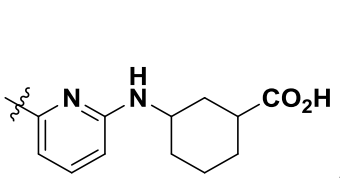
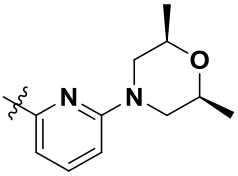
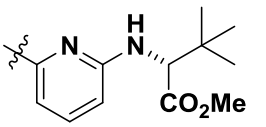
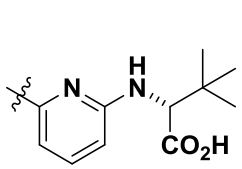
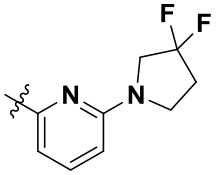
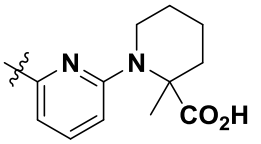
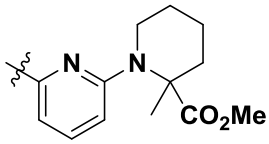
46. El compuesto de la reivindicación 41, donde R^a es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y R^5 es haloalquilo C_{1-6} (p. ej., 2,2,2-trifluoroetilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 42-46, donde R^6 es $-CO_2H$ o $-CO_2$-alquilo C_{1-4} (p. ej., $-CO_2Me$ o $-CO_2Et$).

48. El compuesto de la reivindicación 34, donde R^2 se selecciona de entre cicloalcoxi C_{3-9} (p. ej., ciclopropoxi), haloalcoxi C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroisopropilo, 1,1,1-trifluoro-tert-butilo o 1,3-difluoroisopropilo) y cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopentilo o ciclohexilo), sustituido con 0-3 apariciones de R^5.

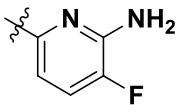
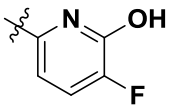
49. El compuesto de la reivindicación 34, donde R^2 es heterocicloalquilo (p. ej., azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5.

50. El compuesto de la reivindicación 49, donde R^5 se selecciona de entre halo (p. ej., fluoro), alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6, donde R^6 se selecciona de entre $-CO_2H$ y $-CO_2$-alquilo C_{1-4} (p. ej., $-CO_2Me$).

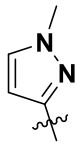
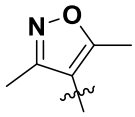
51. El compuesto de la reivindicación 34, donde X es  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

52. El compuesto de la reivindicación 34, donde X es 2-piridinilo sustituido con 2 apariciones de R^2.

53. El compuesto de la reivindicación 52, donde R^2 se selecciona de entre $-NH_2$, hidroxilo y halo (p. ej., fluoro).

54. El compuesto de la reivindicación 53, donde X es  o  .

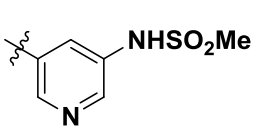
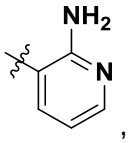
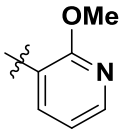
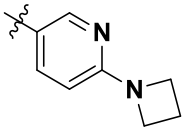
55. El compuesto de la reivindicación 34, donde X es 3-pirazolilo o 4-isoxazolilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2.

56. El compuesto de la reivindicación 55, donde X es  o  .

57. El compuesto de la reivindicación 34, donde X es 3-piridinilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2.

58. El compuesto de la reivindicación 57, donde R^2 se selecciona de entre $-NH_2$, $-N(R^a)SO_2-R^5$, alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi) y heterocicloalquilo (p. ej., N-oxetanilo).

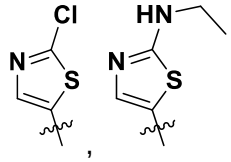
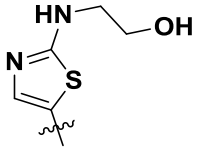
59. El compuesto de la reivindicación 58, donde R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

60. El compuesto de la reivindicación 58, donde X es  ,  ,  o  .

61. El compuesto de la reivindicación 34, donde X es 5-tiazolilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2.

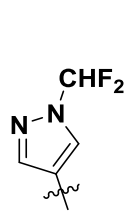
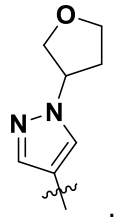
62. El compuesto de la reivindicación 61, donde R^2 se selecciona de entre $-NH_2$, halo (p. ej., cloro) y $-N(R^a)(R^5)$.

63. El compuesto de la reivindicación 62, donde R^a es H y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., etilo) sustituido con 0 o 1 aparición de R^6.

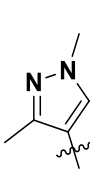
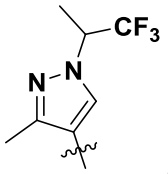
64. El compuesto de la reivindicación 62, donde es  , o  .

65. El compuesto de la reivindicación 34, donde X es 4-pirazolilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2.

66. El compuesto de la reivindicación 62, donde R^2 se selecciona de entre haloalquilo (p. ej., difluorometilo) y heterocicloalquilo (p. ej., 3-tetrahidrofuranilo).

67. El compuesto de la reivindicación 66, donde X es  o  .

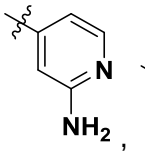
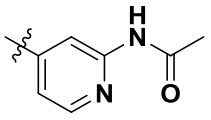
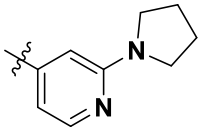
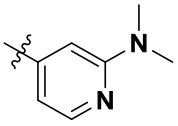
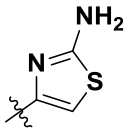
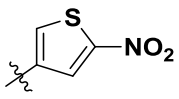
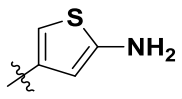
68. El compuesto de la reivindicación 34, donde X es 4-pirazolilo sustituido con 2 apariciones de R^2 seleccionado de entre alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y haloalquilo C_{1-6} (p. ej., 1,1,1-trifluoroisopropilo).

69. El compuesto de la reivindicación 68, donde X es  o  .

70. El compuesto de la reivindicación 34, donde X es 6-indolilo, 3-tiazolilo, 4-tiazolilo, 3-tiofenilo, 4-piridinilo sustituido con 0-3 apariciones de R^2.

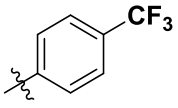
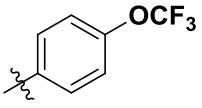
71. El compuesto de la reivindicación 70, donde R^2 se selecciona de entre $-NH_2$, nitro, hidroxilo, $-N(R^a)(R^5)$, $-N(R^a)C(O)-R^5$, y heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^5.

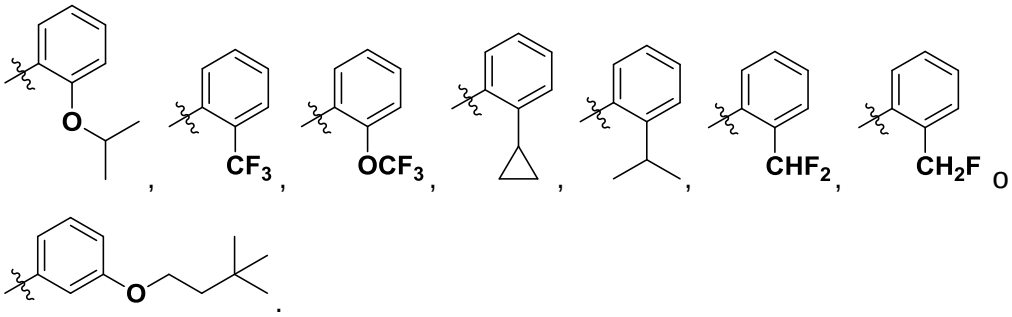
72. El compuesto de la reivindicación 71, donde R^a es H o alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) y R^5 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^6.

73. El compuesto de la reivindicación 71, donde X es  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

74. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-73, donde Cy^2 es arilo sustituido con 1-3 apariciones de R^4.

75. El compuesto de la reivindicación 74, donde R^4 se selecciona de entre alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo o isopropilo), haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroisopropilo o fluorometilo), alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi, isopropoxi o 3,3-dimetilbutoxi), haloalcoxi C_{1-6} (p. ej., trifluorometoxi) y cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo).

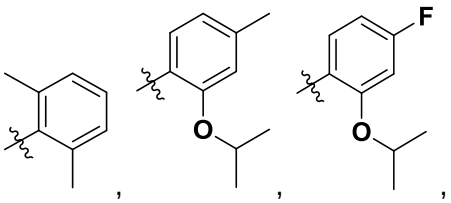
76. El compuesto de la reivindicación 75, donde Cy^2 es  ,  ,

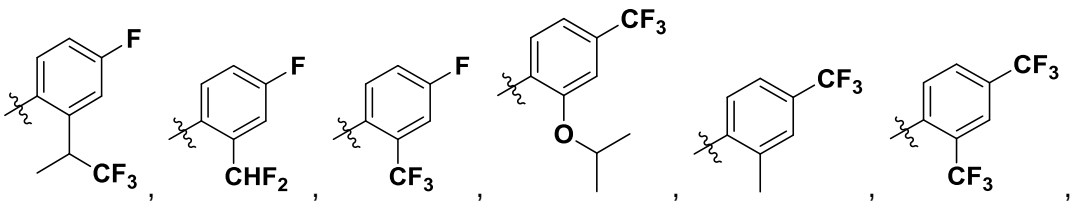


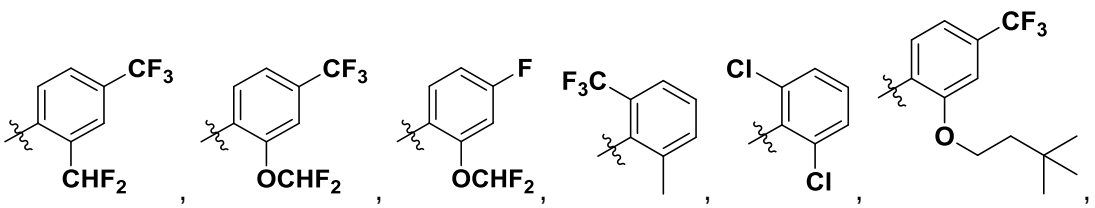
77. El compuesto de la reivindicación 75, donde Cy^2 es fenilo sustituido con 2 o 3 apariciones de R^4.

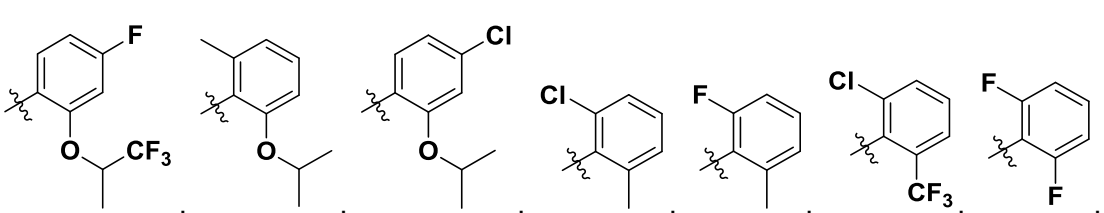
78. El compuesto de la reivindicación 77, donde R^4 se selecciona de entre halo (p. ej., fluoro o cloro), haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluorometilo o difluorometilo), alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (p. ej., isopropoxi), haloalcoxi C_{1-6} (p. ej., trifluorometoxi, 1,1,1-trifluoroisopropoxi o difluorometoxi) y $-N(R^a)_2$ (p. ej., $-N(CH_3)_2$).

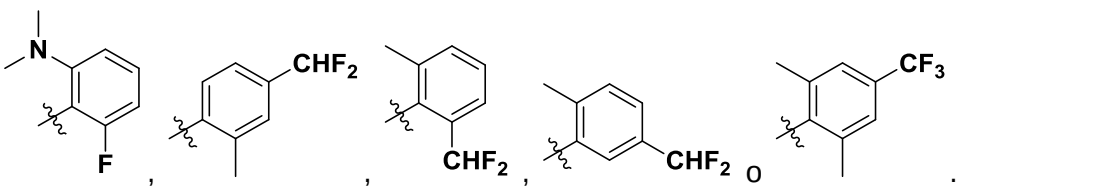
79. El compuesto de la reivindicación 75, donde Cy^2 es





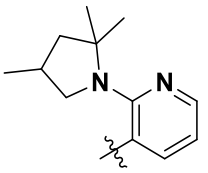




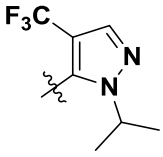
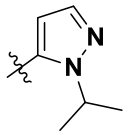


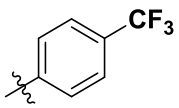
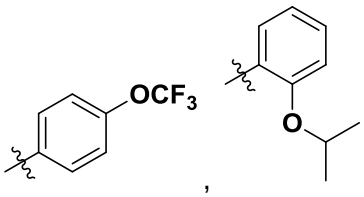
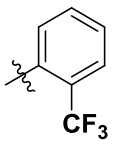
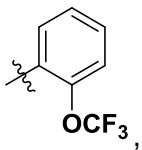
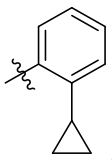
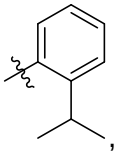
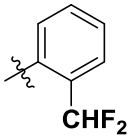
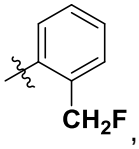
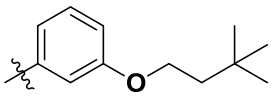
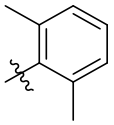
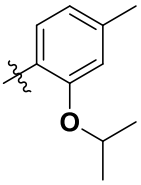
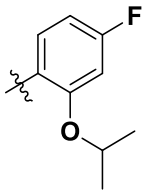
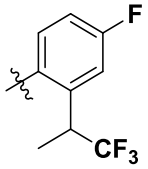
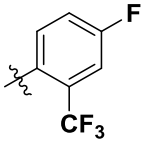
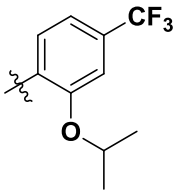
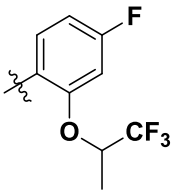
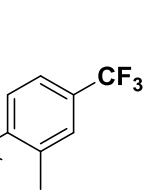
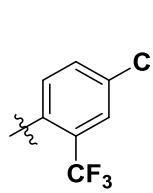
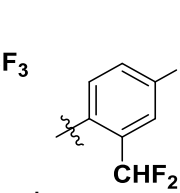
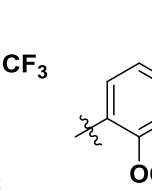
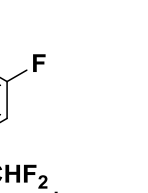
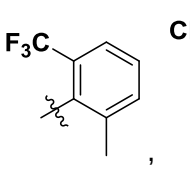
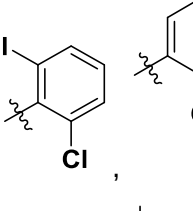
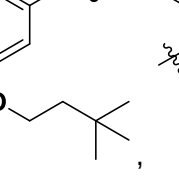
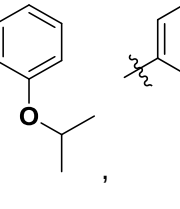
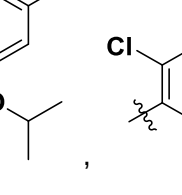
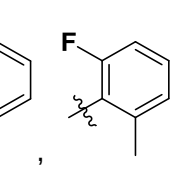
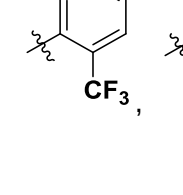
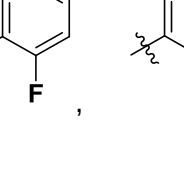
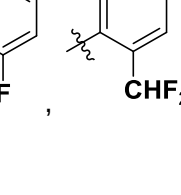
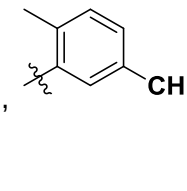
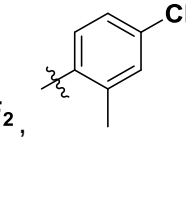
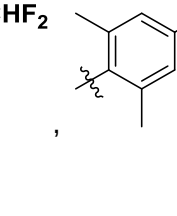
80. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-74, donde Cy^2 es heteroarilo de 5-6 miembros (p. ej., 3-piridinilo) sustituido con 1-3 apariciones de R^4.

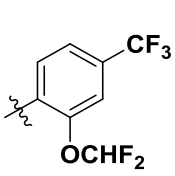
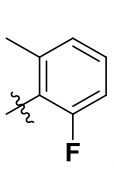
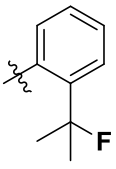
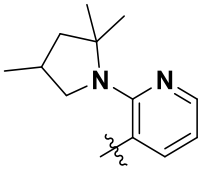
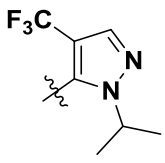
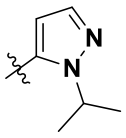
81. El compuesto de la reivindicación 81, donde R^4 es heterocicloalquilo de 4-10 miembros (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^b.

82. El compuesto de la reivindicación 81, donde Cy^2 es  .

83. El compuesto de la reivindicación 81, donde Cy^2 es 3-pirazolilo sustituido con 1-3 apariciones de R^4 seleccionado de entre alquilo C_{1-6} (p. ej., isopropilo) y haloalquilo C_{1-6} (p. ej., trifluoroalquilo).

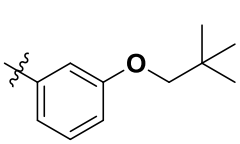
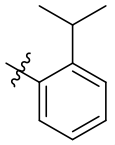
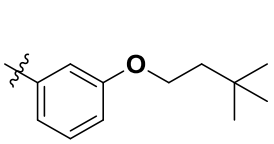
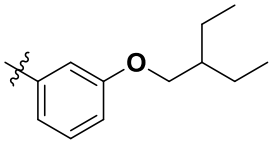
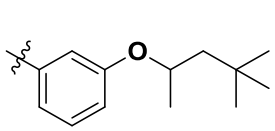
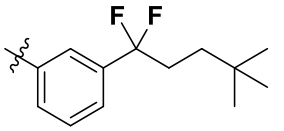
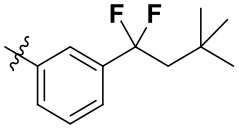
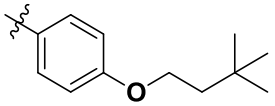
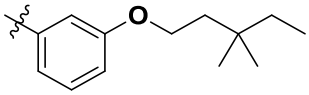
84. El compuesto de la reivindicación 83, donde Cy^2 es  o  .

85. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-74, donde Cy^2 es  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , , , , .






o

.

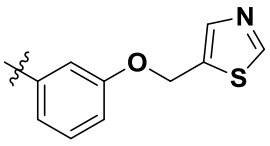
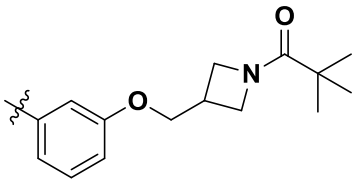
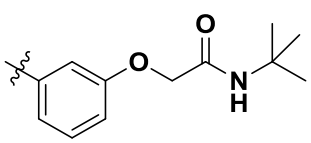
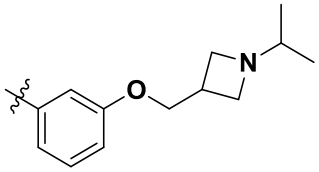
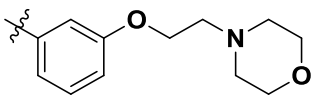
86. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-85, donde Cy^1 es arilo (p. ej., fenilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^3.

87. El compuesto de la reivindicación 86, donde R^3 se selecciona de entre alquilo C_{1-8} (p. ej., *o*-isopropilo), haloalquilo C_{1-8} (p. ej., *m*-trifluorometilo, *m*-1,1-difluoro-3,3-dimetilbutilo o *m*-1,1-difluoro-4,4-dimetilpentilo) y alcoxi C_{1-8} (p. ej., *m*-metoxi, *m*-3,3-dimetilbutoxi, *p*-3,3-dimetilbutoxi, *m*-neopentiloxi, *m*-2-etilbutoxi, *m*-(4,4-dimetilpentan-2-il)oxi o *m*-(3,3-dimetilpentil)oxi)).

88. El compuesto de la reivindicación 87, donde Cy^1 es 

,

,

,

,

,

,

o

.

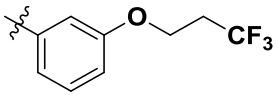
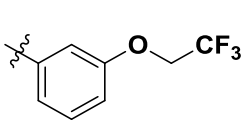
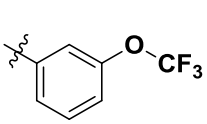
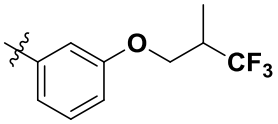
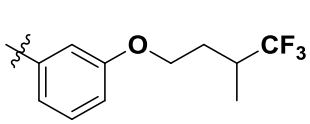
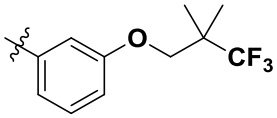
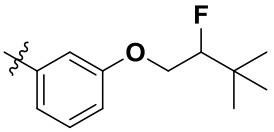
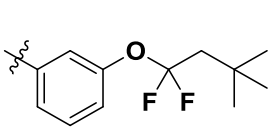
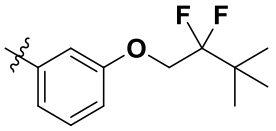
89. El compuesto de la reivindicación 87, donde R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., metoxi o etoxi) sustituido con una aparición de R^7 seleccionado de entre heteroarilo de 5-6 miembros (p. ej., 5-tiazolilo) y heterocicloalquilo de 4-10 miembros (p. ej., 2-azetidinilo o N-morfolinilo).

90. El compuesto de la reivindicación 89, donde R^7 se sustituye además con un R^8 seleccionado de entre alquilo C_{1-4} (p. ej., isopropilo), C(O)(alquilo C_{1-4}) (p. ej., C(O)-t-butilo) y C(O)N(R^a)(alquilo C_{1-4}) (p. ej., C(O)-NH-t-butilo).

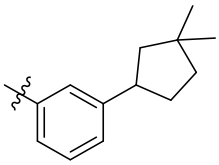
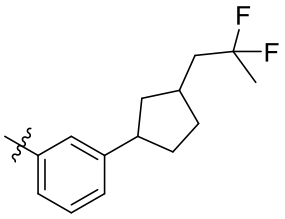
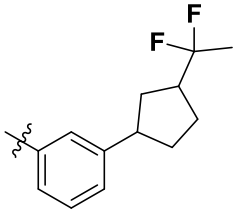
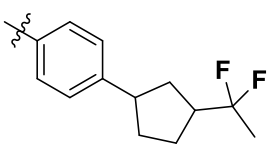
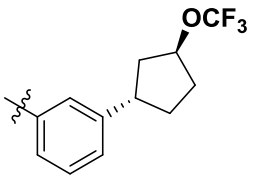
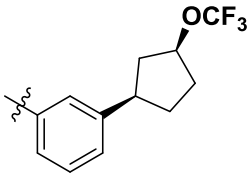
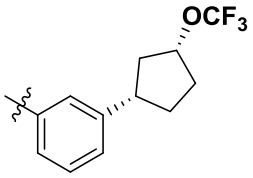
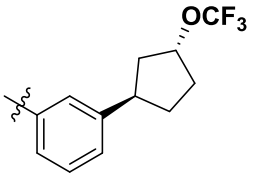
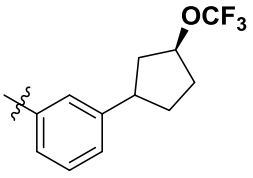
91. El compuesto de la reivindicación 87, donde Cy^1 es 
,

,

,

o

.

92. El compuesto de la reivindicación 87, donde R^3 es haloalcoxi C_{1-8} (p. ej., *m*-trifluorometoxi, *m*-2,2,2-trifluoroetoxi, *m*-3,3,3-trifluoropropoxi, *m*-3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi, *m*-4,4,4-trifluoro-

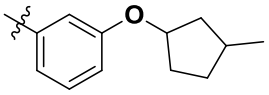
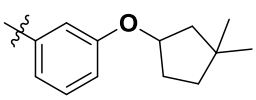
3-metilbutoxi, *m*-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi, *m*-2-fluoro-3,3-dimetilbutoxi, *m*-1,1-difluoro-3,3-dimetilbutoxi o *m*-2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi) o cicloalquilo (p. ej., ciclopentilo).

93. El compuesto de la reivindicación 87, donde Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

94. El compuesto de la reivindicación 87, donde R^3 es m-ciclopentilo o p-ciclopentilo sustituido con una aparición de R^7 que se selecciona de entre haloalcoxi C_{1-4} (p. ej., trifluorometoxi), haloalquilo C_{1-4} (p. ej., 1,1-difluoroetilo o 2-2-difluoropropilo) y alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo).

95. El compuesto de la reivindicación 95, donde Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

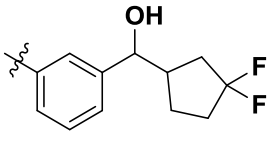
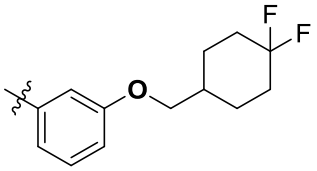
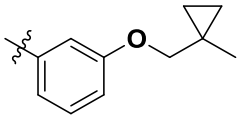
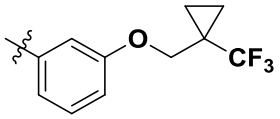
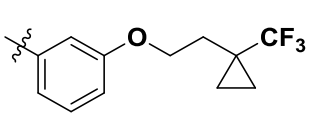
96. El compuesto de la reivindicación 87, donde R^3 es cicloalcoxi C_{3-9} (p. ej., ciclopentoxi) sustituido además con 0-3 apariciones de R^7 que se seleccionan de entre alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo).

97. El compuesto de la reivindicación 97, donde Cy^1 es  o  .

98. El compuesto de la reivindicación 87, donde R^3 es alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclopentilmetilo) o alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclohexilmetoxi, ciclopropiletoxi o 2-

ciclopropiletoxi) sustituido con 0-3 apariciones de R^7.

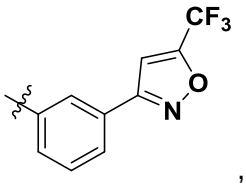
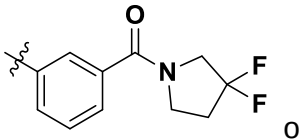
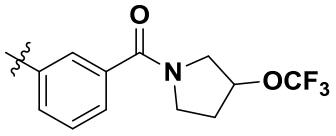
99. El compuesto de la reivindicación 98, donde R^7 se selecciona de entre halo (p. ej., fluoro), hidroxilo, alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) y haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo).

100. El compuesto de la reivindicación 99, donde Cy^1 es  ,  ,  ,  o  .

101. El compuesto de la reivindicación 87, donde R^3 es heteroarilo (p. ej., 3-isoxazolilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^7 o -C(O)-R^7.

102. El compuesto de la reivindicación 101, donde R^7 es haloalquilo C_{1-4} (p. ej., trifluorometilo) o heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo) sustituido con 0-3 apariciones de R^8.

103. El compuesto de la reivindicación 102, donde R^8 es haloalcoxi C_{1-4} (p. ej., trifluorometoxi) o halo (p. ej., fluoro).

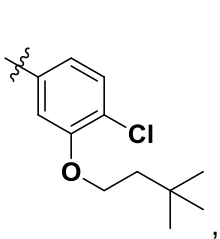
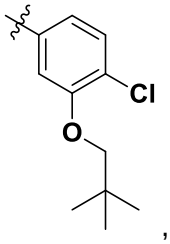
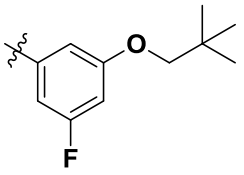
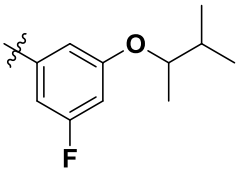
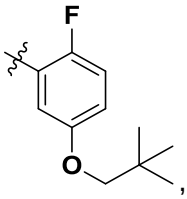
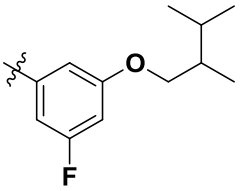
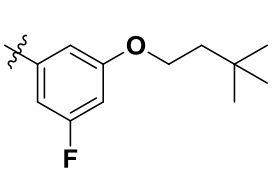
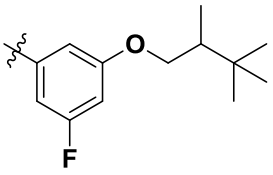
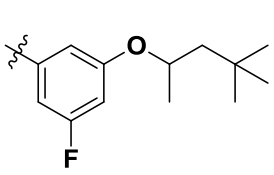
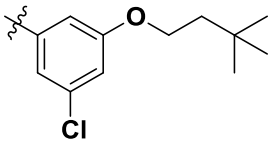
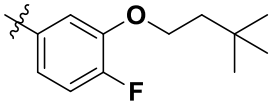
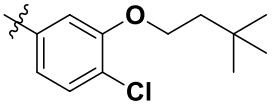
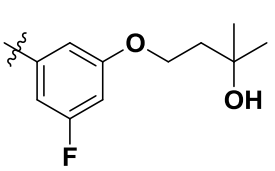
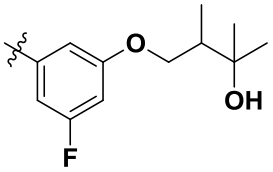
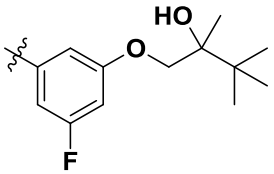
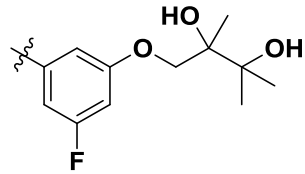
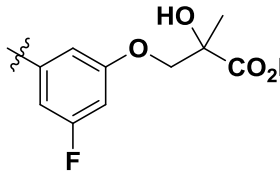
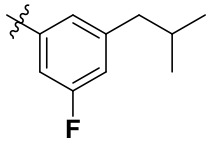
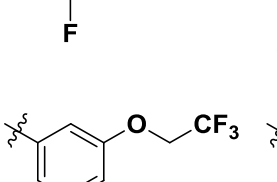
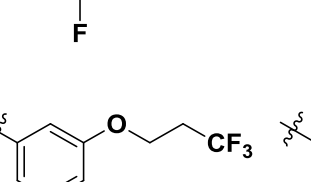
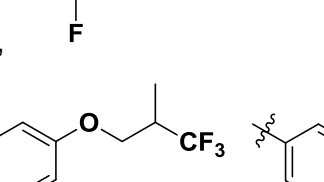
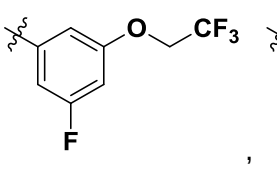
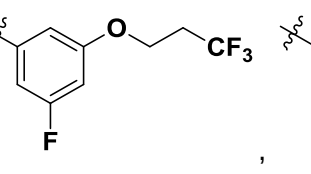
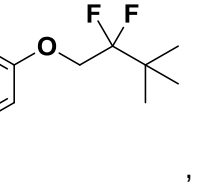
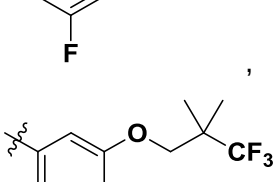
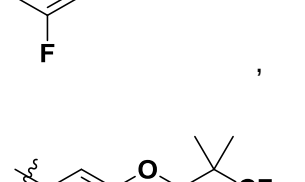
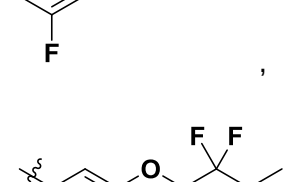
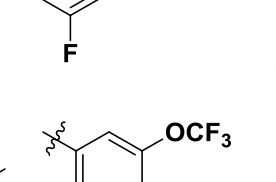
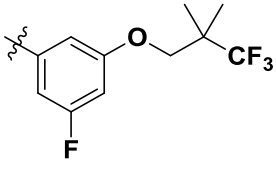
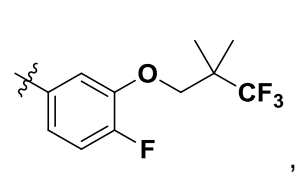
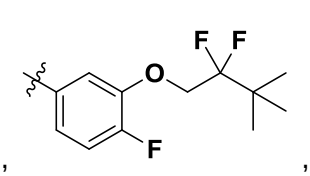
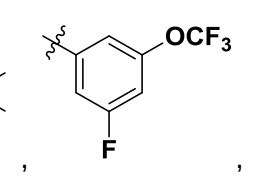
104. El compuesto de la reivindicación 102, donde Cy^1 es  ,  o  .

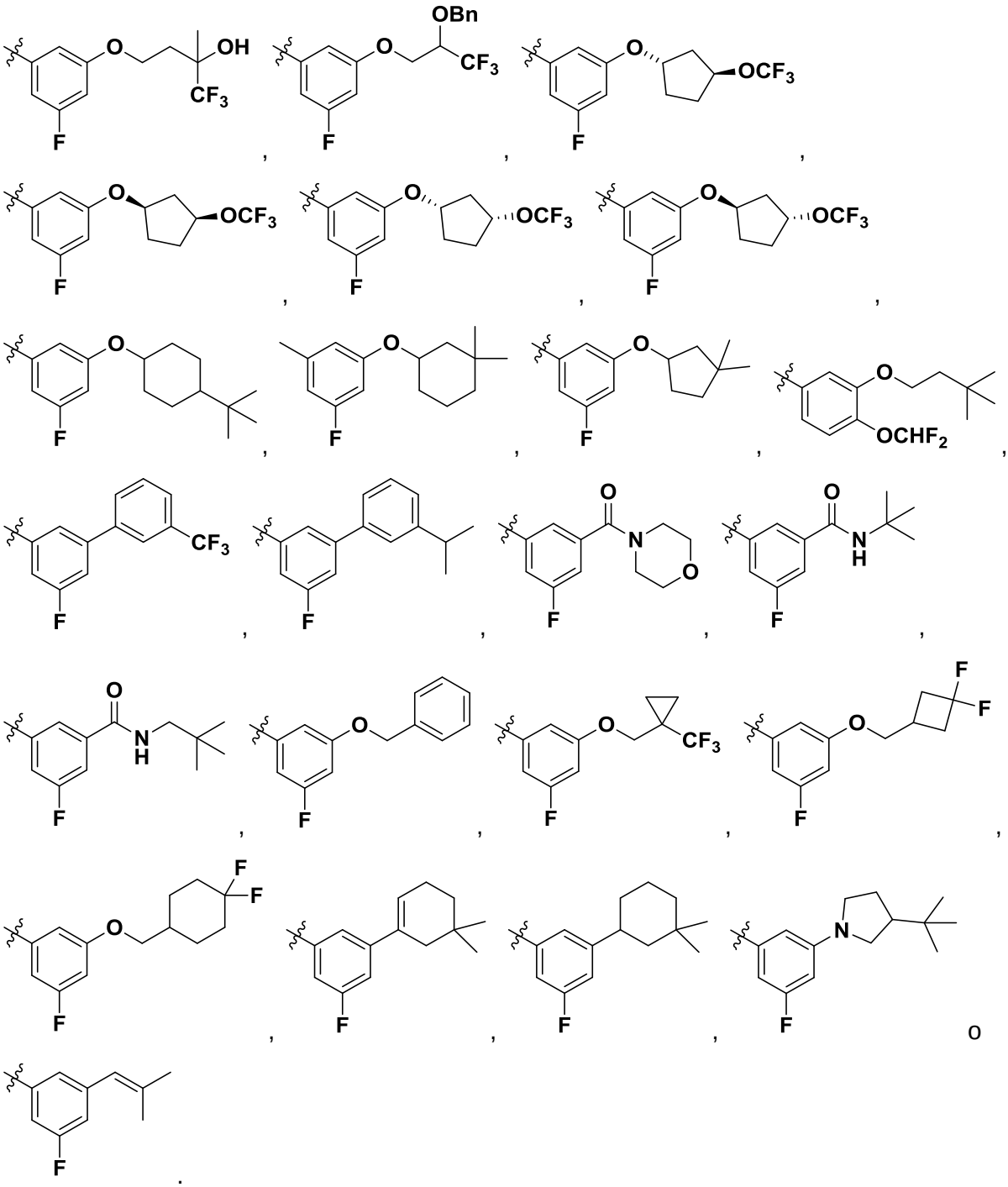
105. El compuesto de la reivindicación 87, donde Cy^1 es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^3.

106. El compuesto de la reivindicación 105, donde cada R^3 se selecciona de manera independiente de entre halo (p. ej., fluoro o cloro), alquilo C_{1-8} (p. ej., metilo, etilo, isobutilo o neopentilo), haloalquilo C_{1-8} (p. ej., difluorometilo), cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclohexilo), alcoxi C_{1-8} (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, neopentiloxi, (3-metilbutanil-2-il)oxi, 2,3,3-trimetilbutoxi, (4,4-dimetilpentan-2-il)oxi, isopentioxi, 2,3,3,-trimetilbutoxi o 2,3-dimetilbutoxi), alcoxi C_{3-9} (p. ej., ciclopentoxi o ciclohexiloxi), haloalcoxi C_{1-8} (p. ej., trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi, 3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi, (1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi o 4,4,4-trifluoro-3-metilbutoxi), alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9} (metoxiciclobutilo o metoxiciclohexilo), cicloalquenilo C_{3-9} (p. ej., ciclohexenilo), arilo (p. ej., fenilo), heterocicloalquilo (p. ej., pirrolidinilo), -C(O)R^7 y -C(O)N(R^a)(R^7).

107. El compuesto de la reivindicación 106, donde R^3 se sustituye además con al menos un R^7 seleccionado de entre hidroxilo, -C(O)-O-alquilo C_{1-4} (p. ej., -CO_2Me), alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo,

isopropilo, t-butilo, neopentilo), alquenilo C_{1-8} (p. ej., 2-metilprop-1-en-1-il), alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi), aralcoxi (p. ej., benzoxi), haloalcoxi C_{1-4} (p. ej., trifluorometoxi) y heterocicloalquilo (p. ej., morfolinilo).

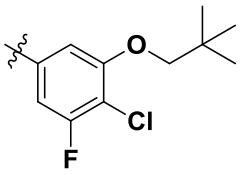
108. El compuesto de la reivindicación 106, donde Cy^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

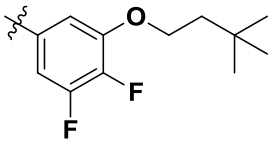
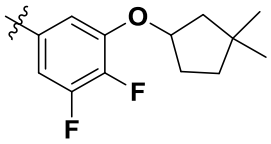


109. El compuesto de la reivindicación 87, donde Cy^1 es fenilo sustituido con 3 apariciones de R^3.

110. El compuesto de la reivindicación 109, donde cada R^3 se selecciona de manera independiente de entre halo (p. ej., fluoro), alcoxi C_{1-8} (p. ej., neopentiloxi o 3,3-dimetilbutoxi) y cicloalcoxi C_{3-9} (p. ej., ciclopentoxi).

111. El compuesto de la reivindicación 110, donde R^3 se sustituye además con al menos un R^7 seleccionado de entre alquilo C_{1-5} (p. ej., metilo).

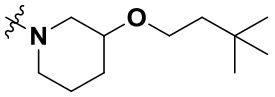
112. El compuesto de la reivindicación 110, donde Cy^1 es  ,

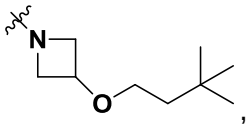
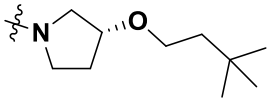
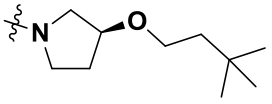
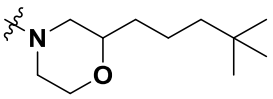
 o  .

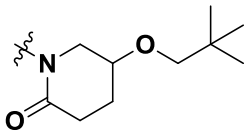
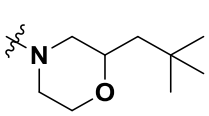
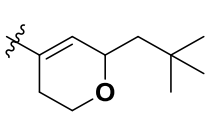
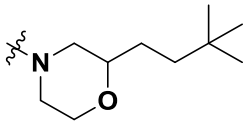
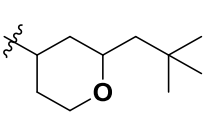
113. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-86, donde Cy^1 es heterocicloalquilo sustituido con 0-3 apariciones de R^3.

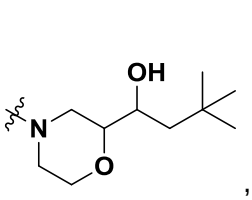
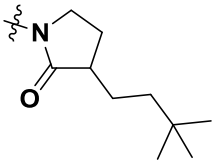
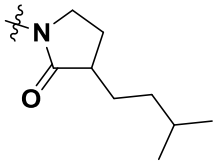
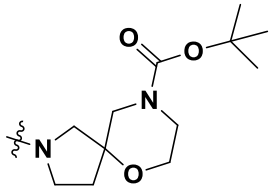
114. El compuesto de la reivindicación 113, donde el heterocicloalquilo se selecciona de entre N-azetidinilo, N-pirrolidinilo, N-morfolinilo, N-piperidinilo, N-piperidin-2-onli, N-pirrolidin-2-onli, 3-tetrahidropiranilo, 3-(3,6-dihidro-2H-piranilo), 2N-6-oxa-9-azaespiro[4,5]decanilo, 2N-6-oxa-2,9-diazaespiro[4,5]decanilo, 9-(oxa-9-azaespiro[4,5]decanilo) y 2-(3-oxa-1-azaespiro[4,4]non-1-enilo.

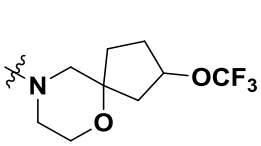
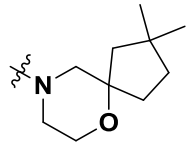
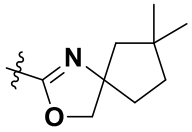
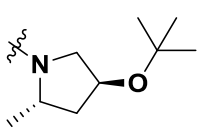
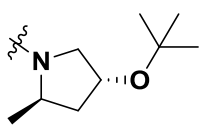
115. El compuesto de la reivindicación 114, donde R^3 se selecciona de entre alquilo C_{1-8} (p. ej., metilo, neopentilo, 4,4-dimetilpentilo, 3-metilbutilo o 3,3-dimetilbutilo), alcoxi C_{1-8} (p. ej., 3,3-dimetilbutoxi, neopentiloxi o tert-butoxi), haloalcoxi C_{1-8} (p. ej., trifluorometoxi) y $-C(O)-R^7$.

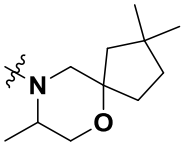
116. El compuesto de la reivindicación 114, donde Cy^1 es  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  o

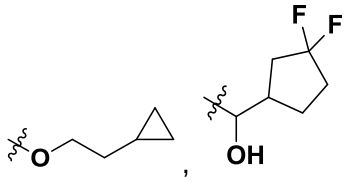
 .

117. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-86, donde Cy^1 es heteroarilo

sustituido con 0-3 apariciones de R^3.

118. El compuesto de la reivindicación 117, donde el heteroarilo se selecciona de entre 4-tiazolilo, 2-piridinilo, 4-piridinilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-tiofenilo, 4-pirazolilo y 2-(1,3,4-tiadiazolilo.

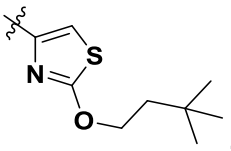
119. El compuesto de la reivindicación 118, donde R^3 se selecciona de entre halo (p. ej., fluoro, cloro), alquilo C_{1-8} (p. ej., 3,3-dimetilbutilo), haloalquilo C_{1-8} (p. ej., trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutilo o 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentan-2-ilo), alcoxi C_{1-8} (p. ej., 3,3-dimetilbutoxi, neopentiloxi o 4,4-dimetilpentiloxi), haloalcoxi C_{1-8} (p. ej., 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi y 2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi), cicloalquilo C_{3-9} (p. ej., ciclohexilo), heterocicloalquilo (p. ej., N-pirrolidinilo), alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9}, alcoxi C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-9},



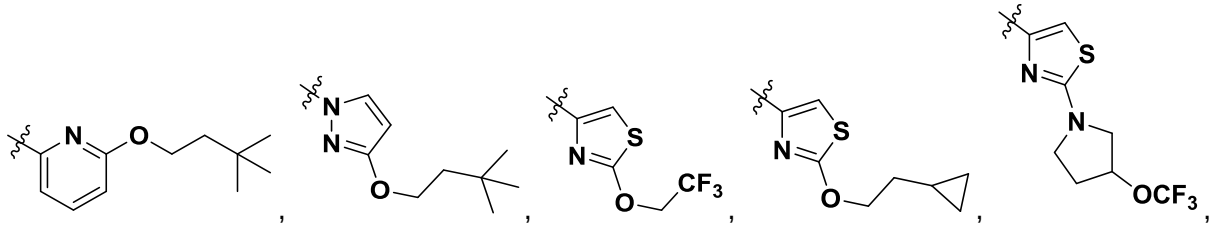
y -C(O)R^7.

120. El compuesto de la reivindicación 119, donde R^3 es sustituido por al menos un R^7 seleccionado de entre halo (p. ej., fluoro), hidroxilo, haloalquilo C_{1-5} (p. ej., 1,1-difluoroetilo), haloalcoxi C_{1-5} (p. ej., trifluorometoxi) y cicloalquilo C_{3-7} (p. ej., ciclopentilo).

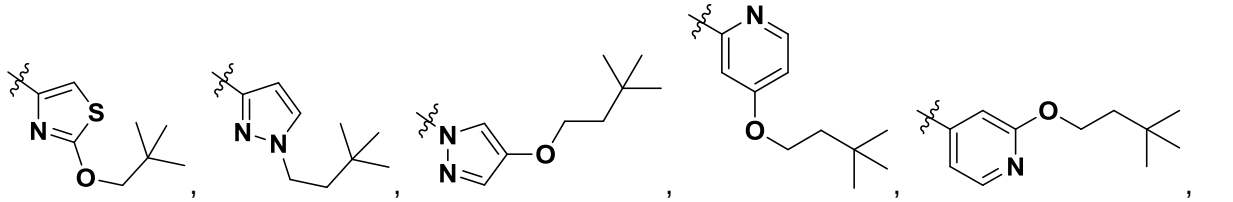
121. El compuesto de la reivindicación 118, donde Cy^1 es



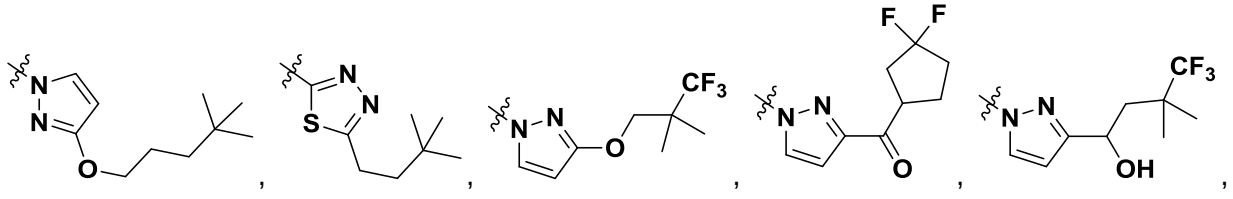
,



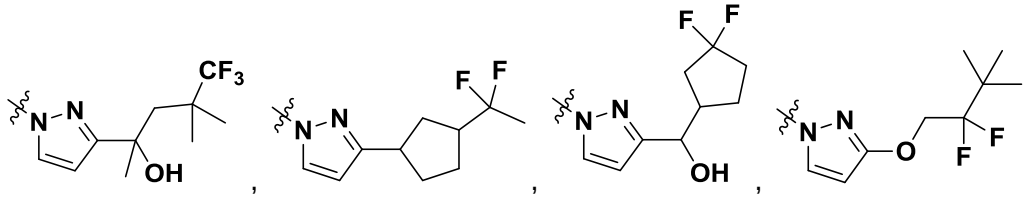
,



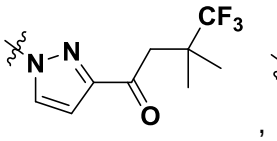
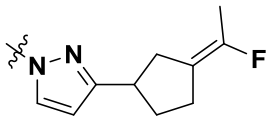
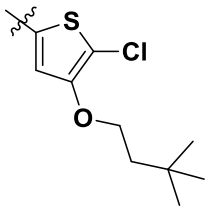
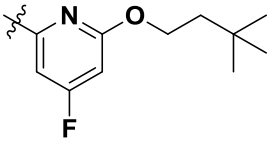
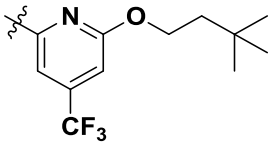
,



,

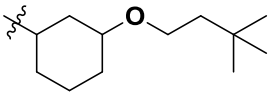


.





o

.

122. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-86, donde Cy^1 es cicloalquilo sustituido con 0-3 apariciones de R^3.

123. El compuesto de la reivindicación 122, donde el cicloalquilo es ciclohexilo o ciclopentilo y R^3 es alcoxi C_{1-8} (p. ej., 3,3-dimetibutoxi).

124. El compuesto de la reivindicación 123, donde Cy^1 es  .

125. El compuesto de la reivindicación 1, donde

R^1 es hidrógeno;

X es arilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^2;

Cy^1 es arilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^3;

Cy^2 es arilo de 5-6 miembros, que está sustituido con 1-3 apariciones de R^4;

cada R^2 es de manera independiente halo, $-NH_2$, alquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-8}, heteroarilo de 5-6 miembros, $-N(R^a)(R^5)$, $-N(R^a)C(O)-R^5$, $-SO-R^5$ o $-SO_2-R^5$;

cada R^3 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, haloalcoxi C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, donde cada cicloalquilo C_{3-9}, cicloalcoxi C_{3-9}, haloalcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros está sustituido además con 0-3 apariciones de R^7;

cada R^4 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

cada R^5 es de manera independiente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-9}, hidroxilo o $-CO_2H$, en donde cada alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-9} está sustituido, además, con 0-3 apariciones de R^6;

cada R^6 es de manera independiente halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6}, $-CO_2H$ o $-CO_2$-(alquilo C_{1-4});

cada R^7 es de manera independiente halo, alquilo C_{1-5}, haloalcoxi C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-7} e hidroxilo; y

cada R^a es de manera independiente H o alquilo C_{1-6}.

126. Un compuesto seleccionado de entre cualquier compuesto proporcionado en la Tabla 1.

127. Un compuesto seleccionado de entre cualquier compuesto proporcionado en la Tabla 2.

128. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-127, donde el compuesto es un corrector de CFTR.

129. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-128 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

130. La composición farmacéutica de la reivindicación 129, que comprende uno o más agentes terapéuticos de CFTR.

131. Un método de tratamiento de la deficiencia en la actividad de CFTR en una célula, que comprende poner en contacto a la célula con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-128.

132. El método de la reivindicación 131, donde la puesta en contacto de la célula ocurre en un sujeto que lo necesita, mediante lo cual se trata una afección y/o enfermedad mediada por CFTR.

133. El método de la reivindicación 132, donde la enfermedad o afección se selecciona de entre fibrosis quística, asma, EPOC inducida por fumar, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve, pancreatitis idiopática, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), neumonía congénita, malabsorción intestinal, enfermedad celíaca, poliposis nasal, infección micobacteriana no tuberculosa, esteatorrea pancreática, atresia intestinal, enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosómico, enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mileoperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebular de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, distrofia miotónica, encefalopatías espongiformes, enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, enfermedad de Sjögren, osteoporosis, osteopenia, curación ósea y crecimiento óseo, reparación ósea, regeneración ósea, reducción de la resorción ósea, aumento de la deposición ósea, síndrome de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita, síndrome de Bartter de tipo III, enfermedad de Dent, hiperecplexia, epilepsia, hiperecplexia, enfermedad de almacenamiento lisosómico, síndrome de Angelman, discinesia ciliar primaria (PCD), PCD con situs inversus, PCD

sin situs inversus y aplasia ciliar.

134. El método de la reivindicación 132 o 133, donde la enfermedad o afección se selecciona de entre fibrosis quística, ausencia bilateral congénita de conductos deferentes (CBAVD), pancreatitis aguda, recurrente o crónica, bronquiectasia diseminada, asma, aspergilosis pulmonar alérgica, neumonía congénita, malabsorción intestinal, enfermedad celíaca, poliposis nasal, infección por micobacterias no tuberculosas, esteatorrea pancreática, atresia intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sinusitis crónica, enfermedad del ojo seco, deficiencia de proteína C, abetalipoproteinemia, enfermedad de almacenamiento lisosomal, quilomicronemia tipo 1, enfermedad pulmonar leve, deficiencias de procesamiento de lípidos, angioedema hereditario tipo 1, coagulación-fibrinólisis, hemocromatosis hereditaria, síndrome metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica, estreñimiento, insuficiencia pancreática, enfisema hereditario y síndrome de Sjögren.

135. El método de cualquiera de las reivindicaciones 133-134, donde la enfermedad o afección es fibrosis quística.

136. Un método de tratamiento de la fibrosis quística o un síntoma de este en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la reivindicación 1.

137. El método de la reivindicación 136, donde el sujeto es humano.

138. El método de acuerdo con la reivindicación 136 o 137, donde dicho sujeto está en riesgo de desarrollar fibrosis quística, y donde dicha etapa de administración se lleva a cabo antes del inicio de los síntomas de fibrosis quística en dicho sujeto.

RESUMEN

La invención está relacionada con compuestos de heteroarilo, sales farmacéuticamente aceptables de estos, y preparaciones farmacéuticas de estos. En la presente también se describen composiciones y el uso de esos compuestos en métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la deficiencia de la actividad del CFTR, en particular la fibrosis quística.