COMPUESTOS DE PIRIDO[3,2-D]PIRIMIDINA, USOS DE LOS MISMOS PARA TRATAR UNA ENFERMEDAD PROLIFERATIVA

Campo de la Invención

Esta descripción se refiere en general a compuestos de pirido[3,2-*d*]pirimidina, composiciones farmacéuticas que comprenden a los mismos y su uso en el tratamiento y prevención de enfermedades caracterizadas por la disregulación de la trayectoria RAS-ERK (por ejemplo, cáncer, RASopatías).

Antecedentes de la Invención

La trayectoria de señalización RAS-RAF-MEK-ERK (RAS: sarcoma de rata; RAF: fibrosarcoma rápidamente acelerado; MEK: proteína cinasa activada por mitógeno; ERK: cinasa regulada por señales extracelulares) (en adelante referida como trayectoria RAS-ERK) desempeña un papel crítico en la transmisión de señales de proliferación generadas por los receptores del factor de crecimiento desde la membrana plasmática hasta el núcleo. La trayectoria está desregulada en una gran proporción de cánceres mediante la activación de los receptores tirosina cinasas (RTK, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, ERBB1, ERBB2, FLT3, RET, KIT), la activación o inactivación de los reguladores RAS (SOS1 y NF1), así como también activando constitutivamente mutaciones en Genes RAS (*H*-, *K*- y *NRAS*; en general, 30% de

los cánceres) y en el gen *BRAF* (8% de los cánceres). La prevalencia de mutaciones *de KRAS* es especialmente alta en los cánceres pancreáticos (>90%), colorrectal (50%), y pulmón (30%). Por su parte, las mutaciones BRAF se encuentran con frecuencias notablemente altas en melanoma maligno (70 %), cáncer de tiroides (40 %) y cáncer colorrectal (10 %) (frecuencias de mutación basadas en COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer; Wellcome Trust Sanger Institute) versión v95, Noviembre 24 2021).

Las proteínas RAS son pequeñas GTPasas que transmiten señales de crecimiento extracelular a efectores intracelulares para controlar procesos vitales como la diferenciación, proliferación y supervivencia celular (*Nat. Rev. Cancer* 2003, *3*, 459). La activación fisiológica de RAS se produce en la membrana plasmática después de la estimulación de RTK, lo que conduce a la carga de GTP de la GTPasa y, de este modo, a su activación. El RAS activado interactúa y activa una batería de moléculas efectoras, siendo las cinasas RAF los interactuantes de RAS más críticos en el contexto del desarrollo del cáncer (*Nature Rev. Drug Discov.* 2014, *13*, 828). Las mutaciones oncogénicas en la Glicina 12, Glicina 13 o Glutamina 61 en las isoformas RAS conducen a una señalización aberrante y constitutiva en el cáncer humano (*Nat. Rev. Cancer* 2003, *3*, 459) (COSMIC versión v95, Noviembre 24 2021).

Corriente abajo de RAS, las células de mamíferos expresan tres parálogos de RAF (ARAF, BRAF y CRAF) que comparten un dominio cinasa (KD, por sus siglas en inglés) C-terminal conservado (*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2015, *16*, 281) y una región reguladora N-terminal. (NTR, por sus siglas en inglés) que comprende un dominio de unión a RAS (RBD, por sus siglas en inglés). En las células no estimuladas, las proteínas RAF están secuestradas en el citoplasma como monómeros. La unión de RAS activado unido a GTP al RBD induce el anclaje a la membrana de las cinasas RAF (*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2015, *16*, 281). Concomitantemente, las proteínas RAF se someten a dimerización de lado a lado y activación catalítica del dominio cinasa (*Nature* 2009, *461*, 542). Las proteínas RAF activadas transmiten señales a través de una cascada de fosforilación de RAF a MEK y luego de MEK a ERK, lo que conduce a la fosforilación por ERK de una serie de sustratos que provocan respuestas celulares específicas *(Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020, *Oct; 21(10), 607)*.

Las mutaciones activadoras en las isoformas de RAF hasta ahora se han restringido principalmente al gen *BRAF*, aunque se observaron variantes raras en ARAF y CRAF, lo que subraya la importancia funcional de esta isoforma (COSMIC versión v95, Noviembre 24 2021). La mutación cancerosa más común en BRAF, una sustitución de valina a ácido glutámico

en la posición 600 (referida como $BRAF^{V600E}$), mejora la actividad de BRAF al estabilizar su forma activa (*Cell* 2004, *116*, 855). Aparte del alelo V600E, se produce un conjunto diverso de mutaciones en otros residuos (por ejemplo, G466V, D594G, etc.) que conducen a señalización de RAF aumentada a través de una variedad de mecanismos (*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2015, *16*, 281). Estos se han agrupado en tres clases principales (1 a 3) dependiendo de su nivel de dependencia de la actividad RAS y de la dimerización de RAF (*Nature* 2017 Ago 10; 548(7666):234-238). El papel clave de BRAF y CRAF de tipo silvestre en la mediación de la oncogénesis impulsada por RAS mediante la estimulación de la señalización de ERK está ampliamente validado (*Cancer Cell* 2011, *19*, 652; *Cancer Discov.* 2012, *2*, 685; *Nat. Commun.* 2017, *8*, 15262). Las células tumorales de este modo dependen de una señalización elevada y continua de la trayectoria de RAS-ERK a través de la activación de RAS y RAF, lo que proporciona un fuerte apoyo al concepto de apuntar a las cinasas de la familia RAF en los cánceres.

Para abordar las necesidades médicas existentes, en la última década se ha visto el desarrollo de un amplio conjunto de inhibidores de la RAF competitivos con ATP (*Nat. Rev. Cancer* 2017, *17*, 676). Los esfuerzos se han enfocado principalmente en la mutación BRAF independiente de RAS más común ($BRAF^{V600E}$), conduciendo al desarrollo y la aprobación

de la FDA de derivados de sulfonamida tales como vemurafenib y dabrafenib. Algunos de estos inhibidores de la RAF han mostrado una eficacia impresionante contra los melanomas metastásicos que albergan el alelo $BRAF^{V600E}$ recurrente y han sido aprobados para el tratamiento de esta población de pacientes (*N. Engl. J. Med.* 2011, *364*, 2507; *Lancet* 2012, *380*, 358). Las respuestas clínicas contra los melanomas dependientes de $BRAF^{V600E}$ resultan de una potente inhibición competitiva por ATP de la forma monomérica de esta proteína mutante BRAF independiente de la dimerización específica (*Cancer Cell* 2015, *28*, 370). Desafortunadamente, invariablemente se desarrolla resistencia adquirida a estos agentes, que es causada principalmente por la re-activación de la trayectoria RAS-ERK, en parte a través de mecanismos que estimulan la dimerización de RAF. Estos incluyen la regulación positiva de la señalización RTK, mutaciones RAS y amplificación o truncamiento de $BRAF^{V600E}$ (*Sci. Signal.* 2010, *3*, ra84; *Nature* 2010, *468*, 973; *Nature* 2011, *480*, 387; *Nature Commun.* 2012, *3*, 724).

Concurrentemente, los tumores que exhiben actividad RAS - debido a la activación de mutaciones de RAS o a una señalización RTK elevada, pero que por lo demás son de tipo silvestre para BRAF - muestran resistencia primaria a los inhibidores de $BRAF^{V600E}$ (*Nature* 2010, *464*, 431). Por el contrario, se descubrió que los inhibidores de RAF inducen la

señalización de ERK en condiciones en las que la actividad de RAS está elevada y, por lo tanto, mejora la proliferación de células tumorales (*Nature* 2010, *464*, 431). Este fenómeno contraintuitivo, conocido como el efecto paradójico, también se observó en tejidos normales que dependen de la actividad de RAS fisiológica y es la base de algunos de los efectos adversos observados con los inhibidores de RAF en pacientes con melanoma, tal como el desarrollo de nuevos tumores secundarios (*por ejemplo*, células escamosas, carcinomas y queratoacantomas) (*Nat. Rev. Cancer* 2014, *14*, 455). Como consecuencia, los inhibidores de $BRAF^{V600E}$ son ineficaces e incluso están contraindicados contra los cánceres impulsados por RAS. El mecanismo subyacente resulta de la capacidad de los compuestos para promover la dimerización del dominio cinasa de RAF en presencia de RAS activo (*Nature* 2010, *464*, 431). Este evento no se limita a BRAF, sino que también involucra a otros miembros de la familia RAF y está dictado por el modo de unión y la afinidad del compuesto (*Nat. Chem. Biol.* 2013, *9*, 428).

Recientemente se han seguido dos estrategias para sortear la limitación de los inhibidores de la RAF de primera generación en los cánceres con mutación RAS. La primera se basa en la observación de que la activación paradójica de ERK es un fenómeno dependiente de la dosis, es decir, la inducción se produce en concentraciones subsaturantes del inhibidor, pero la trayectoria se suprime

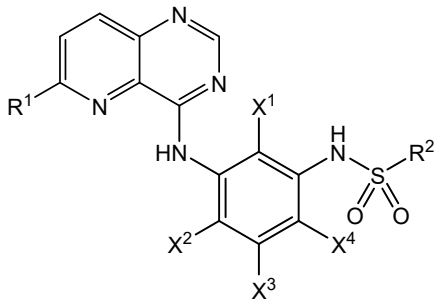
en concentraciones saturadas cuando el compuesto ocupa ambos protómeros de los dímeros RAF. Esta primera estrategia, por lo tanto, se centró en desarrollar moléculas con mayores afinidades de unión a todos los parálogos de RAF para saturar las proteínas de RAF a una concentración de fármaco más baja, reduciendo de este modo la inducción de la trayectoria paradójica (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, *22*, 6237; *Cancer Res.* 2013, *73*, 7043; *J. Med. Chem.* 2015, *58*, 4165; *Cancer Cell* 2017, *31*, 466; J Med Chem. 2020, 63, 2013; Clin Cancer Res. 2021, 27, 2061; Nature 2021, 594, 418). Estos compuestos sin embargo, conservan fuertes capacidades de inducción del dímero RAF y, de este modo, paradójicamente estimulan la señalización de RAS-ERK, aunque con una amplitud menor que las generaciones previas de inhibidores de RAF. Aunque esta clase de compuestos muestra propiedades mejoradas, recientemente se mostró que preservan en su mayor parte la isoforma ARAF, lo que conduce a la activación de la trayectoria paradójica y a la resistencia primaria, así como también a la emergencia de resistencia adquirida *in vitro* y en entornos clínicos (Clin Cancer Res. 2021, 27, 2061; Nature 2021, 594, 418). La segunda estrategia consiste en diseñar compuestos que sesguen conformacionalmente el dominio cinasa de BRAF en estado inactivo y, de este modo, paradójicamente no induzcan la señalización de ERK. Esto ha dado origen a la molécula PLX8394 “Rompedora de Paradoja”

(PB, por sus siglas en inglés), un derivado de PLX4032/vemurafenib (*Nature* 2015, *526*, 583). Estas moléculas retienen una alta potencia contra $BRAF^{V600E}$ y, por lo tanto, deben resultar útiles para tratar los melanomas dependientes de $BRAF^{V600E}$. Sin embargo, si bien PLX8394 no induce la señalización de ERK en líneas celulares con mutaciones de RAS que se han probado, sigue siendo ineficaz y no es útil contra tumores con mutaciones de RAS.

Sigue existiendo una necesidad de inhibidores que bloqueen de forma potente y consistente la señalización de RAS-ERK y la proliferación celular en células tumorales humanas que portan una variedad de genotipos RAS y RAF. Es importante destacar que el desarrollo de tales inhibidores también carece de inducción de trayectoria paradójicas en una variedad de líneas celulares tumorales mutantes de RAS.

Breve Descripción de la Invención

De conformidad con un aspecto, la presente tecnología se refiere a un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

R^1 se selecciona a partir de OR^3, SR^3, NH_2, NHR^3, $N(R^3)_2$, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo C_{4-8}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10} sustituido o no sustituido, por ejemplo, seleccionado a partir de arilo C6-10 y heteroarilo C5-10 sustituido o no sustituido;

R^2 se selecciona a partir de arilo C_6 o heteroarilo C_{5-10} sustituido, sustituido o no sustituido heterocicloalquilo C_{4-8}, y $N(R^3)_2$;

R^3 es independientemente en cada caso seleccionado a partir de alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo C_{4-8}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10} sustituido o no sustituido;

X^1 es halo o un grupo aceptor de electrón;

X^2 se selecciona a partir de H, halo, y un grupo aceptor de electrón;

X^3 y X^4 son cada uno seleccionados a partir de H, halo, un grupo aceptor de electrón, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, y Oalquilo C_{1-3};

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula I también se definen de conformidad con cualquiera de las modalidades, solos o en combinación, y los ejemplos descritos a lo largo del presente documento.

De conformidad con otro aspecto, la presente

tecnología se refiere a una composición farmacéutica para un uso como se define en cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, la composición comprende un compuesto como se define en este documento junto con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente tecnología se refiere al uso de un compuesto como se define en este documento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado a partir de una enfermedad o trastorno proliferativo, una anomalía del desarrollo causada por la disregulación de la cascada de señalización RAS-ERK (RASopatías), o una enfermedad inflamatoria o un trastorno del sistema inmune.

La presente tecnología además también se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado a partir de una enfermedad o trastorno proliferativo, una anomalía del desarrollo causada por la disregulación de la cascada de señalización RAS-ERK (RASopatías), o una enfermedad inflamatoria o un trastorno del sistema inmune, que comprende administrar un compuesto como se define en este documento a un sujeto en necesidad del mismo. También se contempla un método para inhibir la proliferación anormal de células, que comprende poner en contacto las células con un compuesto como se define en este

documento.

En una modalidad de los usos y métodos anteriores, la enfermedad o trastorno se selecciona a partir de una neoplasia y una anomalía de desarrollo, por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado con una mutación del gen RAF (por ejemplo, ARAF, BRAF, o CRAF), una enfermedad o trastorno asociado con una mutación del gen RAS (por ejemplo, KRAS), o una enfermedad o trastorno asociado con tanto una mutación del gen RAF como una mutación del gen RAS. En una modalidad, la enfermedad o trastorno está asociada con una mutación o amplificación del receptor de tirosina cinasa (por ejemplo, EGFR, HER2) o una mutación en un regulador corriente abajo de RAS del receptor (por ejemplo, ganancia de función SOS1, pérdida de función NF1).

Por ejemplo, la enfermedad o trastorno es una neoplasia, tal como aquella seleccionada a partir de melanoma, carcinoma tiroideo (por ejemplo, carcinoma tiroideo papilar), colorrectal, ovario, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de hígado, sarcoma, cáncer de estómago, carcinoma pancreático, adenocarcinoma Barret, glioma (por ejemplo, ependimona), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda, linfoma no Hodgkin, y leucemia de células pilosas. Por ejemplo, la neoplasia se selecciona a partir de

cáncer de colon o colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer tiroideo, cáncer de mama y melanoma. Por ejemplo, cualquiera de los presentes usos y métodos comprende inhibir la trayectoria de señalización RAS-ERK sin inducción sustancial de una trayectoria paradójica.

Objetos y características adicionales del presente compuesto, composiciones, métodos y usos se harán más evidentes después de la lectura de la siguiente descripción no restrictiva de modalidades ejemplares y sección de ejemplos, que no debe interpretarse como limitante del alcance de la invención.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra curvas representativas de respuesta de dosis de inhibición de IC_{50} para compuestos como se describe en el presente documento que no inducen la inducción paradójica de la señalización pERK (Y_{MIN}>-20%) en células HCT116 mutantes RAS (Ejemplos 99, 113, 128, 139, 140). y un compuesto (PLX4720; CAS# 918505-84-7) que provoca una fuerte inducción de la trayectoria en la misma línea celular (Y_{MIN} ~-600%).

La Figura 2 muestra los resultados del análisis de inmunotransferencia de células HCT-116 mutantes RAS tratadas con un compuesto representativo (Ejemplo 99; paneles superiores) que no induce la inducción paradójica de la señalización de pERK o pMEK y, en comparación, un compuesto

(PLX4720; paneles inferiores) que induce la trayectoria en la misma línea celular.

Las Figuras 3A-3B muestran los resultados del análisis farmacodinámico del biomarcador pERK en ratones portadores de tumores de xenoinjerto que representan una serie de líneas celulares cancerosas con varios antecedentes mutacionales (A375, A101D, A2058, RKO, HT29 SK-MEL 30, Calu-6, HepG2, Lovo, NCI-H2122, NCIH1666 y NCIH1755) en comparación con el vehículo (Veh.). A los ratones se les administró por vía oral el Ejemplo 99 a 150 mg por kg (mpk). La supresión de la trayectoria ERK se determinó usando los kits pERK y ERK total AlphaLISA® SureFire® Ultra™ después de la administración oral durante 4 h de una suspensión del Ejemplo 99.

Las Figuras 4A y 4B muestran los resultados de experimentos de inhibición del crecimiento tumoral (TGI, por sus siglas en inglés) realizados en A375 (Figura 4A) y HCT116 (Figura 4B). Cada punto de datos representa el error estándar ± promedio de la media (SEM, por sus siglas en inglés) del tamaño del tumor en un día determinado antes y después de iniciar el tratamiento; el periodo de tratamiento corresponde a la flecha etiquetada “Rx”. A los ratones se les administró por vía oral una o dos veces al día (QD o BID) una suspensión del Ejemplo 99 (las dosis están en mg por kg o mpk) o con una formulación en blanco (vehículo).

Los tumores se midieron con un microcalibrador electrónico tres veces por semana.

Descripción Detallada de la Invención

Todos los términos y expresiones técnicos y científicos usados en el presente documento tienen las mismas definiciones que las comúnmente entendidas por una persona experta en la técnica a la que pertenece la presente tecnología. La definición de algunos términos y expresiones usados, sin embargo, se proporciona a continuación. En la medida en que las definiciones de términos en las publicaciones, patentes y solicitudes de patente incorporadas en este documento como referencia sean contrarias a las definiciones establecidas en esta descripción, prevalecerán las definiciones de esta descripción. Los encabezados de las secciones usados en este documento tienen propósitos organizativos únicamente y no deben interpretarse como limitativos de la materia objeto descrita.

i. Definiciones

Las estructuras químicas descritas en el presente documento se dibujan según estándares convencionales. También, cuando un átomo, tal como un átomo de carbono, tal como se dibuja parece incluir una valencia incompleta, entonces se supone que la valencia está satisfecha por uno o más átomos de hidrógeno, aunque estos no estén

necesariamente dibujados explícitamente. Se debe inferir que los átomos de hidrógeno son parte del compuesto.

La terminología usada en este documento tiene el propósito de describir modalidades particulares únicamente y no pretende ser limitante. Cabe señalar que las formas singulares "un", "uno" y "el" también incluyen las formas plurales, a menos que el contenido indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un compuesto" también contempla una mezcla de dos o más compuestos. También cabe señalar que el término "o" se emplea en general en el sentido que incluye "y/o" a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Más aún, en la medida en que los términos "que incluye", "incluye", "que tiene", "tiene", "con", o variantes de los mismos se usan en la descripción detallada y/o en las reivindicaciones, tales términos pretenden ser inclusivo de manera similar al término "que comprende".

El término "alrededor" o "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medida. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" puede

significar un intervalo de hasta 20%, preferiblemente hasta 10%, más preferiblemente hasta 5% y aún más preferiblemente hasta 1% de un valor dado. Alternativamente, particularmente con respecto a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 5 veces, y más preferiblemente dentro de 2 veces, de un valor. Cuando se describen valores particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, se debe asumir que el término "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular.

Como se usan en este documento, los términos "compuestos", "compuestos descritos en este documento", "compuestos de la presente solicitud", "compuestos de pirido[3,2-*d*]pirimidina", "compuestos de piridopirimidina" y expresiones equivalentes se refieren a compuestos descritos en la presente solicitud, por ejemplo, aquellos abarcados por la Fórmula estructural I, opcionalmente con referencia a cualquiera de las modalidades aplicables, y también incluye compuestos ejemplares, tales como los compuestos de los Ejemplos 1 a 691, así como también sus sales, solvatos, ésteres y profármacos cuando sea aplicable. Cuando es posible una forma zwitteriónica, el compuesto se puede representar como su forma neutra para fines prácticos, pero se entiende que el compuesto también incluye su forma

zwitteriónica. Las modalidades en este documento también pueden excluir uno o más de los compuestos. Los compuestos pueden ser identificados ya sea por su estructura química o por su nombre químico. En caso de que la estructura química y el nombre químico entren en conflicto, prevalecerá la estructura química.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura cuando corresponda; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como también las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la presente descripción. El compuesto terapéutico, a menos que se indique lo contrario, también abarca todas las formas tautómeras posibles del compuesto ilustrado, si las hubiera. El término también incluye compuestos isotópicamente etiquetados donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra más abundantemente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a, $^{2}H(D)$, $^{3}H(T)$, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O,

cualquiera de los isótopos del azufre, etc. El compuesto también puede existir en formas no solvatadas, así como también en formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas. El compuesto puede existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en este documento y están propuestas para estar dentro del alcance de la presente invención.

Cuando se prefiere un enantiómero particular, en algunas modalidades puede proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente y también puede estar enriquecido enantioméricamente. "Enantioméricamente enriquecido" significa que el compuesto está formado por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas modalidades, el compuesto está formado por al menos aproximadamente un 90% en peso de un enantiómero preferido. En otras modalidades, el compuesto está formado por al menos aproximadamente 95%, 98% o 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse a partir de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por aquellos expertos en la técnica, incluida la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) sobre soporte quiral y la formación y cristalización de sales quirales, o prepararse mediante síntesis asimétricas.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se

refiere a aquellas sales de los compuestos de la presente descripción que son, dentro del alcance del sano juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas y similares, y son conmensuradas con una relación de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la presente descripción, o por separado haciendo reaccionar una función de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado (sales de adición de ácido) o haciendo reaccionar una función acídica del compuesto con una base orgánica o inorgánica adecuada (sales de adición de base).

El término "solvato" se refiere a una asociación física de uno de los presentes compuestos con una o más moléculas de solvente, incluyendo agua y moléculas de solvente no acuosas. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de solvente en la red cristalina de un sólido cristalino. El término "solvato" abarca tanto solvatos en

fase de solución como solvatos aislables. Solvatos ejemplares incluyen, sin limitación, hidratos, hemihidratos, etanolatos, hemietanolatos, n-propanolatos, iso-propanolatos, 1-butanolatos, 2-butanolato y solvatos de otros solventes fisiológicamente aceptables, tales como los solventes Clase 3 descritos en la *International Conference on Harmonization (ICH), Guide for Industry, Q3C Impurities: Residual Solvents* (1997). Por consiguiente, el compuesto como se describe en este documento también incluye cada uno de sus solvatos y mezclas de los mismos.

Como se usa en este documento, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de los compuestos formados mediante el proceso de la presente descripción que pueden hidrolizarse *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los que cada porción alquilo o alquenilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos de grupos hidroxilo y alquilésteres de un grupo acídico. Otros grupos

de éster incluyen ésteres de sulfonato o sulfato.

La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usa en este documento se refiere a aquellos profármacos de los compuestos formados mediante el proceso de la presente descripción que son, dentro del alcance del sano juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores con toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, conmensurados con una relación de beneficio/riesgo razonable y eficaces para el uso previsto. "Profármaco", como se usa en este documento, significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) para producir cualquier compuesto delineado por las fórmulas de la presente descripción.

También se pueden usar abreviaturas en toda la solicitud, a menos que se indique lo contrario, tales abreviaturas pretenden tener el significado en general entendido en el campo. Ejemplos de tales abreviaturas incluyen Me (metilo), Et (etilo), Pr (propilo), i-Pr (isopropilo), Bu (butilo), t-Bu (terc-butilo), i-Bu (iso-butilo), s-Bu (sec-butilo), c-Bu (ciclobutilo), Ph (fenilo), Bn (bencilo), Bz (benzoilo), CBz o Cbz o Z (carbobenciloxi), Boc o BOC (terc-butoxicarbonilo), y Su o Suc (succinimida). Para mayor certeza, también se incluyen definiciones

adicionales de abreviaturas específicas en la introducción de la sección de Ejemplos.

El número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo puede indicarse mediante el prefijo "C_x-C_y" o "C_x-$_y$" donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Sin embargo, cuando el prefijo "C_x-C_y" o "C_x-$_y$" está asociado con un grupo que incorpora uno o más heteroátomo(s) por definición (por ejemplo, heterocicloalquilo, heteroarilo, etc.), entonces x e y definen respectivamente el número mínimo y máximo de átomos en el ciclo, incluidos los átomos de carbono y el (los) heteroátomo(s).

El término "alquilo" como se usa en este documento, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o recta, saturado que contiene típicamente desde 1 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_1-C_8" contiene desde uno hasta ocho átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo, octilo y similares.

El término "alquenilo" como se usa en este documento, denota un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles y típicamente desde 2 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquenilo C_2-$_8$" contiene desde dos hasta ocho átomos de

carbono. Grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término "alquinilo" como se usa en este documento, denota un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene uno o más enlaces triples y típicamente desde 2 hasta 20 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquinilo C_{2-8}" contiene desde dos hasta ocho átomos de carbono. Grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

Los términos "cicloalquilo", "alicíclico", "carbociclo", "carbocíclico" y expresiones equivalentes se refieren a un grupo que comprende un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (no aromático) en un sistema de anillo monocíclico o policíclico, incluido el espiro (que comparte un átomo), sistemas de anillos carbocíclicos fusionados (que comparten al menos un enlace) o puenteados (que comparten dos o más enlaces), que tienen de tres a quince miembros en el anillo. Ejemplos de cicloalquilo grupos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopenten-1-ilo, ciclopenten-2-ilo, ciclopenten-3-ilo, ciclohexilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohexen-2-ilo, ciclohexen-3-ilo, cicloheptilo, biciclo[4,3,0]nonanilo, norbornilo, y similares. El término

cicloalquilo incluyes tanto grupos cicloalquilo no sustituidos como grupos cicloalquilo sustituidos. El término "cicloalquilo C_3-C_n" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene desde 3 al número "n" indicado de átomos de carbono en la estructura del anillo. A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, grupos "cicloalquilo inferior" como se usan en este documento, tienen al menos 3 e igual a, o menos de 8 átomos de carbono en su estructura del anillo.

Como se usa en este documento, los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclilo", "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" se usan intercambiablemente y se refieren a una porción heterocíclica bicíclica químicamente estable de 3 a 7-miembros monocíclica o 7-10 miembros bicíclico, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se usa con referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o NR (como en pirrolidinilo N-sustituido). Un anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da

como resultado una estructura químicamente estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrothiopiranilo, tetrahidrodithienilo, tetrahidrotienilo, tiomorfolino, tioxanilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, 3-azabiciclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabiciclo[4,1,0]heptanilo, quinolizinilo, quinuclidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, y similares. Grupos heterocíclicos también incluyen grupos en los cuales un anillo heterocíclico es fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo, o cicloalifático, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, cromenilo, fenantridinilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, octahidroindolilo, o tetrahidroquinolinilo, donde un radical o punto de unión

está en el anillo heterociclio. Un grupo heterociclilo puede ser mono- o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo son opcionalmente independientemente sustituidas. El término "heterocicloalquilo C_3-$_n$" se refiere a un grupo heterocicloalquilo que tiene desde 3 hasta el número de átomos "n" indicado en la estructura del anillo, que incluye átomos de carbono y heteroátomos.

Como se usa en este documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una porción de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre los átomos del anillo pero no es aromática. El término "parcialmente insaturado" está propuesto para abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación pero no pretende incluir porciones arilo o heteroarilo, como se definen en este documento.

El término "arilo" usado solo o como parte de una porción más grande como en "aralquilo", "aralcoxi", "ariloxi", o "ariloxialquilo", se refiere a grupos aromáticos que tienen 4n+2 electrones π(pi) conjugados, en donde n es un número entero desde 1 hasta 3, en una porción monocíclica o un sistema de anillos fusionados bicíclico o tricíclico que tiene un total de seis a 15 miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es

aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de tres a siete miembros en el anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo". En ciertas modalidades de la presente descripción, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, azulenilo, antracilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un residuo alquilo unido a un anillo arilo. Los ejemplos de aralquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo y similares. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", tal como se usa en este documento, un grupo en el que un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, indenilo, ftalimidilo, naftimidilo, fluorenilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, y similares. El término "arilo C_{6-n}" se refiere a un grupo arilo que tiene desde 6 hasta el número de átomos "n" indicado en la estructura del anillo.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de una porción más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo", o "heteroaralcoxi", se refiere a grupos aromáticos que tienen 4n+2 electrones π(pi) conjugados, en los que n es un número entero de 1 a 3 (por ejemplo, que tiene de 5 a 18 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo; que

tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un arreglo cíclico); y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" incluye pero no se limita a nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Un heteroarilo puede ser un anillo único, o dos o más anillos fusionados. El término "heteroarilo", como se usa en este documento, también incluye grupos en los cuales un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo (furilo), pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo (por ejemplo, pirrolo[3,2-b]piridinilo o pirrolo[3,2-c]piridinilo), pirazolopiridinilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridinilo), furopiridinilo, purinilo, imidazopirazinilo (por ejemplo, imidazo[4,5-b]pirazinilo), quinolilo (quinolinilo), isoquinolilo (isoquinolinilo),

quinolonilo, isoquinolonilo, cinnolinilo, fatalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizinilo, naftiridinilo, y pteridinilcarbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono- o bicíclico. Grupos heteroarilo incluyen anillos que son opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo son opcionalmente independientemente sustituidas. Los Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares. Por ejemplo, el término "heteroarilo C_{5-n}" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene desde 5 hasta el número de átomos "n" indicado en la estructura del anillo, que incluye átomos de carbono y heteroátomos.

Como se describe en este documento, los compuestos de la presente descripción pueden contener porciones "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido", ya sea precedido o no por el término "opcionalmente", significa que uno o más hidrógenos de la porción designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente

adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas en la presente descripción son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos químicamente estables o químicamente factibles. El término "químicamente estable", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, en ciertas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en este documento.

El término "halo" designa un átomo de halógeno, es decir, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos que son sustituidos o no sustituidos por reemplazo independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno en este con sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a F, CI, Br, I, OH, CO_2H, alcoxi, oxo, tiooxo, NO_2, CN, CF_3, NH_2, NHalquilo, NHalquenilo, NHalquinilo, NHcicloalquilo, NHarilo, NHheteroarilo, NHheterocíclico,

dialquilamino, diarilamino, diheteroarilamino, O-alquilo, O-alquenilo, O-alquinilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-haloalquilo, O-heterocíclico, C(O)alquilo, C(O)alquenilo, C(O)alquinilo, C(O)cicloalquilo, C(O)arilo, C(O)heteroarilo, C(O)heterocicloalquilo, CO_2alquilo, CO_2alquenilo, CO_2alquinilo, CO_2cicloalquilo, CO_2arilo, CO_2heteroarilo, CO_2heterocicloalquilo, OC(O)alquilo, OC(O)alquenilo, OC(O)alquinilo, OC(O)cicloalquilo, OC(O)arilo, OC(O)heteroarilo, OC(O)heterocicloalquilo, $C(O)NH_2$, C(O)NHalquilo, C(O)NHalquenilo, C(O)NHalquinilo, C(O)NHcicloalquilo, C(O)NHarilo, C(O)NHheteroarilo, C(O)NHheterocicloalquilo, OCO_2alquilo, OCO_2alquenilo, OCO_2alquinilo, OCO_2cicloalquilo, OCO_2arilo, OCO_2heteroarilo, OCO_2heterocicloalquilo, $OC(O)NH_2$, OC(O)NHalquilo, OC(O)NHalquenilo, OC(O)NHalquinilo, OC(O)NHcicloalquilo, OC(O)NHarilo, OC(O)NHheteroarilo, OC(O)NHheterocicloalquilo, NHC(O)alquilo, NHC(O)alquenilo, NHC(O)alquinilo, NHC(O)cicloalquilo, NHC(O)arilo, NHC(O)heteroarilo, NHC(O)heterocicloalquilo, $NHCO_2$alquilo, $NHCO_2$alquenilo, $NHCO_2$alquinilo, $NHCO_2$cicloalquilo, $NHCO_2$arilo, $NHCO_2$heteroarilo, $NHCO_2$heterocicloalquilo, $NHC(O)NH_2$, NHC(O)NHalquilo, NHC(O)NHalquenilo, NHC(O)NHalquenilo, NHC(O)NHcicloalquilo, NHC(O)NHarilo, NHC(O)NHheteroarilo, NHC(O)NHheterocicloalquilo, $NHC(S)NH_2$, NHC(S)NHalquilo, NHC(S)NHalquenilo, NHC(S)NHalquinilo,

NHC(S)NHcicloalquilo, NHC(S)NHarilo, NHC(S)NHheteroarilo, NHC(S)NHheterocicloalquilo, $NHC(NH)NH_2$, NHC(NH)NHalquilo, NHC(NH)NHalquenilo, NHC(NH)NHalquenilo, NHC(NH)NHcicloalquilo, NHC(NH)NHarilo, NHC(NH)NHheteroarilo, NHC(NH)NHheterocicloalquilo, NHC(NH)alquilo, NHC(NH)alquenilo, NHC(NH)alquenilo, NHC(NH)cicloalquilo, NHC(NH)arilo, NHC(NH)heteroarilo, NHC(NH)heterocicloalquilo, C(NH)NHalquilo, C(NH)NHalquenilo, C(NH)NHalquinilo, C(NH)NHcicloalquilo, C(NH)NHarilo, C(NH)NHheteroarilo, C(NH)NHheterocicloalquilo, $P(O)(alquilo)_2$, $P(O)(alquenilo)_2$, $P(O)(alquinilo)_2$, $P(O)(cicloalquilo)_2$, $P(O)(arilo)_2$, $P(O)(heteroarilo)_2$, $P(O)(heterocicloalquilo)_2$, $P(O)(Oalquilo)_2$, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(Oalquenilo)_2$, $P(O)(Oalquinilo)_2$, $P(O)(Ocicloalquilo)_2$, $P(O)(Oarilo)_2$, $P(O)(Oheteroarilo)_2$, $P(O)(Oheterocicloalquilo)_2$, S(O)alquilo, S(O)alquenilo, S(O)alquinilo, S(O)cicloalquilo, S(O)arilo, $S(O)_2$alquilo, $S(O)_2$alquenilo, $S(O)_2$alquinilo, $S(O)_2$cicloalquilo, $S(O)_2$arilo, S(O)heteroarilo, S(O)heterocicloalquilo, SO_2NH_2, SO_2NHalquilo, SO_2NHalquenilo, SO_2NHalquinilo, SO_2NHcicloalquilo, SO_2NHarilo, SO_2NHheteroarilo, SO_2NHheterocicloalquilo, $NHSO_2$alquilo, $NHSO_2$alquenilo, $NHSO_2$alquinilo, $NHSO_2$cicloalquilo, $NHSO_2$arilo, $NHSO_2$heteroarilo, $NHSO_2$heterocicloalquilo, CH_2NH_2, $CH_2SO_2CH_3$,

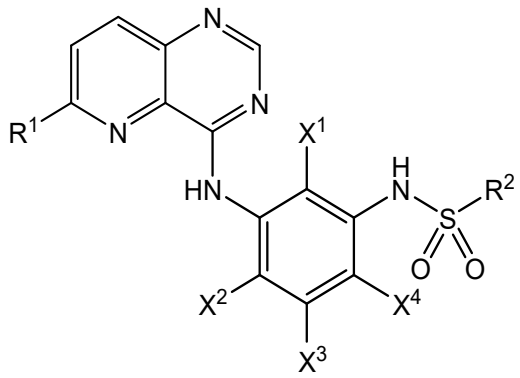
alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, carbocíclico, heterocíclico, polialcoxialquilo, polialcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, SH, S-alquilo, S-alquenilo, S-alquinilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.

ii. Compuestos

La mención de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en este documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos listados. La descripción de una modalidad para una variable en este documento incluye esa modalidad como cualquier modalidad única o en combinación con cualquier otra modalidad o parte de la misma. La mención de una modalidad en este documento incluye esa modalidad como cualquier modalidad única o en combinación con cualquier otra modalidad o parte de la misma. Como tal, las siguientes modalidades están presentes solas o en combinación, si corresponde.

Los presentes compuestos presentan una estructura de núcleo pirido[3,2-d]pirimidina a la que se unen sustituyentes definidos para lograr la actividad benéfica del producto. Los ejemplos de compuestos de piridopirimidina como se definen en este documento se

ilustran mediante la Fórmula general I:



Fórmula I

en donde:

R^1 se selecciona a partir de OR^3, SR^3, NH_2, NHR^3, $N(R^3)_2$, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo C_{4-8}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10} sustituido o no sustituido, por ejemplo, seleccionado a partir de arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10} sustituido o no sustituido;

R^2 se selecciona a partir de arilo C_6 o heteroarilo C_{5-10} sustituido, sustituido o no sustituido heterocicloalquilo C_{4-8}, y $N(R^3)_2$;

R^3 es independientemente en cada caso seleccionado a partir de alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo C_{4-8}, arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10} sustituido o no sustituido, preferiblemente R^3 es un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_{1-3});

X^1 es halo o un grupo aceptor de electrón;

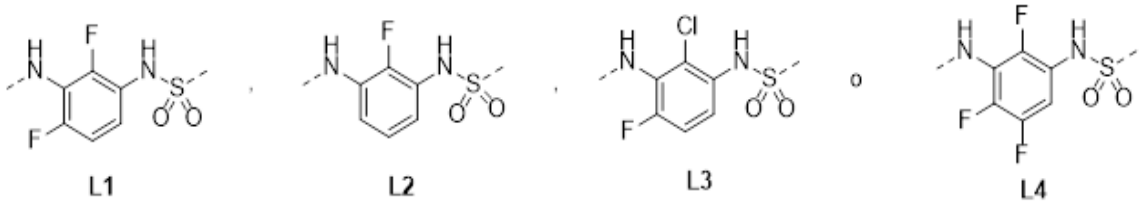
X^2 se selecciona a partir de H, halo, y un grupo aceptor de electrón;

X^3 y X^4 son cada uno seleccionados a partir de H, halo, un grupo aceptor de electrón, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, y Oalquilo C_{1-3};

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, el grupo aceptor de electrón se selecciona a partir de perhaloalquilo (por ejemplo, CF_3 o CCl_3), CN, NO_2, sulfonato, alquilsulfonilo (por ejemplo, SO_2Me o SO_2CF_3), alquilcarbonilo (por ejemplo, C(O)Me), carboxilato, alcoxicarbonilo (por ejemplo, C(O)OMe), y aminocarbonilo (por ejemplo, $C(O)NH_2$). En una modalidad, X^1 es Cl y X^2 es F, o X^1 es F y X^2 es H, o X^1 y X^2 son ambos F. En otra modalidad, X^3 y X^4 son cada uno H. En aún otra modalidad, X^3 es F y X^4 es H.

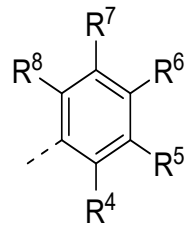
Por ejemplo, la porción aminoarilsulfonamida en la Fórmula I puede ser designada L y preferiblemente se selecciona a partir de:



donde la línea punteada (---) representa un enlace.

En un ejemplo, R^2 es un arilo C_6 o heteroarilo C_{5-10} sustituido, por ejemplo, R^2 es un arilo C_6 sustituido con al menos un grupo seleccionado a partir de F, Cl, Br, CN, NO_2, y

un grupo alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4} u Oalquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^2 es un grupo de la fórmula:



en donde:

R^4 se selecciona a partir de H, F, Cl, Br, CN, y un alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4} u Oalquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, por ejemplo, R^4 se selecciona a partir de H, F, Cl, Br, Me, Et, CN, CHF_2, y CF_3;

R^5 se selecciona a partir de H, F, Cl, CN, y un alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4} u Oalquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, por ejemplo, R^5 se selecciona a partir de H, F, Me, CF_3, CN, y Cl;

R^6 se selecciona a partir de H, F, Cl, Br, NO_2, NH_2, y un alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4} u Oalquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, por ejemplo, R^6 se selecciona a partir de H, F, Cl, Br, y un alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4} u Oalquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, o R^6 se selecciona a partir de H, F, Cl, Me, Et, y OMe;

R^7 se selecciona a partir de H, F, Cl, y un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, por ejemplo, R^7 se selecciona a partir de H, Me, F, y Cl;

R^8 se selecciona a partir de H, F, y un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, por ejemplo, R^8 se selecciona a partir de H, Me y F;

o R^4 y R^5 o R^5 y R^6 son tomados junto con sus átomos de carbono adyacentes para formar un carbociclo o heterociclo sustituido o no sustituido siempre que el heterociclo (R^2) no sea una benzoxazolinona; y

(---) representa un enlace;

en donde cuando R^4 es H o F, entonces al menos uno de R^5, R^6, R^7 o R^8 es distinto de H o F; y

en donde cuando R^5 es CN, entonces al menos uno de R^4, R^6, R^7 o R^8 es distinto de H.

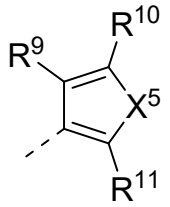
En una modalidad, R^8 es H. En otra modalidad, R^4 se selecciona a partir de F, Cl, Et y Me, R^5, R^7, y R^8 son cada uno H, y R^6 se selecciona a partir de H, Cl, Me y OMe. En una modalidad adicional, R^4 se selecciona a partir de F, Cl, y Me, R^5 se selecciona a partir de F y Cl, y R^6, R^7 y R^8 son cada uno H.

En otra modalidad, R^4 se selecciona a partir de Cl, Br y Me, R^5 se selecciona a partir de H, F, Cl o metilo, R^6 se selecciona a partir de H, F, Cl, Me y OMe, y R^7 y R^8 son cada uno H.

En una modalidad adicional, R^4 se selecciona a partir de Cl y un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido (por ejemplo, Me), preferiblemente R^4 es Cl o Me; R^5 se

selecciona a partir de H, F, Cl, y un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido (por ejemplo, Me), preferiblemente R^5 es F, Cl o Me; R^6 se selecciona a partir de H, F, Cl, un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido (por ejemplo, Me), y un Oalquilo C1-3 sustituido o no sustituido (por ejemplo, OCH_3), preferiblemente R^6 es H o F, o R^6 es Cl o un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido u Oalquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, o CH_3 o OCH_3; y R^7 y R^8 son cada uno H. En aún otra modalidad, R^6 es un alquilo C_{1-3} sustituido.

En otro ejemplo, R^2 es un heteroarilo C_{5-10} sustituido, tal como un grupo de la fórmula:



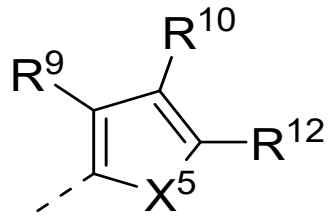
en donde:

X^5 se selecciona a partir de NH, Nalquilo C_{1-3}, Ncicloalquilo C_{3-4}, O y S;

R^9, R^{10}, R^{11} son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, F, Cl, CN, y un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-4}, C(O)Oalquilo C_{1-3} u Oalquilo C_{1-3}, siempre que uno de R^9 y R^{11} sea H y el otro no sea H; y

(---) representa un enlace.

Alternativamente, R^2 es un grupo de la fórmula:



en donde:

X^5 se selecciona a partir de NH, Nalquilo C_{1-3}, Ncicloalquilo C_{3-4}, O y S;

R^9 se selecciona a partir de F, Cl, CN, y un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-4}, C(O)Oalquilo C_{1-3} u Oalquilo C_{1-3};

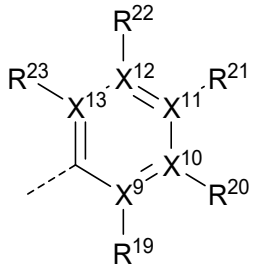
R^{10} y R^{12} son cada uno seleccionados independientemente a partir de H, F, Cl, CN, y un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-4}, C(O)Oalquilo C1-3 u Oalquilo C_{1-3}; y

(---) representa un enlace.

En una modalidad preferida, R^9 y R^{10} son cada uno seleccionados independientemente a partir de F, Cl, CN, y un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-4}, C(O)Oalquilo C_{1-3} u Oalquilo C_{1-3}, preferiblemente Cl y un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, más preferiblemente R^9 y R^{10} son ambos Cl. En otra modalidad, X^5 es O u S, preferiblemente S.

En otra modalidad, R^2 es un heteroarilo C5-10

sustituido, tal como un grupo de la fórmula:



en donde:

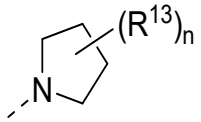
X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, y X^{13} se seleccionan independientemente a partir de N y C, en donde al menos uno y a lo sumo dos de X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, y X^{13} son N; y

R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23} se seleccionan a partir de H, F, Cl, Br, CN, NO_2, NH_2, y un alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4} u Oalquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, o están ausentes cuando sus X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, o X^{13} unidos son N;

en donde al menos uno de X^9 y X^{13} no es N; y

en donde cuando uno de X^9 y X^{13} es N, entonces el otro no es N o CH.

En otro ejemplo, R^2 es un heterocicloalquilo C_{5-7}. Por ejemplo, R^2 es un grupo de la fórmula:



en donde:

R^{13} es independientemente en cada caso seleccionado a partir de F, Cl, y un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-4}, o alcoxi C_{1-3};

n es un número entero seleccionado a partir de 0 a 8; o

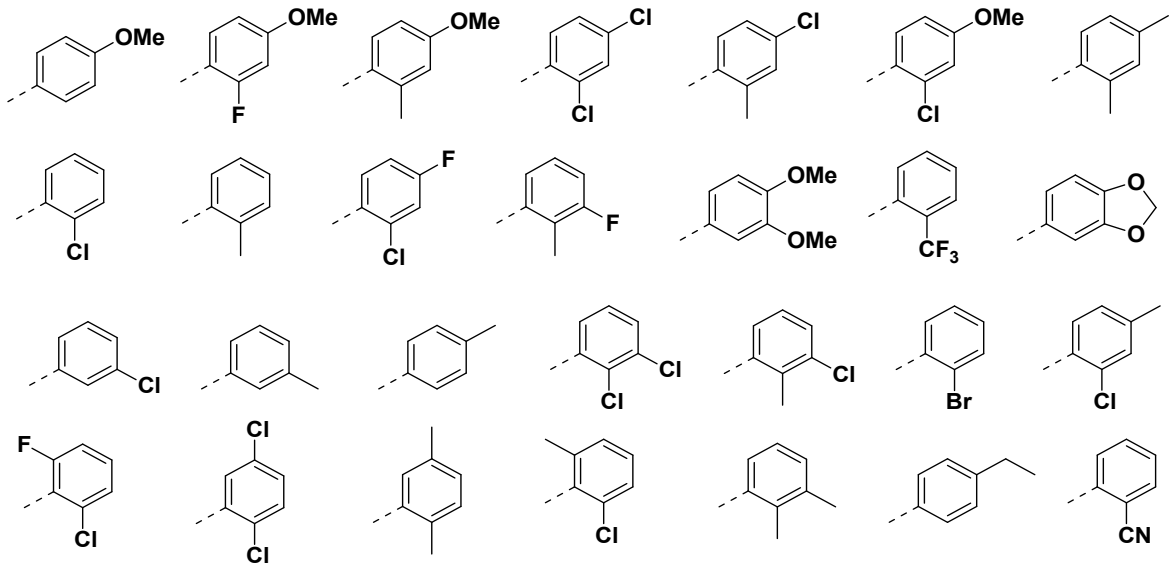
n es entre 2 y 8 y dos R^{13} son tomados junto con sus átomos de carbono adyacentes para formar un cicloalquilo C_{3-4}; y

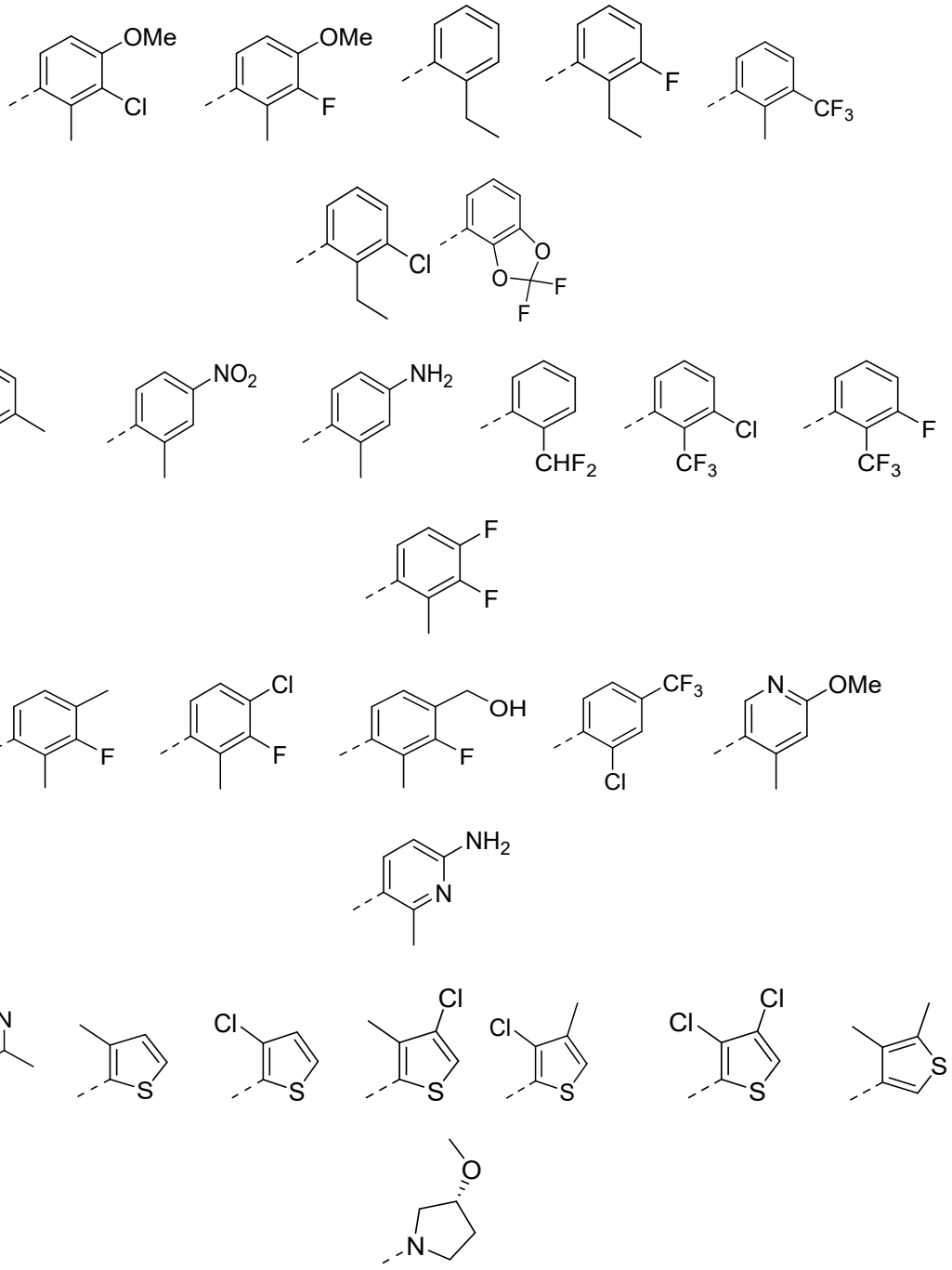
(---) representa un enlace.

En una modalidad, R^{13} está en la posición 3. En otra modalidad, n es 1 o 2, y R^{13} se selecciona a partir de F, Me, OMe, y CH_2OMe. Por ejemplo, R^{13} es un grupo metoxi y n es 1.

En una modalidad adicional, R^2 es $N(R^3)_2$, por ejemplo, en donde R^3 se selecciona a partir de alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido.

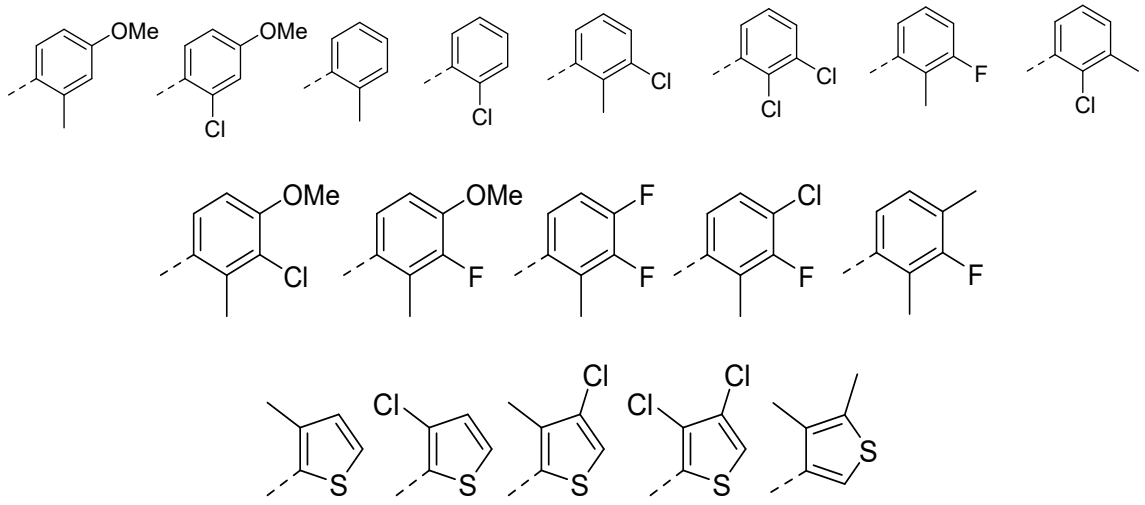
Ejemplos no limitantes de R^2 son como siguen:





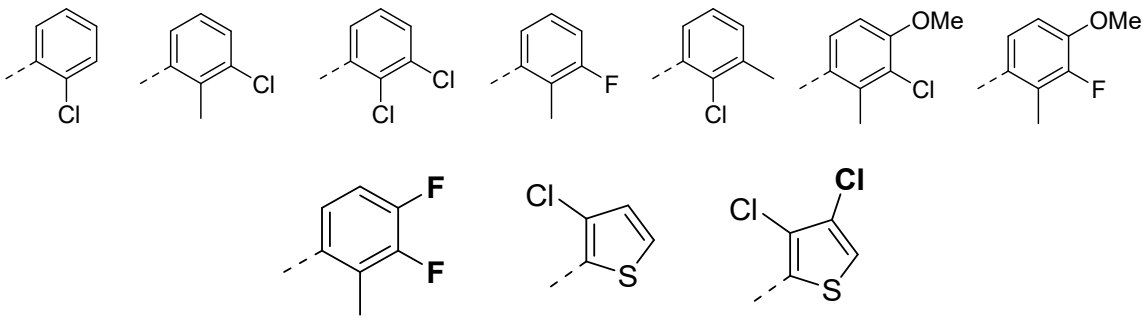
en donde (---) representa un enlace.

En una modalidad, R^2 es un grupo seleccionado a partir de:



en donde (---) representa un enlace.

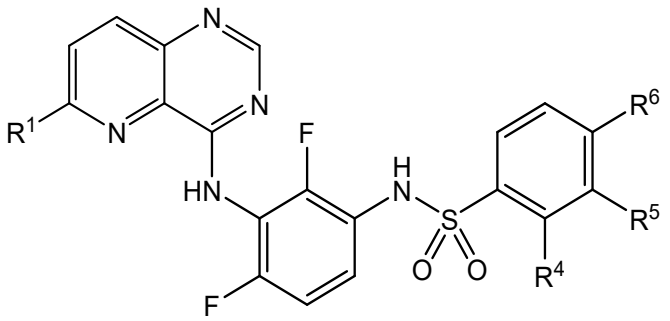
En otra modalidad, R^2 es un grupo seleccionado a partir de:



en donde (---) representa un enlace.

En una modalidad adicional, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula II, o una sal o solvato del

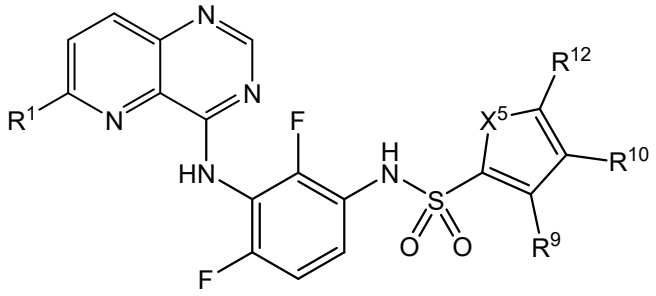
mismo farmacéuticamente aceptable:



Fórmula II

en donde R^1, R^4, R^5, y R^6 son cada uno independientemente como se definen en este documento, preferiblemente, R^4 se selecciona a partir de Cl, Br y Me, R^5 se selecciona a partir de H, F, Cl o metilo, y R^6 se selecciona a partir de H, F, Cl, Me y OMe.

En aún otra modalidad, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula III, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



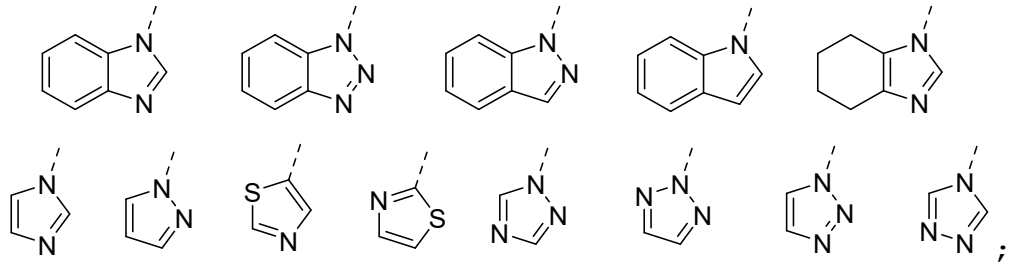
Fórmula III

en donde R^1, R^9, R^{10}, R^{12}, y X^5 son cada uno independientemente como se definen en este documento.

En una modalidad del compuesto de Fórmula I o II, R^1 es un grupo heteroarilo C_{5-6} sustituido o no sustituido, o

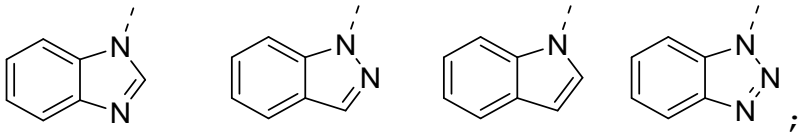
grupo heteroarilo C_9 sustituido o no sustituido. En otra modalidad, R^1 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado a partir de tienilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo (por ejemplo, pirrolo[3,2-b]piridinilo o pirrolo[3,2-c]piridinilo), pirazolopiridinilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridinilo), purinilo, imidazopirazinilo (por ejemplo, imidazo[4,5-b]pirazinilo), y quinolil(quinolinilo).

Ejemplos de R^1 que incluye un grupo sustituido o no sustituido seleccionado a partir de:



en donde (---) representa un enlace.

Por ejemplo, R^1 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado a partir de:



en donde (---) representa un enlace.

En una modalidad, R^1 es uno de los grupos anteriores sustituido además con al menos un sustituyente seleccionado a partir de OH, halo, CN,

NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, Oalquilo C_{1-6}, heteroarilo C_{5-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{4-10}, $C(O)R^{15}$, $C(O)N(R^{14})_2$, SO_2R^{15}, $SO_2N(R^{14})_2$, $N(R^{16})C(O)R^{15}$, $N(R^{16})SO_2R^{15}$, $N(R^{16})C(O)N(R^{14})_2$, $N(R^{16})SO_2N(R^{14})_2$, $N(R^{14})_2$, $P(O)(R^{15})_2$, $CH_2C(O)R^{15}$, $CH_2C(O)N(R^{14})_2$, $CH_2SO_2R^{15}$, $CH_2SO_2N(R^{14})_2$, $CH_2N(R^{16})C(O)R^{15}$, $CH_2N(R^{16})SO_2R^{15}$, $CH_2N(R^{16})C(O)N(R^{14})_2$, $CH_2N(R^{16})SO_2N(R^{14})_2$, y $CH_2N(R^{14})_2$;

en donde:

R^{14} es independientemente en cada caso seleccionado a partir de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{4-10}, arilo C_6, y heteroarilo C_{5-10}, o dos R^{14} son tomados junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocicloalquilo C_{4-10};

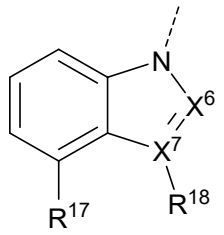
R^{15} es independientemente en cada caso seleccionado a partir de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo C_6, y heteroarilo C_{5-6}; y

R^{16} es independientemente en cada caso seleccionado a partir de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo C_6, y heteroarilo C_{5-6};

en donde tal grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,

incluido en R^1 (incluyendo en las definiciones de R^{14}, R^{15}, y R^{16}), es opcionalmente además sustituido.

En otra modalidad, R^1 es un grupo de la fórmula:



en donde:

R^{17} se selecciona a partir de H, OH, halo, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, Oalquilo C_{1-6}, heteroarilo C_{5-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{4-10}, $C(O)R^{15}$, $C(O)N(R^{14})_2$, SO_2R^{15}, $SO_2N(R^{14})_2$, $N(R^{16})C(O)R^{15}$, $N(R^{16})SO_2R^{15}$, $N(R^{16})C(O)N(R^{14})_2$, $N(R^{16})SO_2N(R^{14})_2$, $N(R^{14})_2$, $P(O)(R^{15})_2$, $CH_2C(O)R^{15}$, $CH_2C(O)N(R^{14})_2$, $CH_2SO_2R^{15}$, $CH_2SO_2N(R^{14})_2$, $CH_2N(R^{16})C(O)R^{15}$, $CH_2N(R^{16})SO_2R^{15}$, $CH_2N(R^{16})C(O)N(R^{14})_2$, $CH_2N(R^{16})SO_2N(R^{14})_2$, y $CH_2N(R^{14})_2$;

X^6 es N o CH; y

X^7 es N y R^{18} está ausente; o

X^7 es C y R^{18} se selecciona a partir de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, Oalquilo C_{1-6}, heteroarilo C_{5-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{4-10}, $C(O)R^{15}$, $C(O)N(R^{14})_2$, SO_2R^{15}, $SO_2N(R^{14})_2$, $N(R^{16})C(O)R^{15}$, $N(R^{16})SO_2R^{15}$, $N(R^{16})C(O)N(R^{14})_2$, $N(R^{16})SO_2N(R^{14})_2$, $N(R^{14})_2$, $P(O)(R^{15})_2$, $CH_2C(O)R^{15}$, $CH_2C(O)N(R^{14})_2$, $CH_2SO_2R^{15}$,

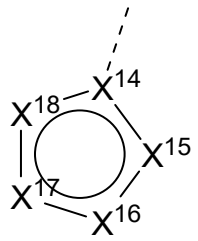
$CH_2SO_2N(R^{14})_2$, $CH_2N(R^{16})C(O)R^{15}$, $CH_2N(R^{16})SO_2R^{15}$, $CH_2N(R^{16})C(O)N(R^{14})_2$, $CH_2N(R^{16})SO_2N(R^{14})_2$, y $CH_2N(R^{14})_2$;

en donde R^{14}, R^{15}, y R^{16} son como se definen anteriormente;

en donde tal alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, incluido en R^1 (incluyendo en las definiciones de R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18}), es opcionalmente además sustituido; y

en donde (---) representa un enlace.

En otra modalidad, R^1 es un grupo de la fórmula:



en donde:

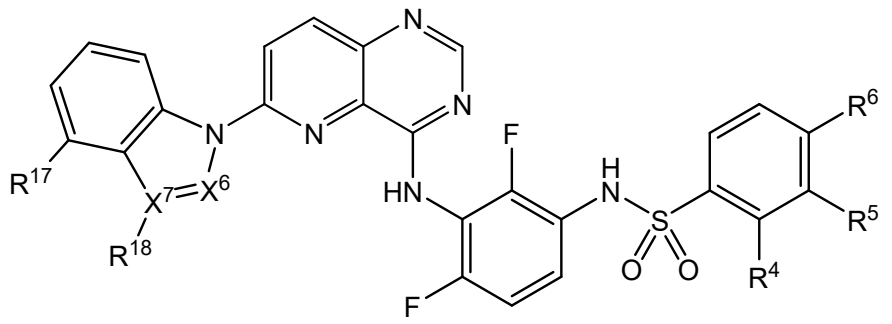
X^{14} se selecciona a partir de C y N;

X^{15}, X^{16}, X^{17}, y X^{18} se seleccionan independientemente a partir de O, N, S, y CR^{17}, en donde R^{17} es como se define en este documento;

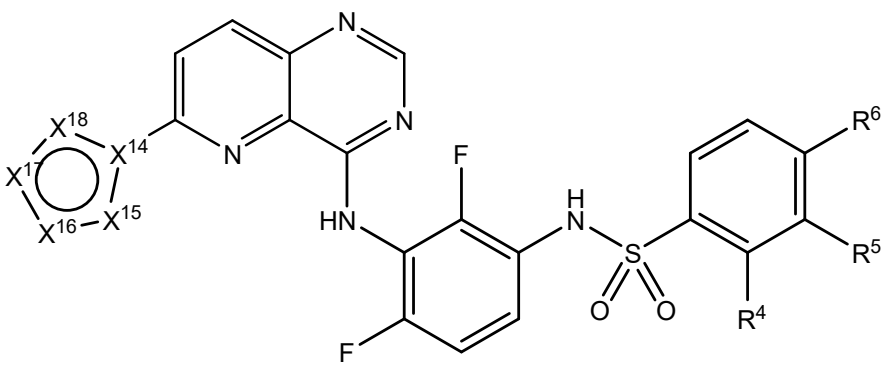
en donde al menos uno y a lo sumo tres de X^{14}, X^{15}, X^{16}, X^{17}, y X^{18} son O, N, o S, y dos enlaces dobles y presentes en el ciclo con el fin de que se mantenga la aromaticidad.

En una modalidad adicional, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IV o V, o una sal o solvato del

mismo farmacéuticamente aceptable:



Fórmula IV

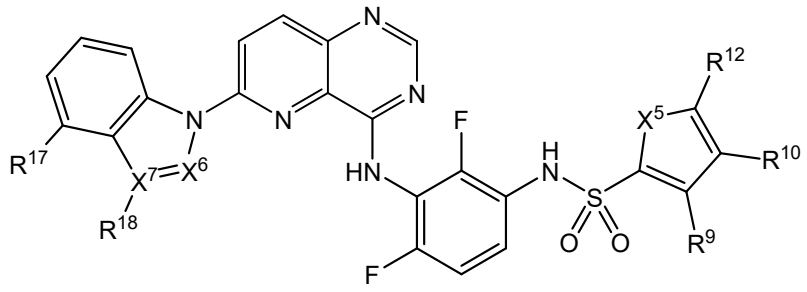


Fórmula V

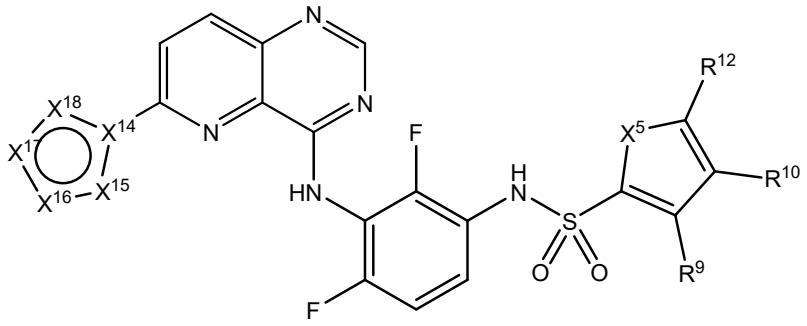
en donde R^4, R^5, R^6, R^{17}, R^{18}, X^6, X^7, X^{14}, X^{15}, X^{16}, X^{17}, y X^{18} son cada uno independientemente como se definen en este documento, preferiblemente R^4 se selecciona a partir de Cl, Br y Me, R^5 se selecciona a partir de H, F, Cl o metilo, y R^6 se selecciona a partir de H, F, Cl, Me y OMe.

En una modalidad adicional, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula VI o VII, o una

sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:



Fórmula VI



Fórmula VII

en donde R^9, R^{10}, R^{12}, R^{17}, R^{18}, X^5, X^6, X^7, X^{14}, X^{15}, X^{16}, X^{17} y X^{18} son cada uno independientemente como se definen en este documento.

En una modalidad de las fórmulas anteriores, X^6 es N. En otra modalidad, X^6 es CH.

En otra modalidad, X^7 es N, R^{17} se selecciona a partir de H, OH, CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, Oalquilo C_{1-6}, heteroarilo C_{5-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{4-10}, $C(O)R^{15}$, $C(O)N(R^{14})_2$, SO_2R^{15}, $SO_2N(R^{14})_2$, $N(R^{16})C(O)R^{15}$, $N(R^{16})SO_2R^{15}$, $N(R^{16})C(O)N(R^{14})_2$, $N(R^{16})SO_2N(R^{14})_2$, $N(R^{14})_2$, $P(O)(R^{15})_2$, $CH_2C(O)R^{15}$, $CH_2C(O)N(R^{14})_2$, $CH_2SO_2R^{15}$, $CH_2SO_2N(R^{14})_2$, $CH_2N(R^{16})C(O)R^{15}$, $CH_2N(R^{16})SO_2R^{15}$,

$CH_2N(R^{16})C(O)N(R^{14})_2$, $CH_2N(R^{16})SO_2N(R^{14})_2$, y $CH_2N(R^{14})_2$, y R^{18} está ausente, en donde tal alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en R^{14}, R^{15}, R^{16}, o R^{17}, es opcionalmente además sustituido, preferiblemente R^{17} se selecciona a partir de alquilo C_{1-6}, heteroarilo C_{5-10}, heterocicloalquilo C_{4-10}, $N(R^{14})_2$, $N(R^{16})C(O)R^{15}$, $N(R^{16})SO_2R^{15}$, $C(O)N(R^{14})_2$, y $SO_2N(R^{14})_2$, en donde tal alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en R^{14}, R^{15}, R^{16}, o R^{17}, es opcionalmente además sustituido. Por ejemplo, R^{17} se selecciona a partir de R^{17} es H, NH_2, y un heteroarilo C_{5-10} o heterocicloalquilo C_{4-10} opcionalmente sustituido, preferiblemente R^{17} es un heteroarilo C_{5-10} o heterocicloalquilo C_{4-10} opcionalmente sustituido.

En una modalidad adicional, R^{17} es un heterocicloalquilo C_{4-10} opcionalmente sustituido, en donde tal heterocicloalquilo puede ser mono o bicíclico e incluye desde 1 hasta 3 heteroátomos, preferiblemente en donde X^7 es N. En una modalidad preferida, el heterocicloalquilo es sustituido, por ejemplo, con al menos un grupo seleccionado a partir de F, OH, oxo, CN, alquilo C_{1-4} y Oalquilo C_{1-4}, en donde tal alquilo C_{1-4} es opcionalmente además sustituido (por ejemplo, con F, OH, Oalquilo C_{1-3}, etc.). Por ejemplo, el heterocicloalquilo se puede seleccionar a partir de grupos piperidina, piperazina, tiomorfolina y morfolina

opcionalmente sustituidos, o una estructura bicíclica (puenteada o espiro) que contiene un anillo piperidina, piperazina, tiomorfolina o morfolina.

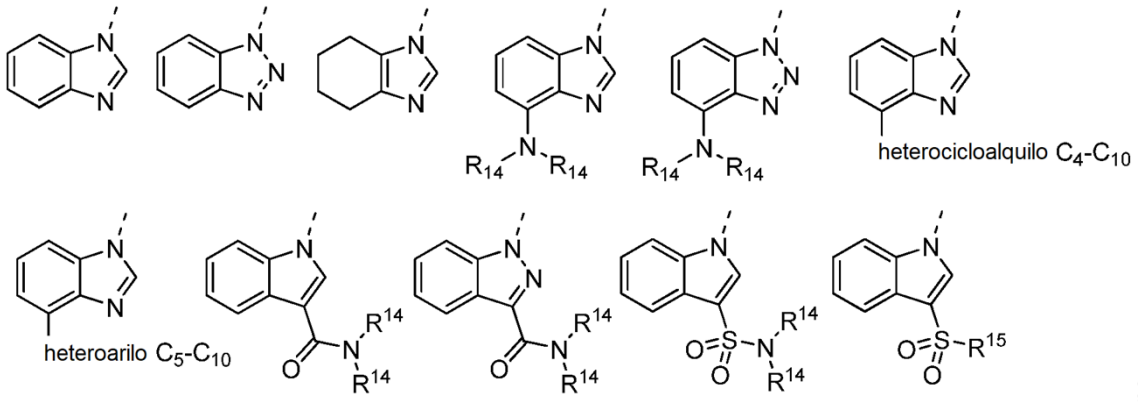
En una modalidad adicional, X^7 es C, por ejemplo, X^7 es C y R^{18} se selecciona a partir de alquilo C_{1-6}, heteroarilo C_{5-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{4-10}, $C(O)R^{15}$, $C(O)N(R^{14})_2$, SO_2R^{15}, $SO_2N(R^{14})_2$, $N(R^{16})C(O)R^{15}$, $N(R^{16})SO_2R^{15}$, $N(R^{16})C(O)N(R^{14})_2$, $N(R^{16})SO_2N(R^{14})_2$, $N(R^{14})_2$, $P(O)(R^{15})_2$, $CH_2C(O)R^{15}$, $CH_2C(O)N(R^{14})_2$, $CH_2SO_2R^{15}$, $CH_2SO_2N(R^{14})_2$, $CH_2N(R^{16})C(O)R^{15}$, $CH_2N(R^{16})SO_2R^{15}$, $CH_2N(R^{16})C(O)N(R^{14})_2$, $CH_2N(R^{16})SO_2N(R^{14})_2$, y $CH_2N(R^{14})_2$, en donde tal alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en R^{14}, R^{15}, R^{16}, o R^{18}, es opcionalmente además sustituido, preferiblemente R^{18} se selecciona a partir de $C(O)N(R^{14})_2$, SO_2R^{15}, y $SO_2N(R^{14})_2$. En una subclase de estas modalidades, R^{17} se selecciona a partir de H, OH, alquilo C_{1-6}, $N(R^{14})_2$, y un heteroarilo C_{5-10} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{17} se selecciona a partir de H, NH_2, y un heteroarilo C_{5-10} opcionalmente sustituido, preferiblemente H o NH_2.

En aún otra modalidad, R^{14} es independientemente en cada caso seleccionado a partir de H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_{4-10} opcionalmente sustituido, y heteroarilo $C5-_6$ opcionalmente sustituido, o dos R^{14} son tomados junto con su átomo de nitrógeno adyacente para

formar un grupo heterocicloalquilo C_{4-10}.

En otra modalidad, R^{17} es $N(R^{14})_2$ en donde tal R^{14} es tomado junto con su átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocicloalquilo C_{4-10}, en donde tal heterocicloalquilo puede ser mono o bicíclico e incluye desde 1 hasta 3 heteroátomos, preferiblemente en donde X^7 es N. En una modalidad preferida, el heterocicloalquilo es sustituido, por ejemplo, con al menos un grupo seleccionado a partir de F, OH, oxo, CN, alquilo C_{1-4} y Oalquilo C_{1-4}, en donde tal alquilo C_{1-4} es opcionalmente además sustituido (por ejemplo, con F, OH, Oalquilo C_{1-3}, etc.). Por ejemplo, el heterocicloalquilo puede ser seleccionado a partir de grupos piperidina, piperazina, tiomorfolina y morfolina opcionalmente sustituidos, o una estructura bicíclica (puenteada o espiro) que contiene un anillo piperidina, piperazina, tiomorfolina o morfolina.

En otro ejemplo, R^1 se selecciona a partir de:

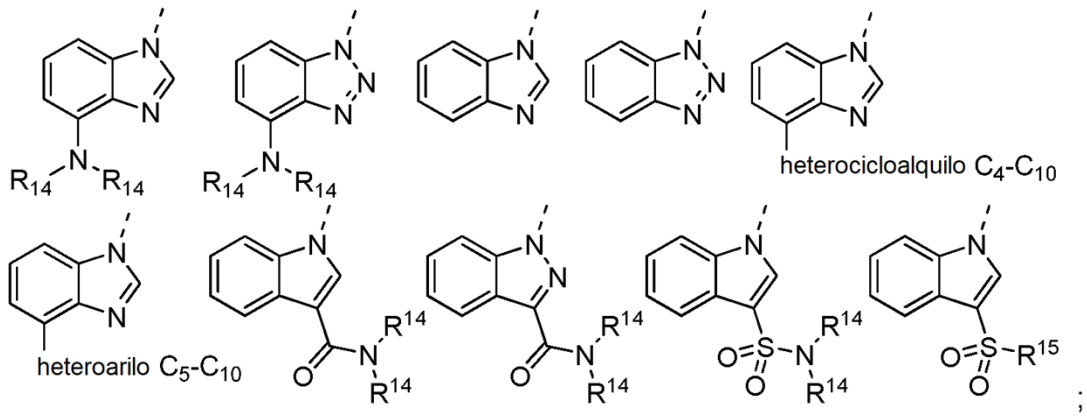


;

en donde R^{14} es como se define en este documento y

(---) representa un enlace.

En un ejemplo adicional, R^1 se selecciona a partir de:



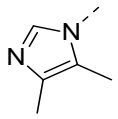
;

en donde R^{14} es como se define en este documento y (---) representa un enlace.

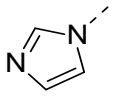
En una modalidad adicional, R^1 es un grupo heterocicloalquilo C_{4-6} sustituido o no sustituido. En otro ejemplo, R^1 es un heterocicloalquilo C_{4-5} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados a partir de halo, OH, alquilo C_{1-6}, y Oalquilo C_{1-6}. Por ejemplo, R^1 es un grupo *N*-pirrolidinilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados a partir de F y OH.

Modalidades subgenéricas adicionales también se presentan en la sección de ejemplos, que incluyen para cada uno de los grupos R^1 (grupo A), R^2 (grupo B) y L. Ejemplos de combinaciones también se exponen a continuación y en las Tablas 3, 4 y 5. Compuestos preferidos representativos de Ejemplos 1 a 691 también se describen en este documento.

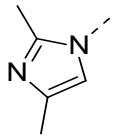
Más específicamente, ejemplos preferidos de R^1 se seleccionan a partir de grupos A1 a A514 definidos a continuación:



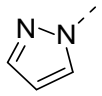
A1



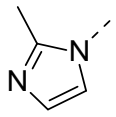
A2



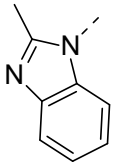
A3



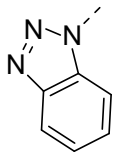
A4



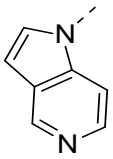
A5



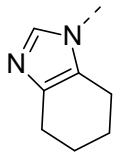
A6



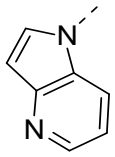
A7



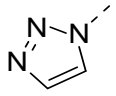
A8



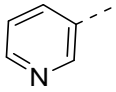
A9



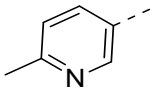
A10



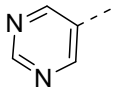
A11



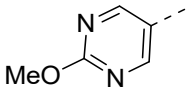
A12



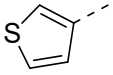
A13



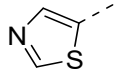
A14



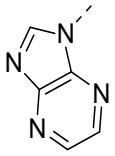
A15



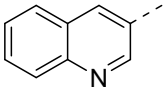
A16



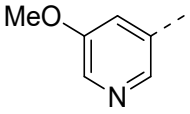
A17



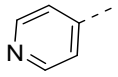
A18



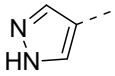
A19



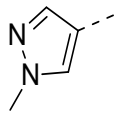
A20



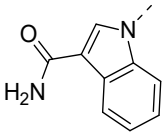
A21



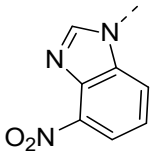
A22



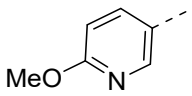
A23



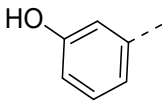
A24



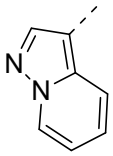
A25



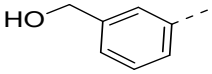
A26



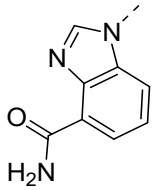
A27



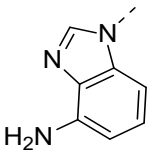
A28



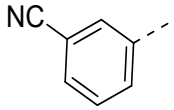
A29



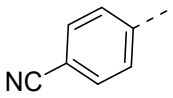
A30



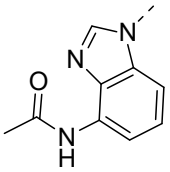
A31



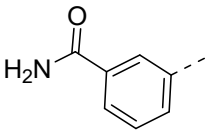
A32



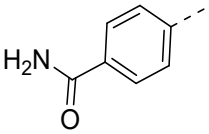
A33



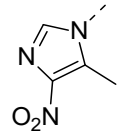
A34



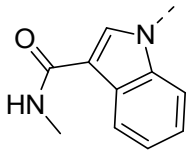
A35



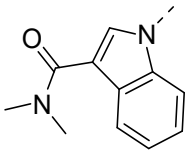
A36



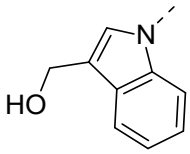
A37



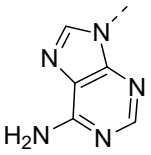
A38



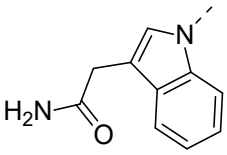
A39



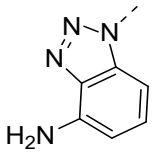
A40



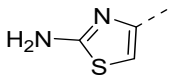
A41



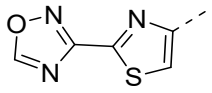
A42



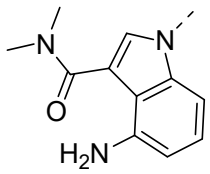
A43



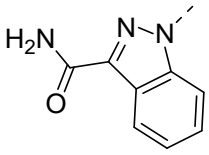
A44



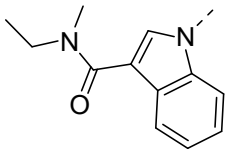
A45



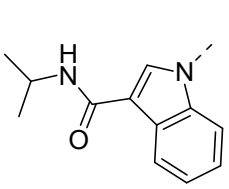
A46



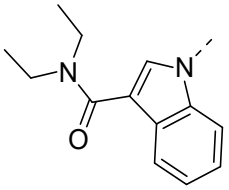
A47



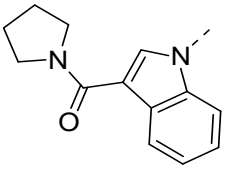
A48



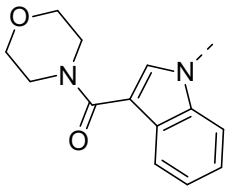
A49



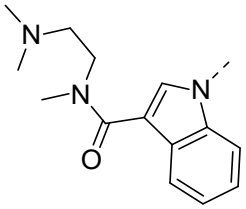
A50



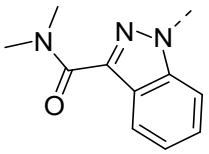
A51



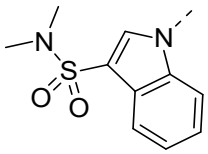
A52



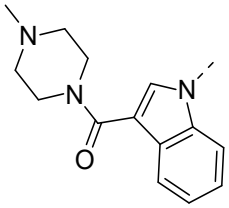
A53



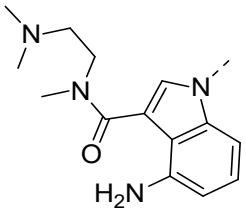
A54



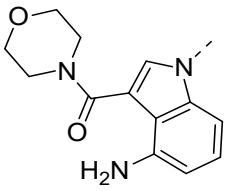
A55



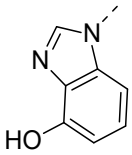
A56



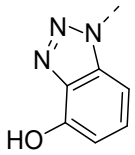
A57



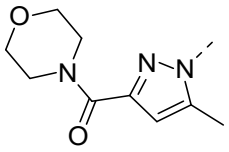
A58



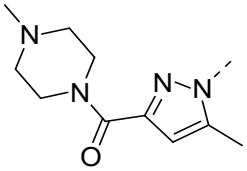
A59



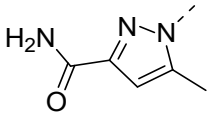
A60



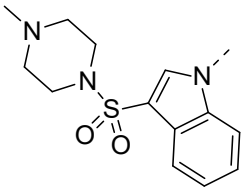
A61



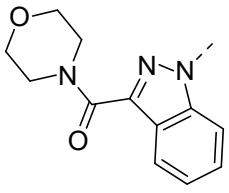
A62



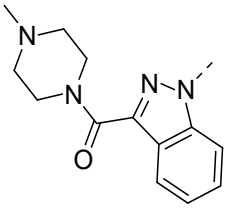
A63



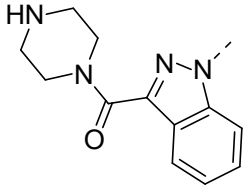
A64



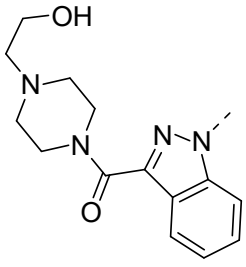
A65



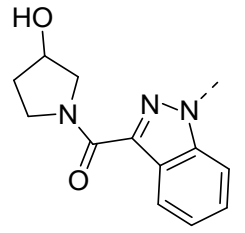
A66



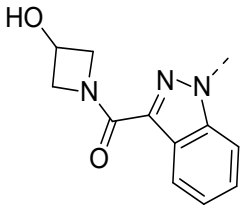
A67



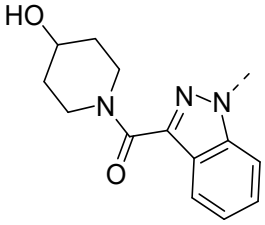
A68



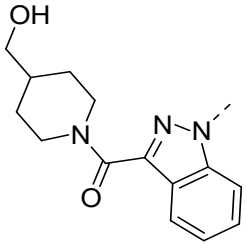
A69



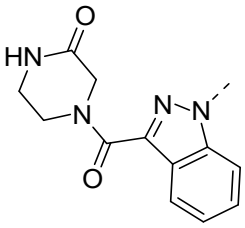
A70



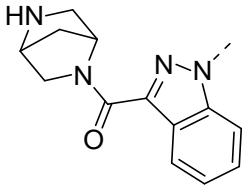
A71



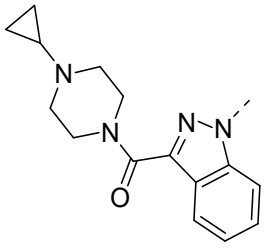
A72



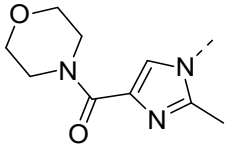
A73



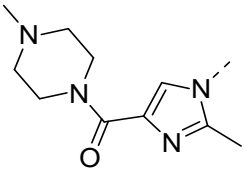
A74



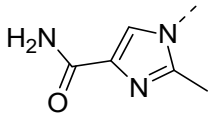
A75



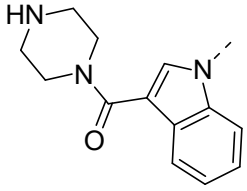
A76



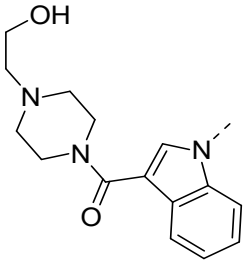
A77



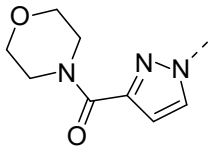
A78



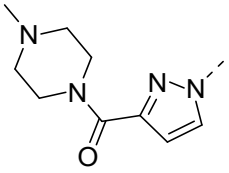
A79



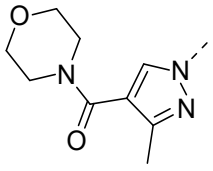
A80



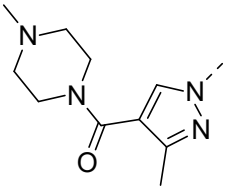
A81



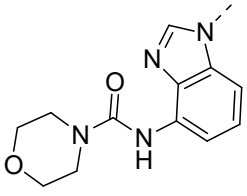
A82



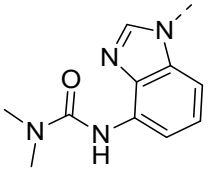
A83



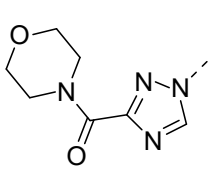
A84



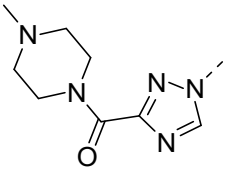
A85



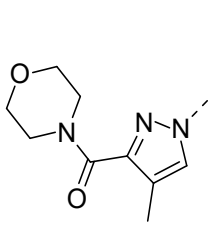
A86



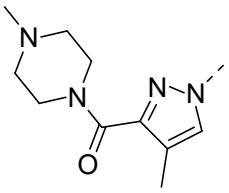
A87



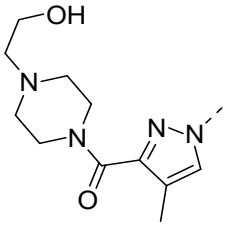
A88



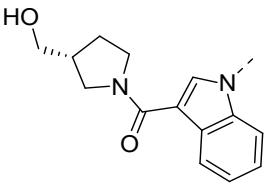
A89



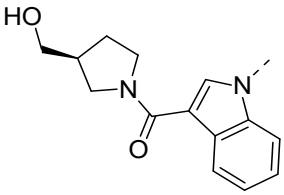
A90



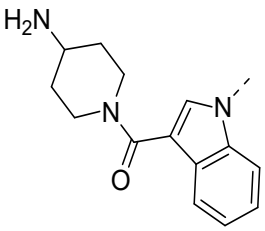
A91



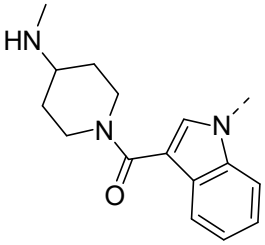
A92



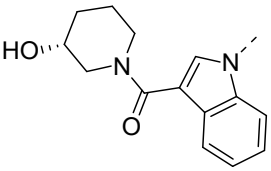
A93



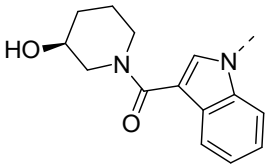
A94



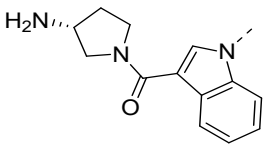
A95



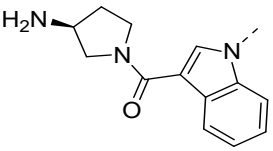
A96



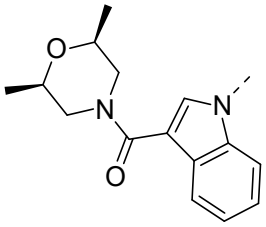
A97



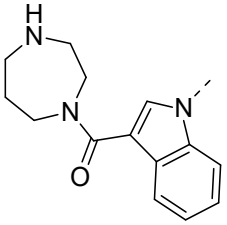
A98



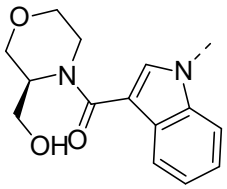
A99



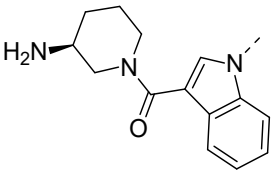
A100



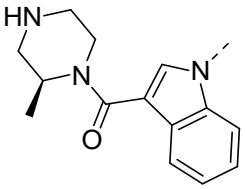
A101



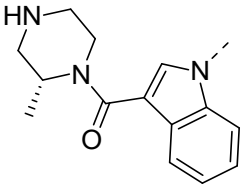
A102



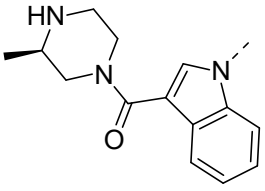
A103



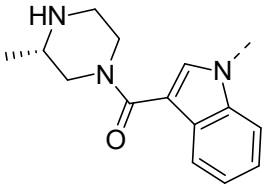
A104



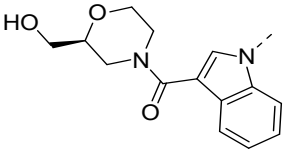
A105



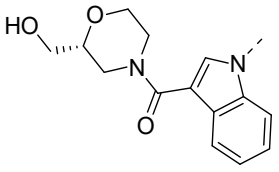
A106



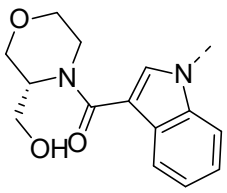
A107



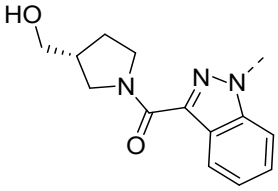
A108



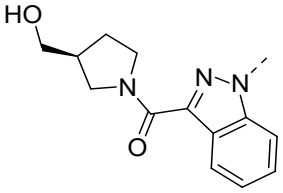
A109



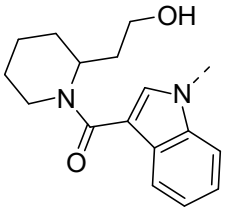
A110



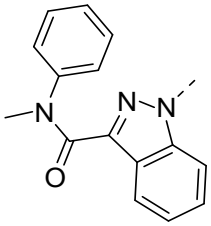
A111



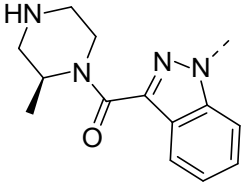
A112



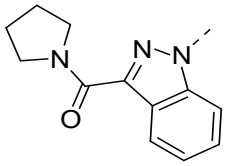
A113



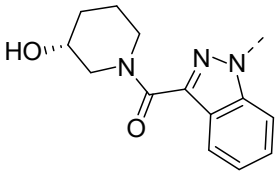
A114



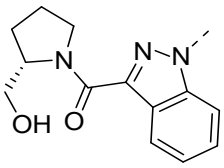
A115



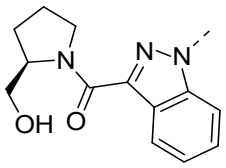
A116



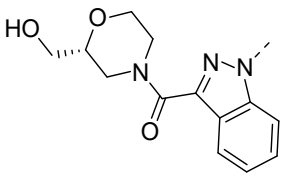
A117



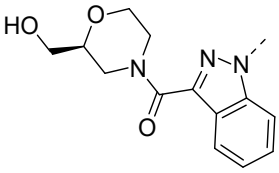
A118



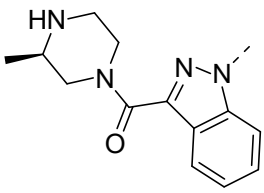
A119



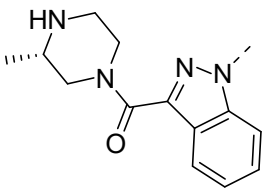
A120



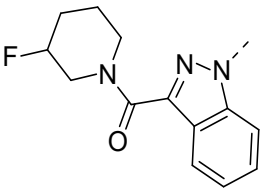
A121



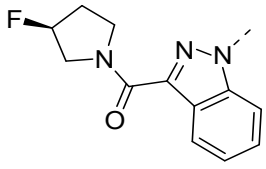
A122



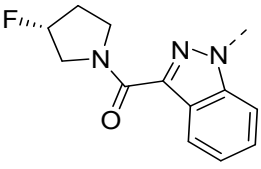
A123



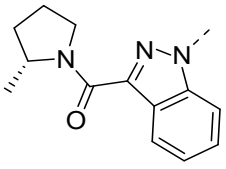
A124



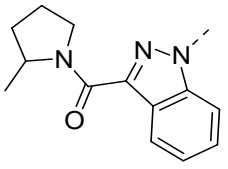
A125



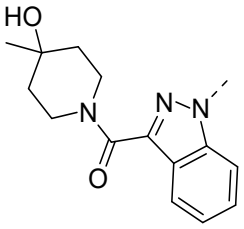
A126



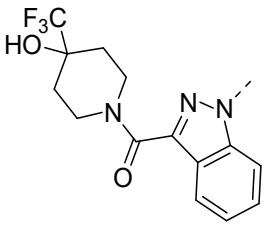
A127



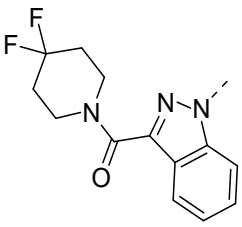
A128



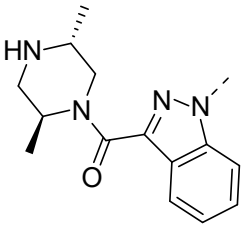
A129



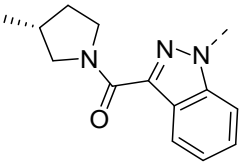
A130



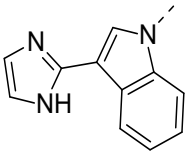
A131



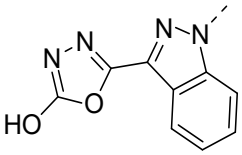
A132



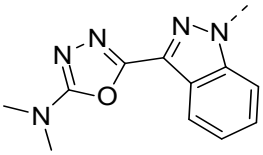
A133



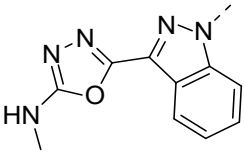
A134



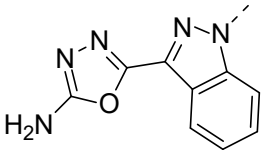
A135



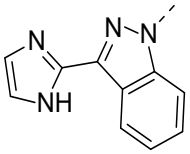
A136



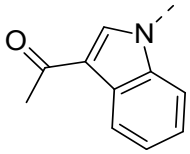
A137



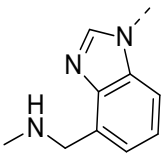
A138



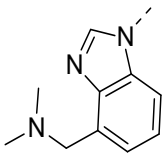
A139



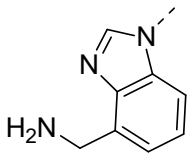
A140



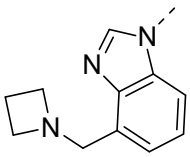
A141



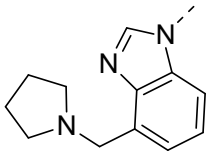
A142



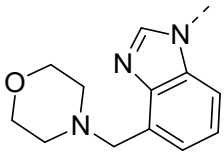
A143



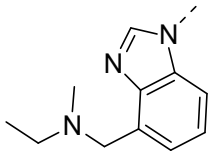
A144



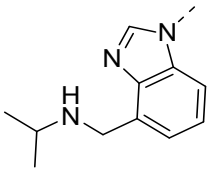
A145



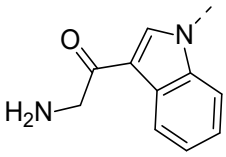
A146



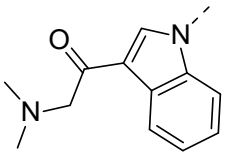
A147



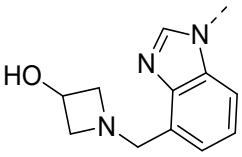
A148



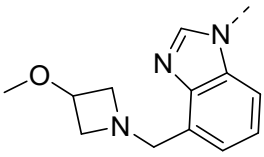
A149



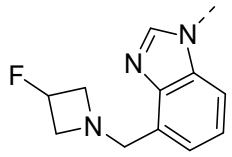
A150



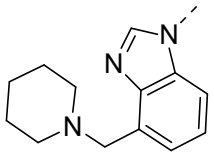
A151



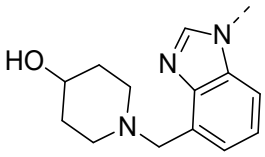
A152



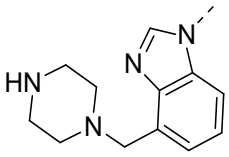
A153



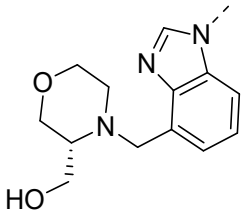
A154



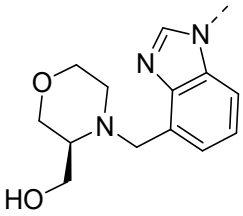
A155



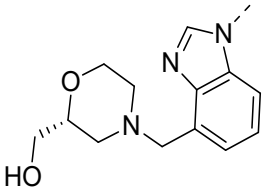
A156



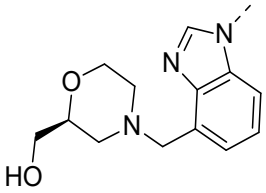
A157



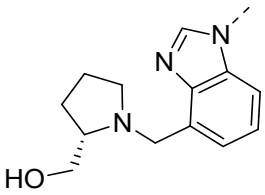
A158



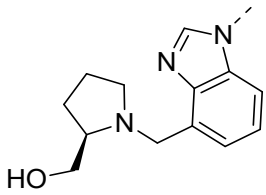
A159



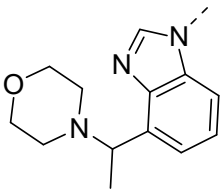
A160



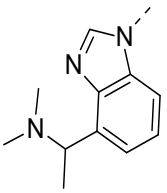
A161



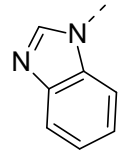
A162



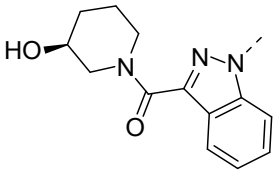
A163



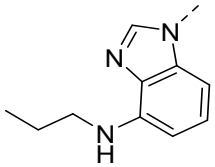
A164



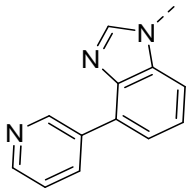
A165



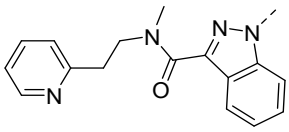
A166



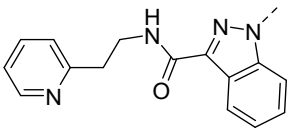
A167



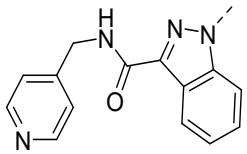
A168



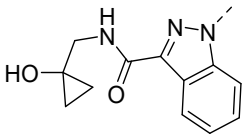
A169



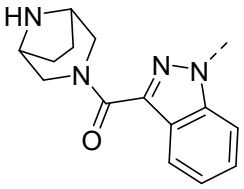
A170



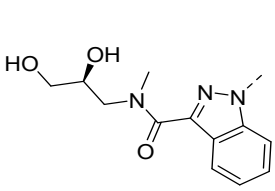
A171



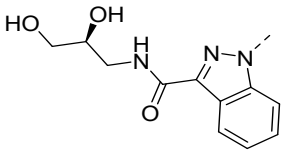
A172



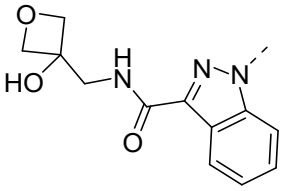
A173



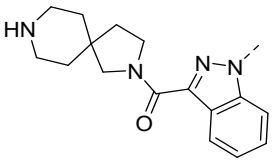
A174



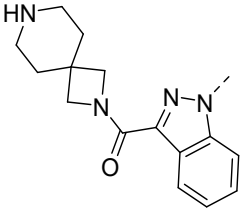
A175



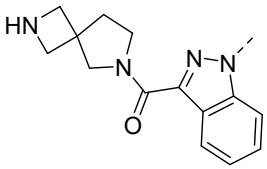
A176



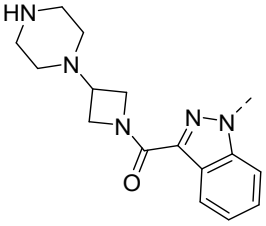
A177



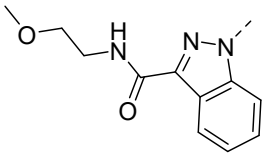
A178



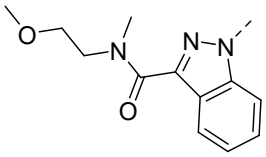
A179



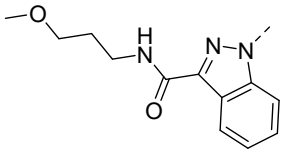
A180



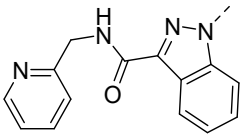
A181



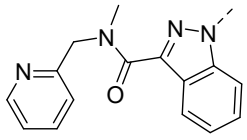
A182



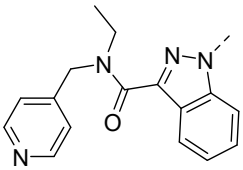
A183



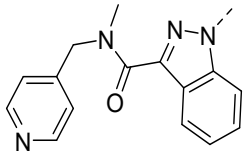
A184



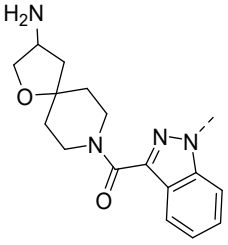
A185



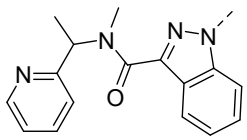
A186



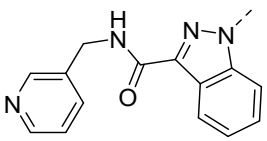
A187



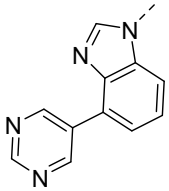
A188



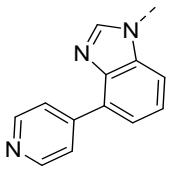
A189



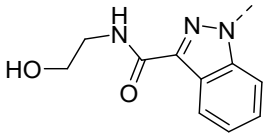
A190



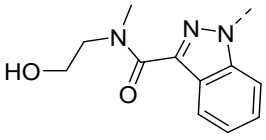
A191



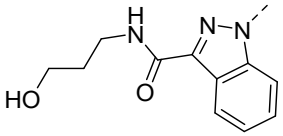
A192



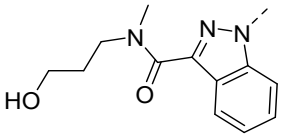
A193



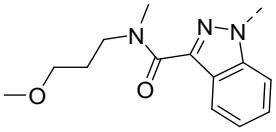
A194



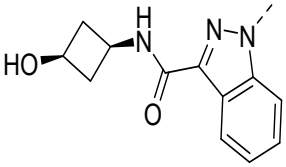
A195



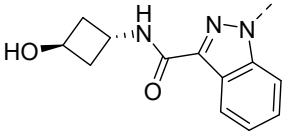
A196



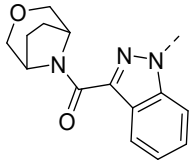
A197



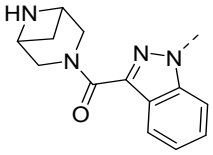
A198



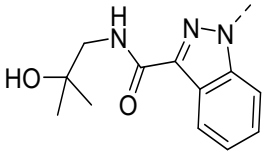
A199



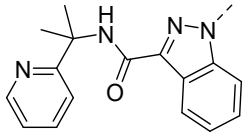
A200



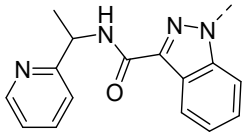
A201



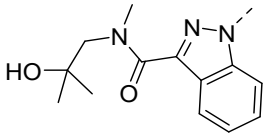
A202



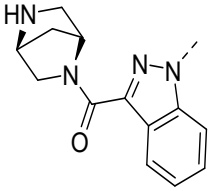
A203



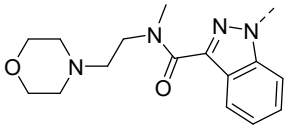
A204



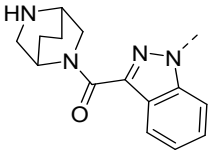
A205



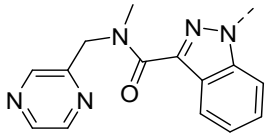
A206



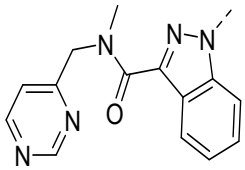
A207



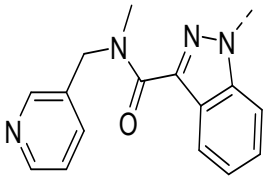
A208



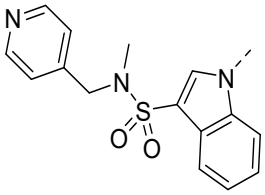
A209



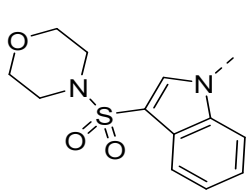
A210



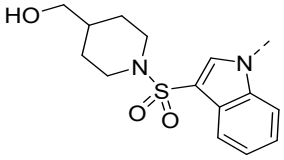
A211



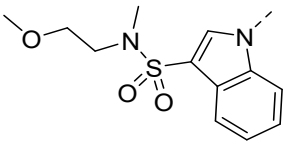
A212



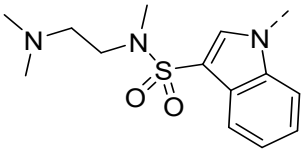
A213



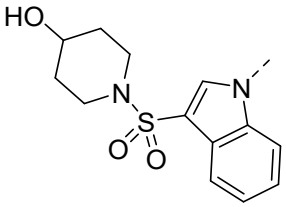
A214



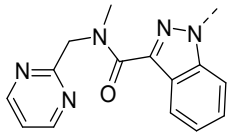
A215



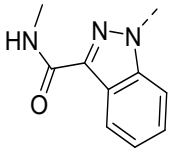
A216



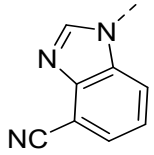
A217



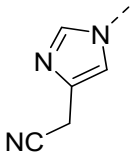
A218



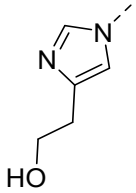
A219



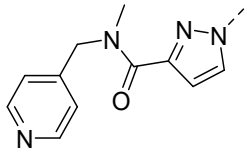
A220



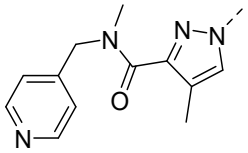
A221



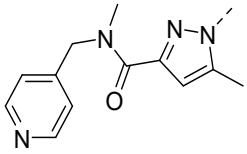
A222



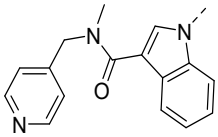
A223



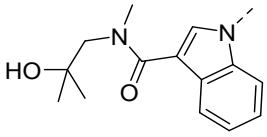
A224



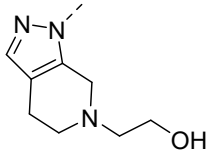
A225



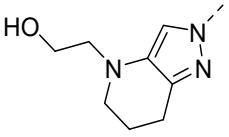
A226



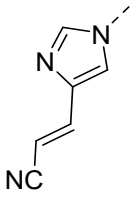
A227



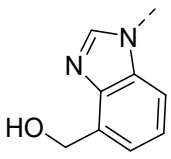
A228



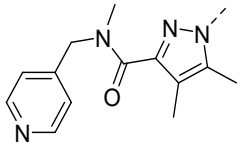
A229



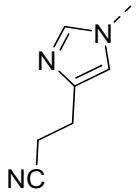
A230



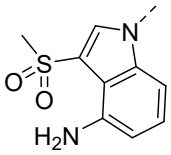
A231



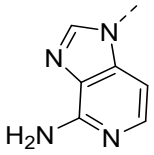
A232



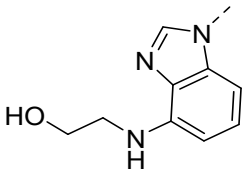
A233



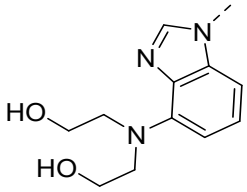
A234



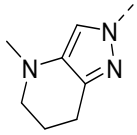
A235



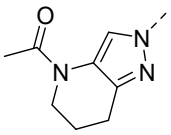
A236



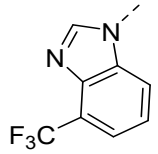
A237



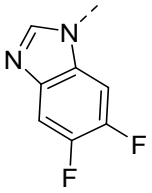
A238



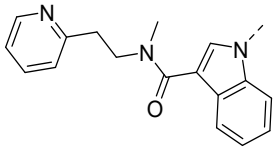
A239



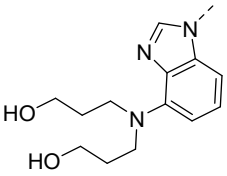
A240



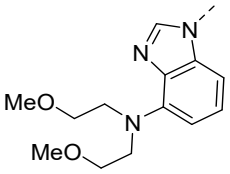
A241



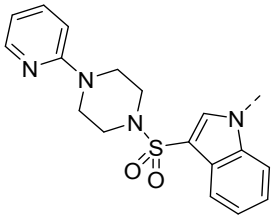
A242



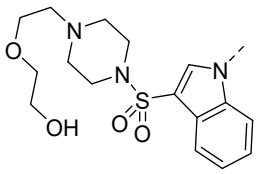
A243



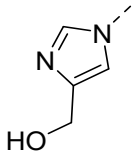
A244



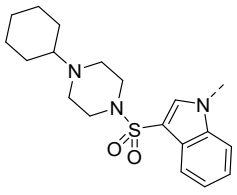
A245



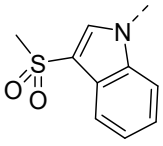
A246



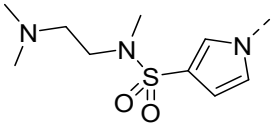
A247



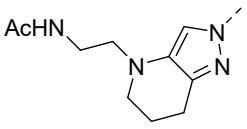
A248



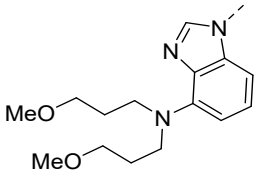
A249



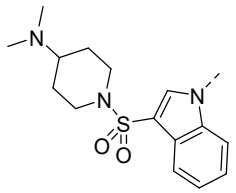
A250



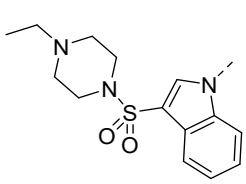
A251



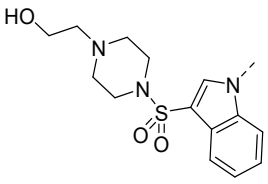
A252



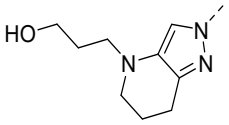
A253



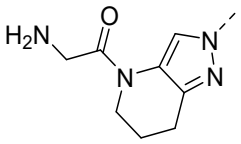
A254



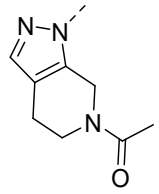
A255



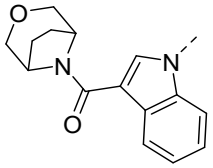
A256



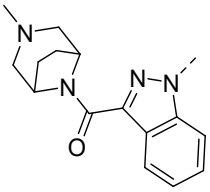
A257



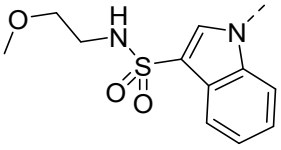
A258



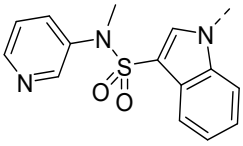
A259



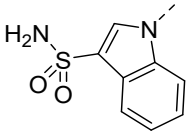
A260



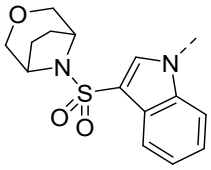
A261



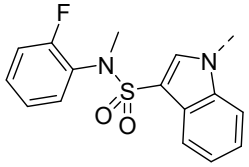
A262



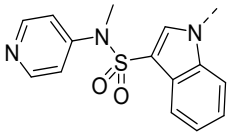
A263



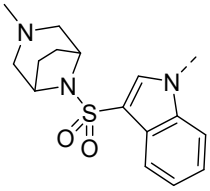
A264



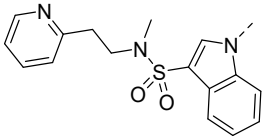
A265



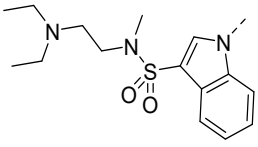
A266



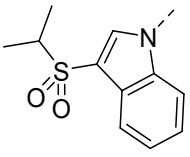
A267



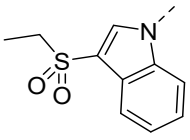
A268



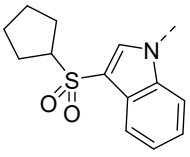
A269



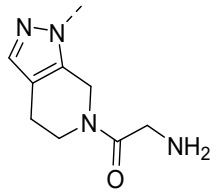
A270



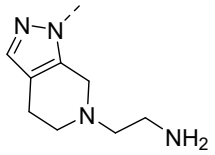
A271



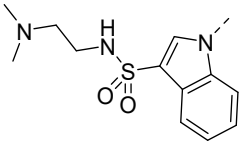
A272



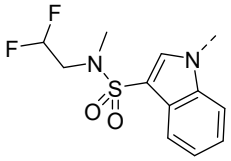
A273



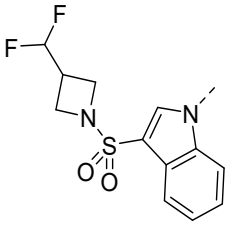
A274



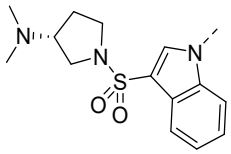
A275



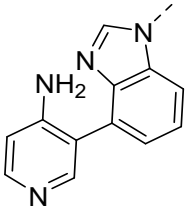
A276



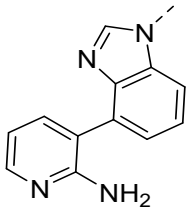
A277



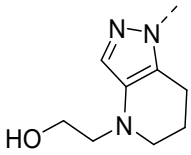
A278



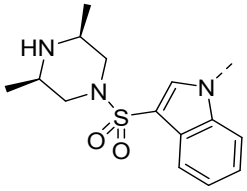
A279



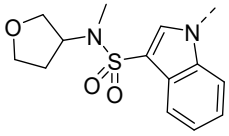
A280



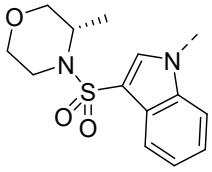
A281



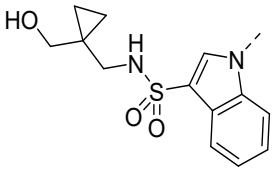
A282



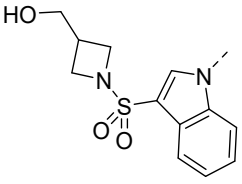
A283



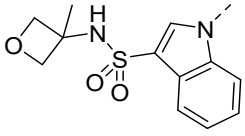
A284



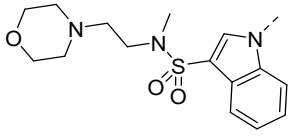
A285



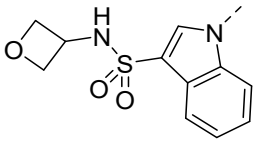
A286



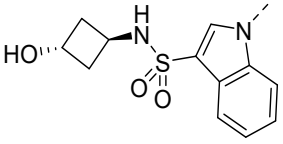
A287



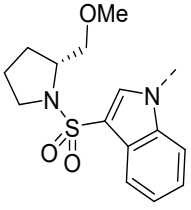
A288



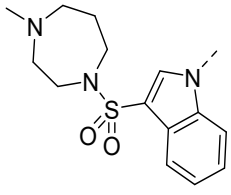
A289



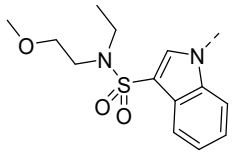
A290



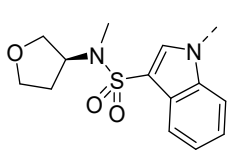
A291



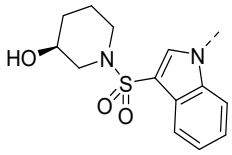
A292



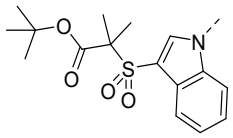
A293



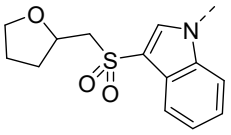
A294



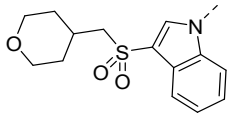
A295



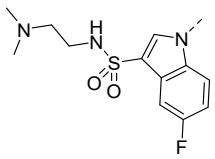
A296



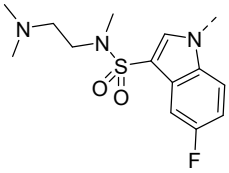
A297



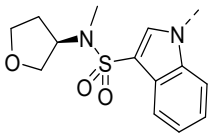
A298



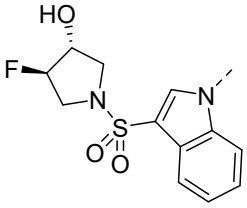
A299



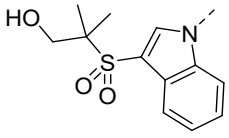
A300



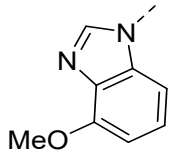
A301



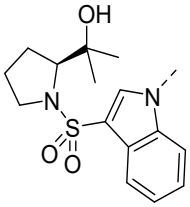
A302



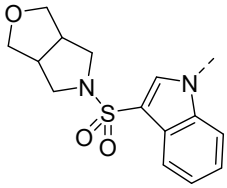
A303



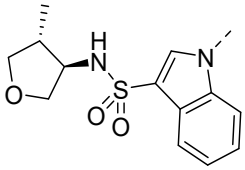
A304



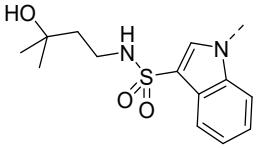
A305



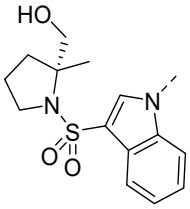
A306



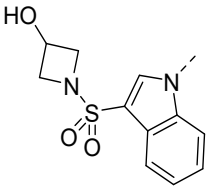
A307



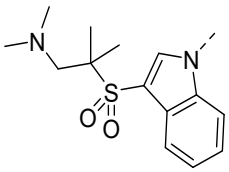
A308



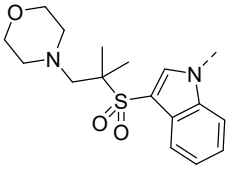
A309



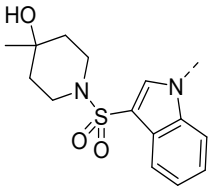
A310



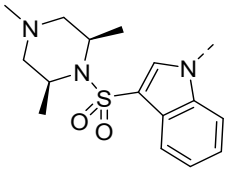
A311



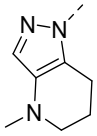
A312



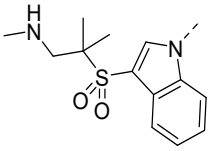
A313



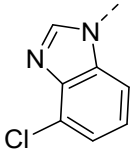
A314



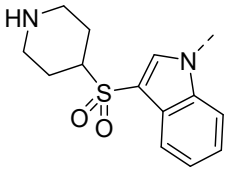
A315



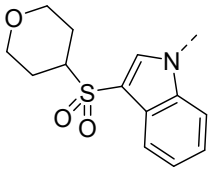
A316



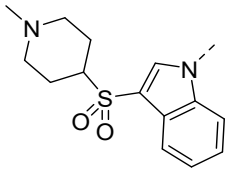
A317



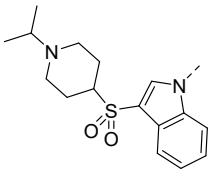
A318



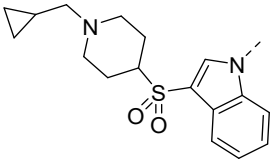
A319



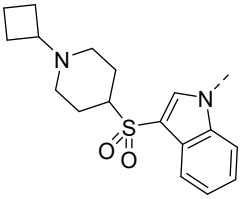
A320



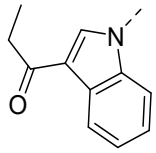
A321



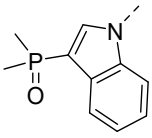
A322



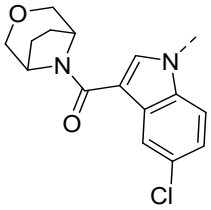
A323



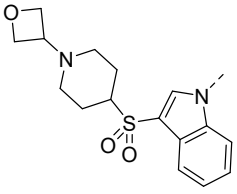
A324



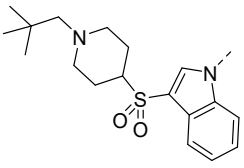
A325



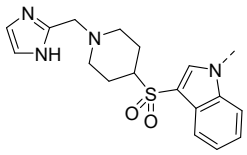
A326



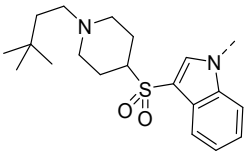
A327



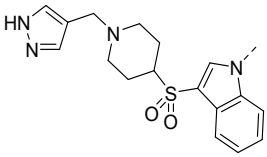
A328



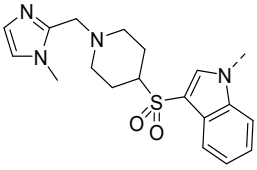
A329



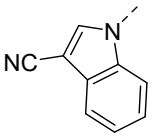
A330



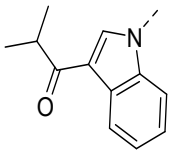
A331



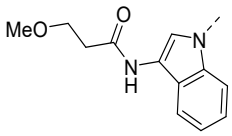
A332



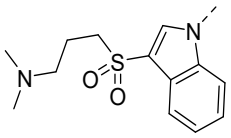
A333



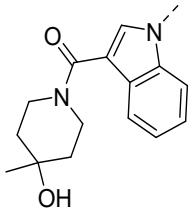
A334



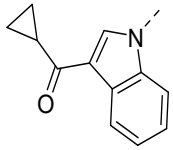
A335



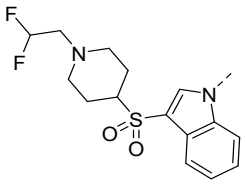
A336



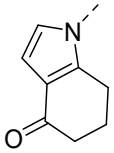
A337



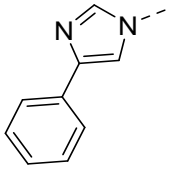
A338



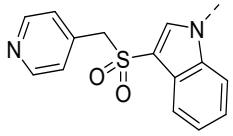
A339



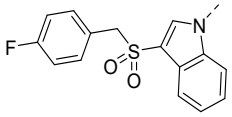
A340



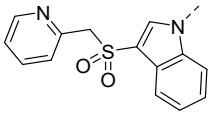
A341



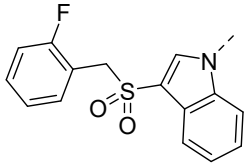
A342



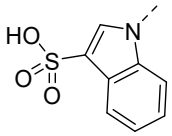
A343



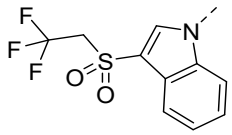
A344



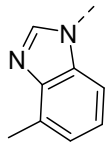
A345



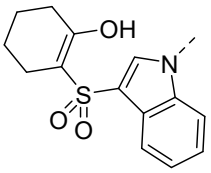
A346



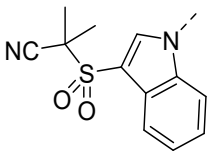
A347



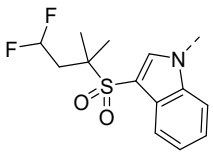
A348



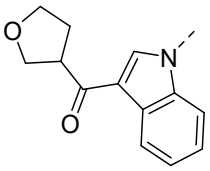
A349



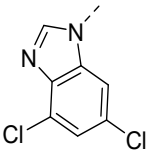
A350



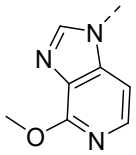
A351



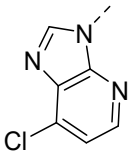
A352



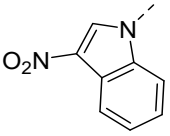
A353



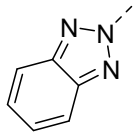
A354



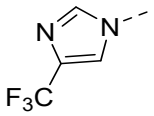
A355



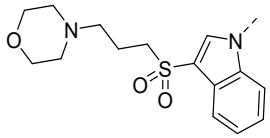
A356



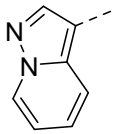
A357



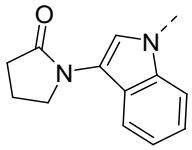
A358



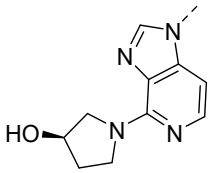
A359



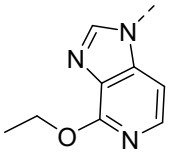
A360



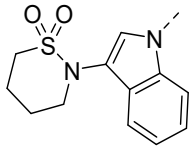
A361



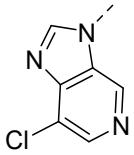
A362



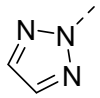
A363



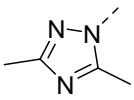
A364



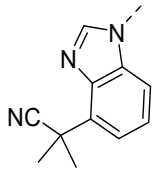
A365



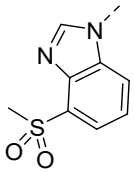
A366



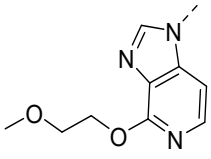
A367



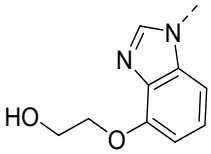
A368



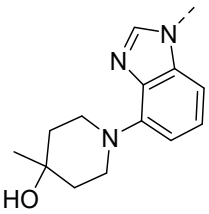
A369



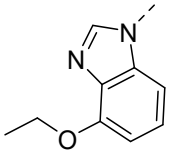
A370



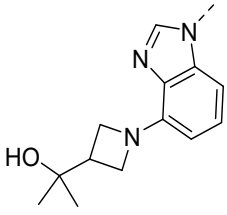
A371



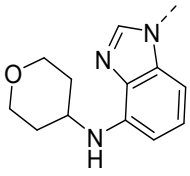
A372



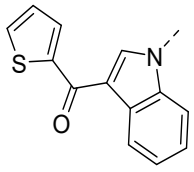
A373



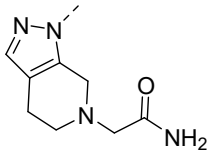
A374



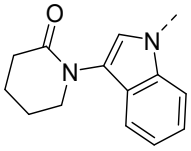
A375



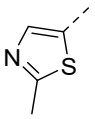
A376



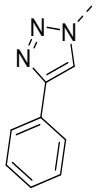
A377



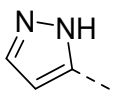
A378



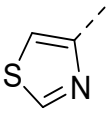
A379



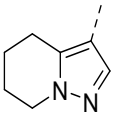
A380



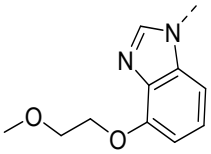
A381



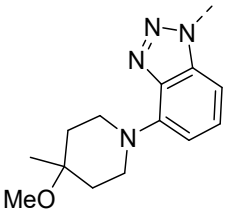
A382



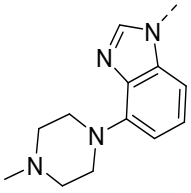
A383



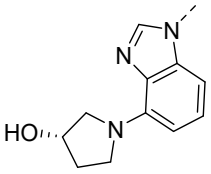
A384



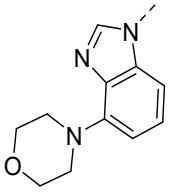
A385



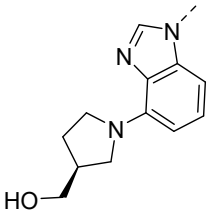
A386



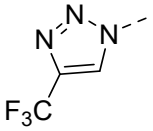
A387



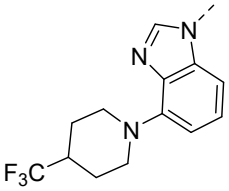
A388



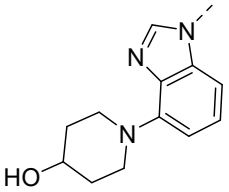
A389



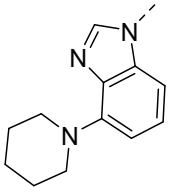
A390



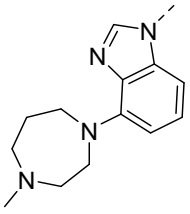
A391



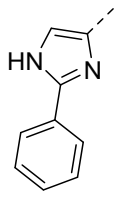
A392



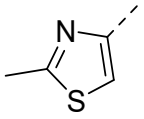
A393



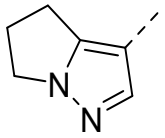
A394



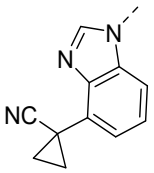
A395



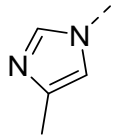
A396



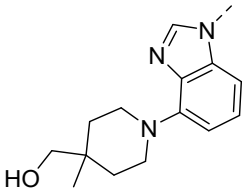
A397



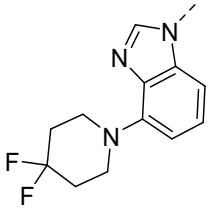
A398



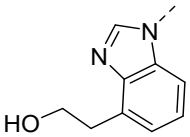
A399



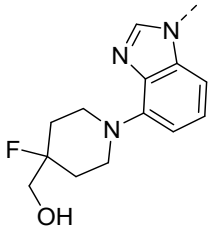
A400



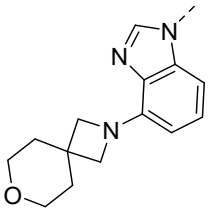
A401



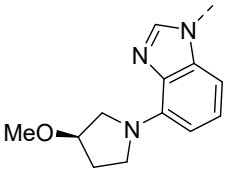
A402



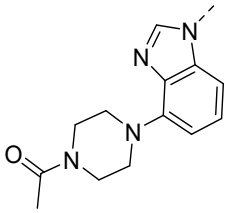
A403



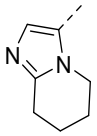
A404



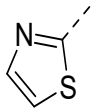
A405



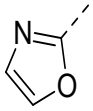
A406



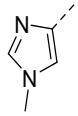
A407



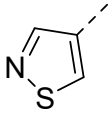
A408



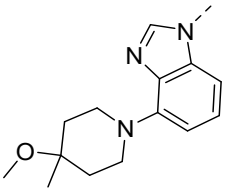
A409



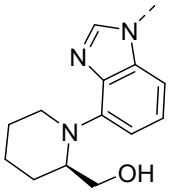
A410



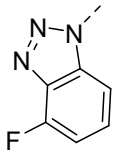
A411



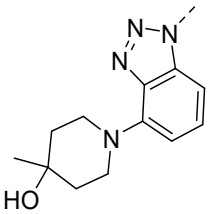
A412



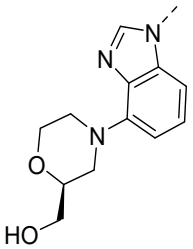
A413



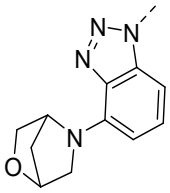
A414



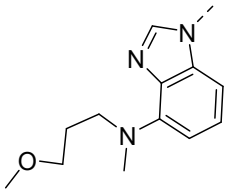
A415



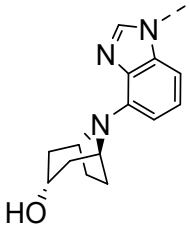
A416



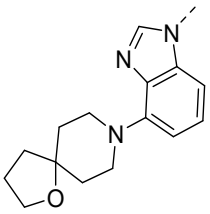
A417



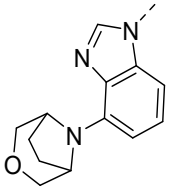
A418



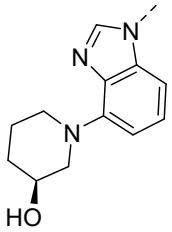
A419



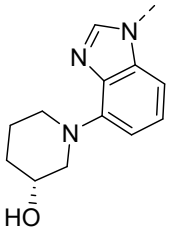
A420



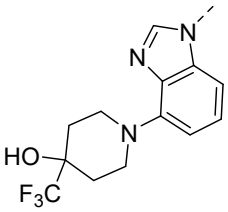
A421



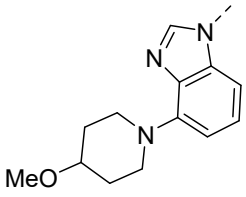
A422



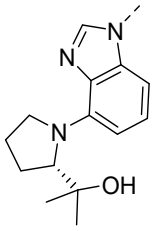
A423



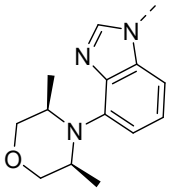
A424



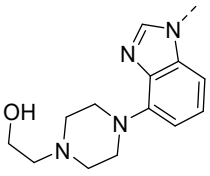
A425



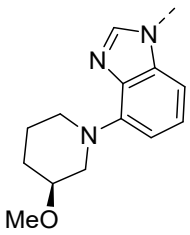
A426



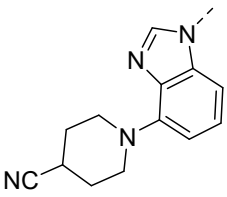
A427



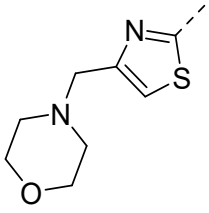
A428



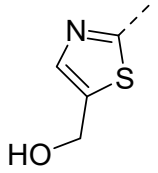
A429



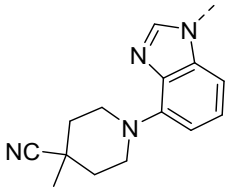
A430



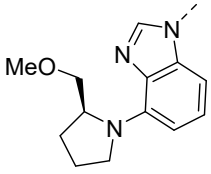
A431



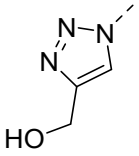
A432



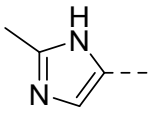
A433



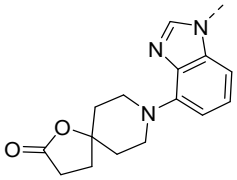
A434



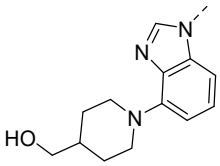
A435



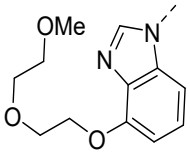
A436



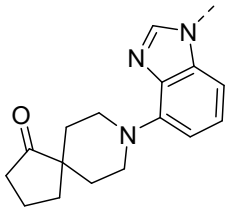
A437



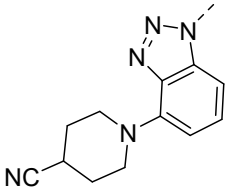
A438



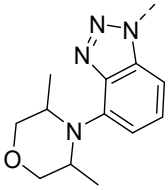
A439



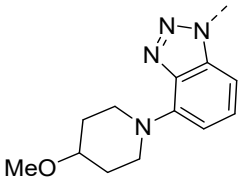
A440



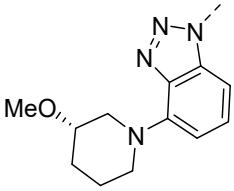
A441



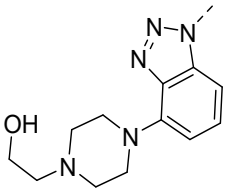
A442



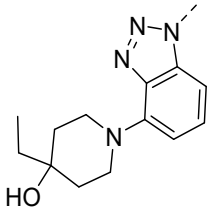
A443



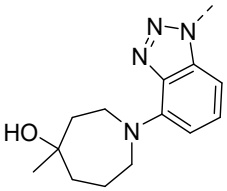
A444



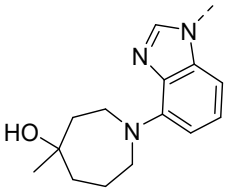
A445



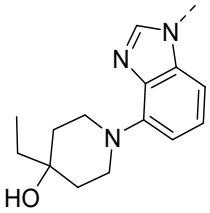
A446



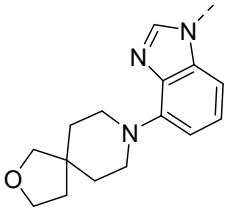
A447



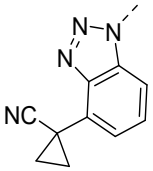
A448



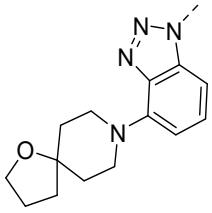
A449



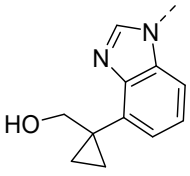
A450



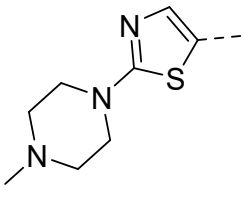
A451



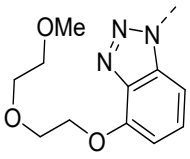
A452



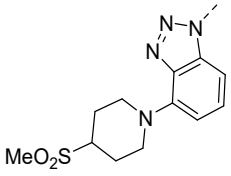
A453



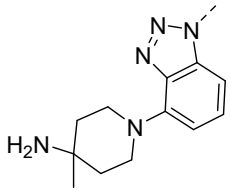
A454



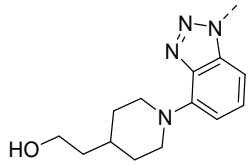
A455



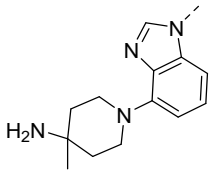
A456



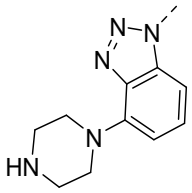
A457



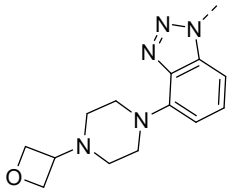
A458



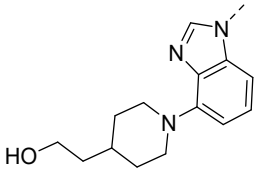
A459



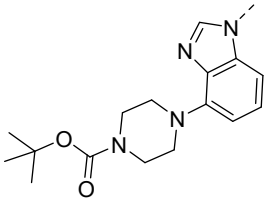
A460



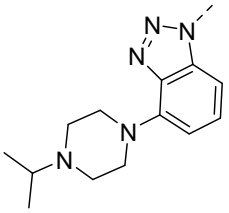
A461



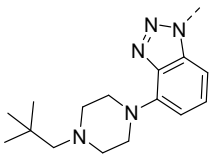
A462



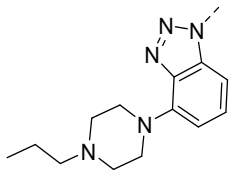
A463



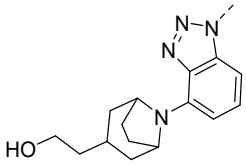
A464



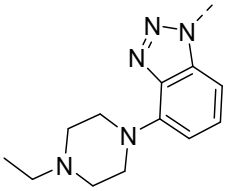
A465



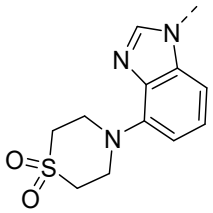
A466



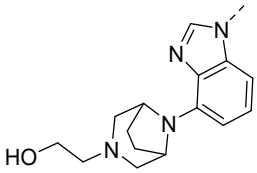
A467



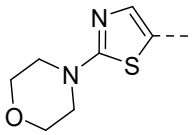
A468



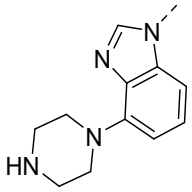
A469



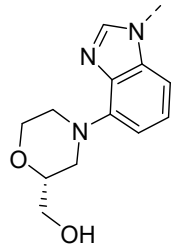
A470



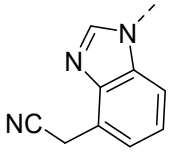
A471



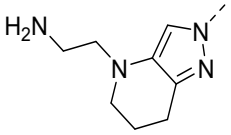
A472



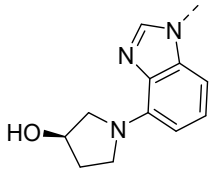
A473



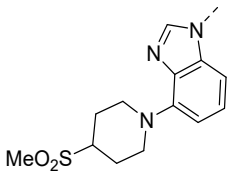
A474



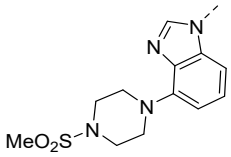
A475



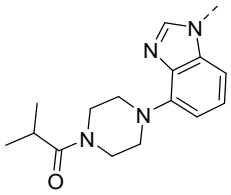
A476



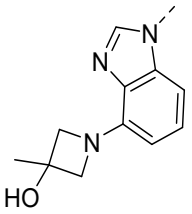
A477



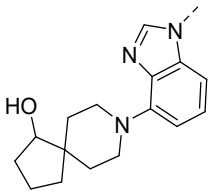
A478



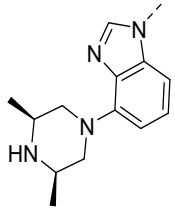
A479



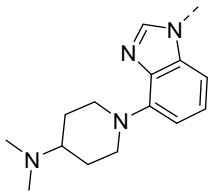
A480



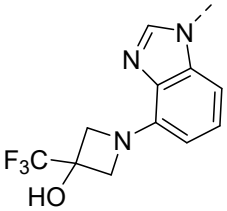
A481



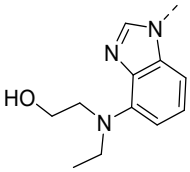
A482



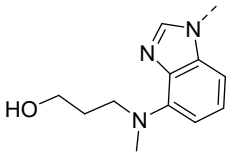
A483



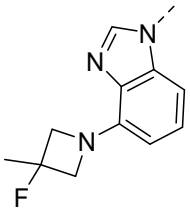
A484



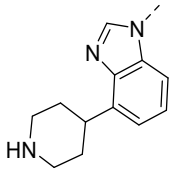
A485



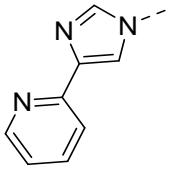
A486



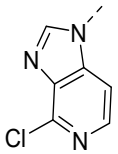
A487



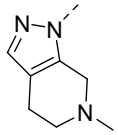
A488



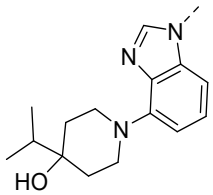
A489



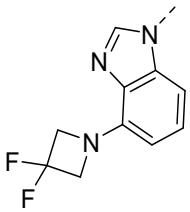
A490



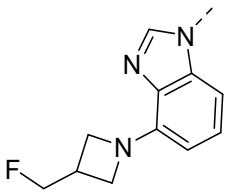
A491



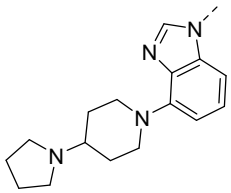
A492



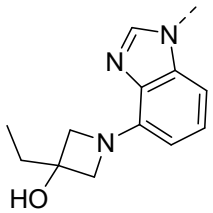
A493



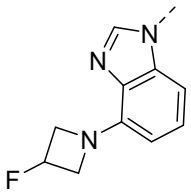
A494



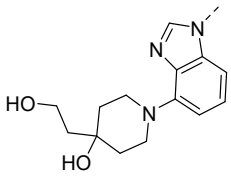
A495



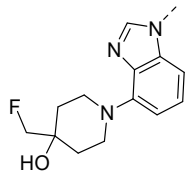
A496



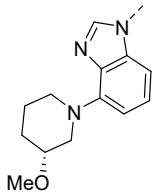
A497



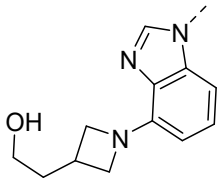
A498



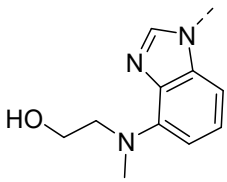
A499



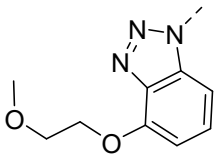
A500



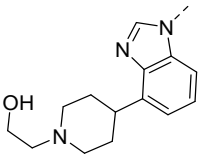
A501



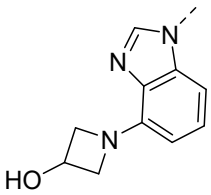
A502



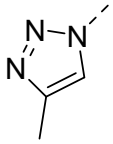
A503



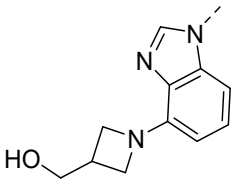
A504



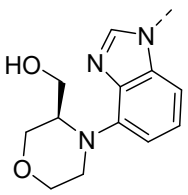
A505



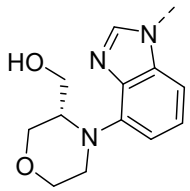
A506



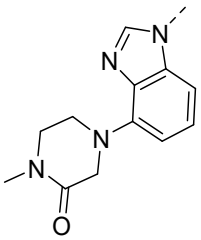
A507



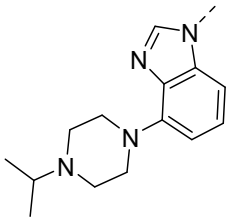
A508



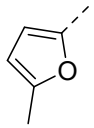
A509



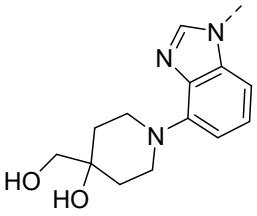
A510



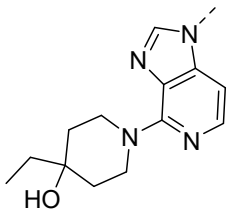
A511



A512



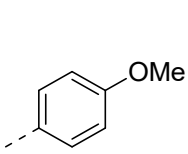
A513



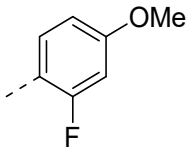
A514

en donde (---) representa un enlace que sirve como un punto de unión entre R^1 y el resto de la molécula.

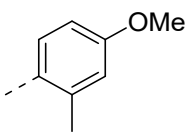
Ejemplos preferidos de R^2 se seleccionan a partir de grupos B1 a B56 definidos a continuación:



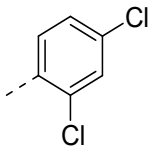
B1



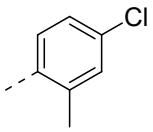
B2



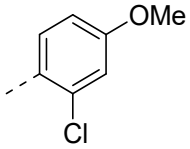
B3



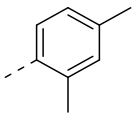
B4



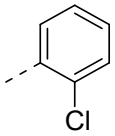
B5



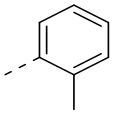
B6



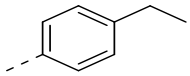
B7



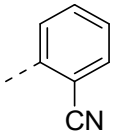
B8



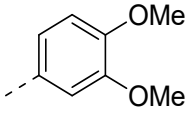
B9



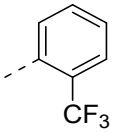
B10



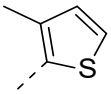
B11



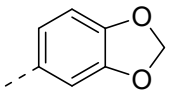
B12



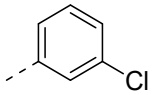
B13



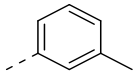
B14



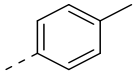
B15



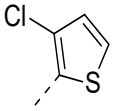
B16



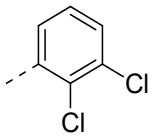
B17



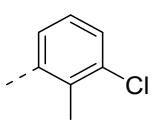
B18



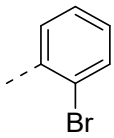
B19



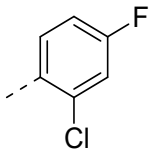
B20



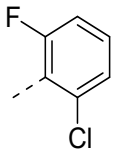
B21



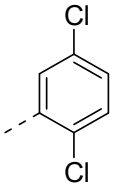
B22



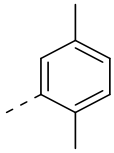
B23



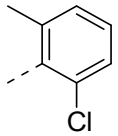
B24



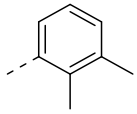
B25



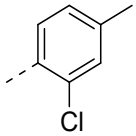
B26



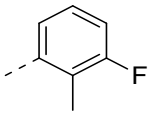
B27



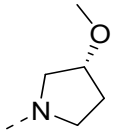
B28



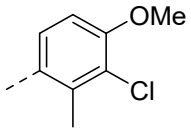
B29



B30



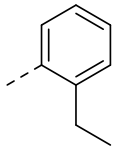
B31



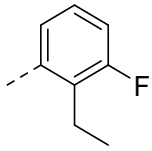
B32



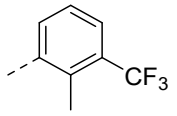
B33



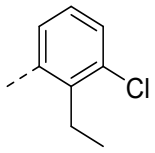
B34



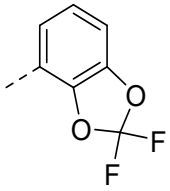
B35



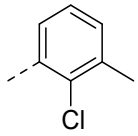
B36



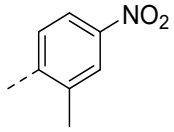
B37



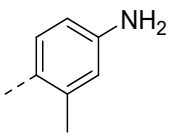
B38



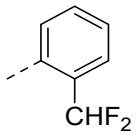
B39



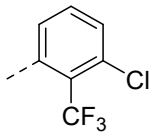
B40



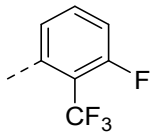
B41



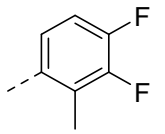
B42



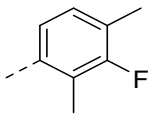
B43



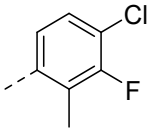
B44



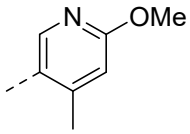
B45



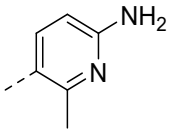
B46



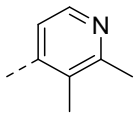
B47



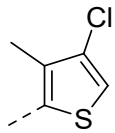
B48



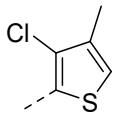
B49



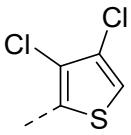
B50



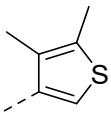
B51



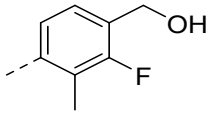
B52



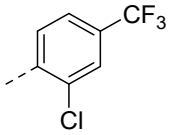
B53



B54



B55



B56

en donde (---) representa un enlace que sirve como un punto de unión entre R^2 y el resto de la molécula.

Las siguientes modalidades representan combinaciones de grupos R^1 (A1 a A514), R^2 (B1 a B56) y L (L1 a L3) que pueden ser combinados para producir compuestos de Fórmula I.

A1-L-B1; A1-L-B2; A1-L-B3; A1-L-B4 a B54; A1-L-B55; A1-L-B56;

A2-L-B1; A2-L-B2; A2-L-B3; A2-L-B4 a B54; A2-L-B55; A2-L-B56;

A3-L-B1; A3-L-B2; A3-L-B3; A3-L-B4 a B54; A3-L-B55; A3-L-B56;

A4 a A512-L-B1; A4 a A512-L-B2; A4 a A512-L-B3; A4

a A512-L-B4 a B54; A4 a A512-L-B55; A4 a A512-L-B56;

A513-L-B1; A513-L-B2; A513-L-B3; A513-L-B4 a B54; A513-L-B55; A513-L-B56;

A514 -L-B1; A514-L-B2; A514-L-B3; A514-L-B4 a B54; A514-L-B55; A514-L-B56;

Compuestos ejemplares como se definen en este documento incluyen cada compuesto único cubierto en las Tablas 3, 4, y 5 bajo los Ejemplos 1 a 691.

Ejemplos de compuestos preferidos son, es decir, los Ejemplos 3, 6, 8, 19, 20-22, 30, 31, 43, 46, 48, 68, 76, 83, 84, 91-93, 99-102, 111, 113-115,123, 124-128, 131, 139-141, 168, 171, 176, 177, 180, 188-190, 198, 202-206, 240, 244, 247, 248, 250-253, 261, 262, 264-275, 277-280, 282, 284-286, 290, 292, 294-299, 304, 305, 307-310, 312-315, 317-319, 321-323, 325, 328, 331, 333-337, 342, 346, 347, 350, 351, 354, 355, 356, 359, 361, 364-367, 370, 372, 377, 378, 381, 385-389, 395-398, 400, 401, 403, 408-412, 416-419, 421-423, 426-429, 431-433, 435-439, 441-445, 447-453, 454, 456, 458, 461, 462, 464, 466-469, 484, 486, 488, 490, 497, 502, 509, 511, 514, 517, 520, 524, 529, 530, 533, 538-543, 546, 548, 552-554, 556, 557, 560, 561, 562, 568, 569, 571, 572, 574, 575, 578, 580-583, 585, 586, 588-590, 592, 596-600, 602, 604, 605, 608-612, 614-617, 619-621, 623, 625-630, 632, 636, 638, 640, 641, 643-652, 654-660, 665 y 667-691 de las Tablas 3, 4 y 5, o una sal y/o solvato de los mismos.

Ejemplos de más compuestos preferidos incluyen los Ejemplos 3, 6, 20-22, 43, 46, 48, 68, 76, 84, 91-93, 99-102, 123, 125, 168, 171, 177, 188, 202, 205, 206, 251, 266, 272, 296-299, 304, 305, 307-310, 312, 318, 321, 331, 342, 354, 355, 359, 364, 366, 377, 378, 381, 385-387, 389, 395, 397, 400, 401, 403, 411, 412, 416-419, 421-423, 426-429, 431-433, 435-438, 441, 443-445, 451-454, 456, 458, 462, 466-469, 486, 497, 502, 509, 517, 520, 524, 527, 529, 530, 538-540, 546, 552, 554, 556, 558, 560, 562, 571, 572, 578, 580-583, 585, 586, 588, 589, 592, 597, 599, 600, 604, 605, 608-610, 615, 617, 619-621, 623, 625-628, 630, 632-638, 640, 641, 643, 645-649, 665, 671-680, 682, 683, 685 y 688-690 de las Tablas 3, 4 y 5, o una sal y/o solvato de los mismos.

Más específicamente, el compuesto puede ser seleccionado a partir de los Ejemplos 20, 84, 99-102, 123, 205, 251, 266, 296 - 299, 308, 312, 318, 321, 342, 355, 385, 387, 412, 421, 432 462, 509, 517, 520, 524, 529, 530, 538, 539, 546, 554, 556, 560, 562, 568, 571, 572, 578, 580-583, 586, 588, 592, 597, 600, 605, 608, 609, 615, 617,621, 628, 630, 632, 633, 636, 637, 641, 643, 648, 649, 665, 672-675, 679, 682 y 688 de las Tablas 3, 4 y 5, o una sal y/o solvato de los mismos.

Se entiende que cualquiera de los compuestos anteriores puede estar en cualquier forma amorfa, cristalina o polimórfica, incluyendo cualquier forma de sal o solvato,

o una mezcla de los mismos. Los compuestos de la presente descripción se pueden modificar adicionalmente añadiendo varias funcionalidades mediante cualquier medio sintético descrito en este documento para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico determinado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la velocidad de excreción.

Estos compuestos se pueden preparar mediante síntesis química convencional, tales como las ejemplificadas en los Esquemas de reacción y Ejemplos de la presente descripción. Como puede apreciar el experto en la técnica, los métodos adicionales para sintetizar los compuestos de las fórmulas del presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica. Adicionalmente, los varios pasos sintéticos se pueden realizar en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados.

iii. Métodos, Usos, Formulaciones y Administración

Como se usa en este documento, el término "cantidad efectiva" significa que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo

buscada, por ejemplo, por un investigador o médico. Más aún, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado el tratamiento, curación, prevención o mejoramiento de una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

Como se usa en este documento, los términos "tratamiento", "trata" y "tratar" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el comienzo de o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en este documento. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras modalidades, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, en vista de un historial de síntomas y/o en vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo para prevenir o retrasar su recurrencia.

En una modalidad, la enfermedad o condición que será tratada es una enfermedad o trastorno proliferativo o una enfermedad o trastorno mediado por cinasa. Más específicamente, la enfermedad o trastorno que será tratado incluye una enfermedad o trastorno proliferativo, una anomalía del desarrollo causada por la disregulación de la cascada de señalización RAS-ERK (RASopatías), una enfermedad inflamatoria o un trastorno del sistema inmune.

De conformidad con algunos ejemplos, la enfermedad o trastorno proliferativo que será tratado es una neoplasia, una enfermedad inflamatoria o condición o una anormalidad del desarrollo, que involucra una mutación constitutivamente de activación en genes RAS y/o RAF (por ejemplo, mutaciones KRAS y/o ARAF, BRAF, o CRAF). La enfermedad o trastorno puede también estar asociado además con una mutación o amplificación del receptor de tirosina cinasa (por ejemplo, EGFR, HER2) o una mutación en un regulador corriente abajo de RAS del receptor (por ejemplo, ganancia de función SOS1, pérdida de función NF1). Por ejemplo, los compuestos como se definen en este documento son inhibidores de enzimas de señal (ej. B- y CRAF) las cuales están involucradas en controlar la proliferación celular no solamente en tumores que albergan mutaciones RAF (por ejemplo, $BRAF^{V600E}$) sino también de manera importante en el contexto de cánceres impulsados por RAS mutados. De este modo, los presentes

compuestos pueden ser usados por ejemplo para el tratamiento de enfermedades conectadas con la actividad de estas enzimas de señal y caracterizados por proliferación celular anormal o excesiva.

De conformidad con una modalidad, la enfermedad o trastorno se caracteriza por una proliferación celular incontrolada, es decir, un "trastorno proliferativo" o "enfermedad proliferativa". Más específicamente, estas enfermedades y trastornos se relacionan con células que tienen la capacidad de crecimiento autónomo, es decir, un estado anormal caracterizado por un crecimiento celular de rápida proliferación que en general forma una masa distinta que muestra una falta parcial o total de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal.

Por ejemplo, el trastorno o enfermedad proliferativa se define como una "neoplasia", "trastorno neoplásico", "neoplasia", "cáncer" y "tumor", cuyos términos pretenden abarcar colectivamente neoplasias hematopoyéticas (por ejemplo, linfomas o leucemias), así como también neoplasias sólidas (por ejemplo, sarcomas o carcinomas), incluidos todos los tipos de crecimientos pre-cancerosos y cancerosos, o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos u órganos transformados malignamente, independientemente del tipo histopatológico o paso de invasividad. Las neoplasias hematopoyéticas son tumores

malignos que afectan estructuras hematopoyéticas (estructuras que pertenecen a la formación de células sanguíneas) y componentes del sistema inmunológico, incluidas las leucemias (relacionadas con los leucocitos (glóbulos blancos) y sus precursores en la sangre y la médula ósea) que surgen de células mieloides, linajes linfoides o eritroides, y linfomas (relacionados con los linfocitos). Las neoplasias sólidas incluyen los sarcomas, que son neoplasias malignas que se originan de tejidos conectivos tales como músculos, cartílagos, vasos sanguíneos, tejido fibroso, grasa o hueso. Las neoplasias sólidas también incluyen carcinomas, que son neoplasias malignas que surgen de estructuras epiteliales, incluidos epitelios externos (por ejemplo, piel y revestimiento del tracto gastrointestinal, pulmones y cérvix) y epitelios internos que recubren varias glándulas (por ejemplo, mama, páncreas, tiroides). Ejemplos de neoplasmas incluyen leucemia, y cánceres hepatocelulares, sarcoma, cánceres endoteliales vasculares, cánceres de mama, cánceres del sistema nervioso central (por ejemplo, astrocitoma, gliosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma y glioblastoma), cánceres de próstata, cánceres de pulmón y bronquios, cánceres de laringe, cánceres de esófago, cánceres de colon, cánceres colorrectales, cánceres gastrointestinales, melanomas, cáncer de ovario y

endometrio, cáncer de riñón y vejiga, cáncer de hígado, cáncer endocrino (por ejemplo, de tiroides) y cáncer de páncreas. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno se selecciona a partir de cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de mama y cáncer de piel. Ejemplos de neoplasias incluyen melanoma, carcinoma papilar de tiroides, cáncer colorrectal, de ovario, de mama, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, sarcoma, cáncer de estómago, adenocarcinoma de Barret, glioma (incluido el ependinoma), cáncer de pulmón (incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de cabeza y cáncer de cuello, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, linfoma no Hodgkin y leucemia de células pilosas.

En una modalidad, los pacientes que presentan una de las neoplasias hematopoyéticas o sólidas mencionadas anteriormente han recibido previamente tratamiento con un inhibidor dirigido a la trayectoria RAS-ERK (incluido el inhibidor RTK, RAF, MEK o ERK) pero han desarrollado resistencia a tal inhibidor. El inhibidor incluye tratamientos estándares tales como vemurafenib, dabrafenib, cobimetinib, trametinib, YERVOY, OPDIVO o cualquier combinación de estos agentes farmacéuticos.

En una modalidad, la enfermedad a tratar se define por anomalías del desarrollo causadas por la disregulación

de la cascada de señalización RAS-ERK (RASopatías: por ejemplo, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, síndrome LEOPARD, síndrome cardiofaciocutáneo y miocardiopatía hipertrófica).

En una modalidad, la enfermedad a tratar se define como una enfermedad inflamatoria o un trastorno del sistema inmunológico. Ejemplos de tales enfermedades inflamatorias o trastornos del sistema inmunológico incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, asma, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

En una modalidad, los compuestos definidos en el presente documento son inhibidores de la señalización de RAS-ERK y de la proliferación celular en células tumorales que portan al menos un genotipo RAS o RAF mutado, sin o sustancialmente sin inducir la trayectoria paradójica.

El término “paciente o sujeto” como se usa en este documento se refiere a un animal tal como un mamífero. Por lo tanto, un sujeto puede referirse, por ejemplo, a ratones, ratas, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayos, primates, incluidos humanos y similares. Preferiblemente el sujeto es un ser humano.

Por lo tanto, la presente descripción se refiere

además a un método para tratar a un sujeto, tal como un sujeto humano, que sufre de una enfermedad o trastorno proliferativo, por ejemplo, un cáncer impulsado por RAS mutado y/o mutado por RAF. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en el presente documento, a un sujeto que necesita tal tratamiento.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno (como se describe en el presente documento) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto identificado que lo necesita, un compuesto de la presente descripción. La identificación de aquellos pacientes que necesitan tratamiento para los trastornos descritos anteriormente está dentro de la capacidad y el conocimiento de un experto en la técnica. Ciertos de los métodos para identificar pacientes que tienen riesgo de desarrollar los trastornos anteriores que pueden tratarse mediante el método en cuestión se aprecian en las técnicas médicas, tales como los antecedentes familiares y la presencia de factores de riesgo asociados con el desarrollo de tal estado de la enfermedad en el paciente en cuestión. Un médico experto en la técnica puede identificar fácilmente tales pacientes candidatos mediante el uso de, por ejemplo, pruebas clínicas, examen físico, antecedentes médicos/familiares y determinación

genética.

Un método para evaluar la eficacia de un tratamiento en un sujeto incluye determinar los síntomas previos al tratamiento de un trastorno mediante métodos bien conocidos en la técnica y luego administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción. Después de un periodo de tiempo apropiado después de la administración del compuesto (por ejemplo, 1 semana, 2 semanas, un mes, seis meses), se determinan nuevamente los síntomas del trastorno. La modulación (por ejemplo, disminución) de los síntomas y/o de un biomarcador (por ejemplo, pERK o pMEK) del trastorno indica la eficacia del tratamiento. Los síntomas y/o biomarcadores del trastorno pueden determinarse periódicamente durante a través del tratamiento. Por ejemplo, los síntomas y/o el biomarcador del trastorno pueden comprobarse cada pocos días, semanas o meses para evaluar la eficacia adicional del tratamiento. Una disminución de los síntomas y/o del biomarcador del trastorno indica que el tratamiento es efectivo.

En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en el presente documento se puede administrar a un paciente solo o en una composición, mezclada con un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión “portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable” y expresiones equivalentes, se refieren a un portador, adyuvante, o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas en suero, tales como albúmina en suero humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante pulverización para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal o mediante un depósito implantado. El término “parenteral” como se usa en el presente documento incluye

técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Otros modos de administración también incluyen la administración intradérmica o transdérmica.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificante tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencilico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificante y de suspensión, tensioactivos, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Se pueden formular preparaciones inyectables, por

ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles de conformidad con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, USP y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles tales como solvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos como el ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto proporcionado, a menudo es deseable retardar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular.

Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices de microencápsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto.

Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente descripción con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para

supositorios que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se derriten en el recto y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte y farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenadores o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona (PVP), sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como, por ejemplo, glicerol, d) agentes desintegrantes tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de tapioca o papa, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y

píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear, tales como rellenadores en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el(los) ingrediente(s) activo(s) únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

La composición también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de

tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para tabletas y otros coadyuvantes para tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden contener agentes amortiguadores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el(los) ingrediente(s) activo(s) únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente descripción incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con

un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservador o amortiguador necesario como sea necesario. También se contemplan dentro del alcance de la presente descripción formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos. Además, la descripción contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana controladora de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas en el presente documento también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de conformidad con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables

proporcionadas en el presente documento pueden formularse para administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se administran sin alimentos. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se administran con alimentos.

La cantidad de compuesto que se puede combinar con materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo del paciente a tratar y del modo particular de administración. Las composiciones proporcionadas pueden formularse de manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0.01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe entenderse que una dosis y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluidos la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de medicamentos, el criterio del médico tratante y la gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno proliferativo. La cantidad de un compuesto proporcionado en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Los compuestos o composiciones descritos en el presente documento se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de los síntomas como se contempla en el presente documento. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos proporcionados se formulan preferiblemente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La expresión “forma de dosificación unitaria”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente descripción lo decidirá el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucalmente, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas modalidades, los compuestos

proporcionados se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, uno o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente descripción lo decidirá el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. La dosis inhibidora diaria total del compuesto de la presente descripción administrada a un sujeto en dosis únicas o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, desde 0.01 hasta 50 mg/kg de peso corporal o, más habitualmente, desde 0.1 hasta 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para completar la dosis diaria. En una modalidad, los regímenes de tratamiento de conformidad con la presente descripción comprenden la administración a un paciente que necesita tal tratamiento desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg del compuesto(s) de la presente descripción por día en dosis únicas o múltiples.

Dependiendo de la enfermedad o trastorno a tratar, también pueden estar presentes agentes terapéuticos adicionales en las composiciones de esta descripción o

administrarse por separado como parte de un régimen de dosificación, por ejemplo, un agente quimioterapéutico adicional. Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adicionales que podrían usarse en combinación con los presentes compuestos incluyen compuestos antiproliferativos tales como inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; antiandrógenos; agonistas de gonadorelina; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; agentes activos de microtúbulos; agentes alquilantes; retinoides, carotenoides, tocoferol; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; antimetabolitos; compuestos de platino; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bifosfonatos; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos usados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; inhibidores de la proteína del huso de cinesina; inhibidores de Hsp90; inhibidores de mTOR; inhibidores de PI3K; inhibidores de Flt-3; inhibidores de CDK4/6; inhibidores de HER2 (Herceptina, Trastuzumab); Inhibidores de EGFR (Iressa, Tarceva, Nerlynx, Tykerb, Erbitux); inhibidores de RAS; inhibidores de MEK (Trametinib, Binimetinib, Cobimetinib); inhibidores de ERK (Ulixertinib); anticuerpos anti-PD-1 (Opdivo, Keytruda); anticuerpos anti-CTLA4 (Yervoy); antibióticos antitumorales; nitrosoureas; compuestos que se

dirigen a/disminuyen la actividad de la proteína o lípido cinasa, compuestos que se dirigen/disminuyen la actividad de la proteína o lípido fosfatasa, o cualquier compuesto anti-angiogénico adicional.

El tratamiento también puede complementarse con otros tratamientos o intervenciones tales como cirugía, radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos), un modificador de la respuesta biológica (por ejemplo, un interferón, una interleucina, factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) y agentes usados para atenuar un efecto adverso.

La mención de una modalidad para una variable de este documento incluye tal modalidad como cualquier modalidad única o en combinación con cualquiera de otras modalidades o porciones de la misma. La mención de una modalidad de este documento incluye tal modalidad como cualquier modalidad única o en combinación con cualquiera de otras modalidades o porciones de la misma.

EJEMPLOS

Lista de Abreviaturas:

Ac: acetilo

AcOEt o EtOAc: acetato de etilo

AcOH: ácido acético

Ar: arilo

ATCC: Colección de Cultivo Tipo Americano

ATP: adenosina trifosfato

BINOL: [1,1'-binaftalen]-2,2'-diol

Boc: terc-butiloxicarbonilo

BOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio

br: amplio

BSA: albúmina de suero bovino

CCL: líneas de células cancerosas

$CDCl_3$: cloroformo deuterado

DCE: 1,2-dicloroetano

DCM: diclorometano

DIEA (o DIPEA): N,N-diisopropiletilamina (base Huenig)

DME: 1,2-dimetoxietano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfoxido

DMSO-d_6: dimetilsulfóxido deuterado

DTT: ditiotreitol

EA: acetato de etilo

EC_{50}: concentración efectiva media-máxima

ECL: quimioluminiscencia mejorada

EDTA: ácido etilendiamina tetraacético

Et_2O: éter dietílico

EtOH: etanol

Eu: Europio

FBS: suero bovino fetal

GST: glutationa S-transferasa

HATU: hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*',-tetrametiluronio

HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico

Het: heterociclo

Hex: hexanos

HRMS: espectrometría de masas de alta resolución

HPLC: cromatografía líquida de alto desempeño

HRP: peroxidasa de rábano picante

IC_{50}: concentración inhibidora media-máxima

IPA: isopropanol

iPrOH: isopropanol

LCMS: espectrometría de masas por cromatografía líquida

MeCN: acetonitrilo

MS: espectrometría de masas

NMP: N-metilpirrolidona

RMN: resonancia magnética nuclear

ON: durante la noche

PBS: salina amortiguada de fosfato

pERK: cinasa regulada por señal extracelular

fosforilada

PMB: para-metoxibencilo

PMSF: fluoruro de fenilmetilsulfonilo

Rf: factor de retención

RPMI-1640: Medio del Roswell Park Memorial Institute

TA: temperatura ambiente

SDS: dodecilsulfato de sodio

SDS-PAGE: electrofóresis en gel de dodecil-sulfato-poliacrilamida

SEM: trimetilsililetoximetilo

SNAr: Sustitución aromática nucleofílica

TBST: Salina amortiguada con Tris con 0.2% de Tween-20

TBTU: tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio

TEV: proteasa del virus del grabado del tobacco

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía de capa delgada de gel de sílice

Ts: para-Toluensulfonato

Y_{MIN}: punto de datos mínimos de una curva de actividad de dosificación.

Los siguientes ejemplos no limitantes son modalidades ilustrativas y no deben interpretarse como

una limitación adicional del alcance de la presente invención. Estos ejemplos se entenderán mejor con referencia a las figuras acompañantes.

Los ejemplos establecidos a continuación proporcionan síntesis y resultados experimentales obtenidos para ciertos compuestos ejemplares. Como bien sabe un experto en la técnica, las reacciones se realizan en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón) cuando es necesario para proteger los componentes de la reacción del aire y la humedad. Las temperaturas se dan en grados Celsius (°C). Los porcentajes y proporciones de la solución expresan una relación volumen a volumen, a menos que se indique lo contrario. Los reactivos usados en los ejemplos siguientes pueden obtenerse como se describe en el presente documento o, si no se describen en el presente documento, están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles mediante métodos conocidos en la técnica. La cromatografía ultrarrápida se lleva a cabo sobre sílice (SiO_2) usando un instrumento Teledyne Isco Rf Combiflash a 254 nm usando sílice comercial de fase normal. Los análisis de espectros de masas se registran mediante espectrometría de masas por electropulverización. Las RMN se registran en un instrumento Varian de 400 MHz.

La HPLC preparativa se realizó usando un instrumento Agilent usando una columna Phenomenex-Kinetex C18 (21 x 100 mm, 5 µm) a una velocidad de flujo de 20 ml/min (TA) y detección UV a 220 y 254 nm. La fase móvil consiste de Solvente A (5% de MeOH, 95% de agua + 0.1% de ácido fórmico) y Solvente B (95% de MeOH, 5% de agua + 0.1% de ácido fórmico) a menos que se indique lo contrario. Como se especifica en el texto, ocasionalmente se usaron como aditivos 0.05% de TFA o 0.1% de AcOH u otros aditivos en lugar de 0.1% de ácido fórmico en ambos solventes. También se usó MeCN en lugar de MeOH en ambas fases móviles para separaciones más difíciles, como se especifica en el texto. Las condiciones de gradiente específicas se proporcionan en los ejemplos, pero lo siguiente es representativo: T(0) → T(3 min) isocrático usando entre 10 y 50% de solvente B dependiendo de la polaridad del compuesto, seguido de un gradiente de 12 minutos hasta 100% de solvente B. Últimos 5 minutos 100% solvente B.

Los análisis de LCMS se realizaron en un instrumento Agilent. La cromatografía líquida se realizó en una columna Phenomenex Kinetex C18 (2.6 µm; 100 Å; 3 X 30 mm) a una velocidad de flujo de 1.5 ml/min (TA) con detección UV a 220 y 254 nm. La fase móvil consiste de solvente A (95% de H_2O/5% de

MeOH/0.1% de AcOH) y solvente B (95% de MeOH/5% de H_2O/0.1% de AcOH) usando el siguiente gradiente: T(0) 100% A → T(0.5 min) 100% B → isocrático 100% B a T(2 min). La detección de MS se realizó en paralelo usando la detección APCI en modos positivo y negativo.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, concentraciones, propiedades, estabilidades, etc. usados en la descripción y las reivindicaciones deben entenderse modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Como mínimo, cada parámetro numérico debería interpretarse en vista del número de dígitos significativos reportados y aplicando técnicas ordinarias de redondeo. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la presente descripción y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades que se buscan obtener. Sin perjuicio de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de las modalidades son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se informan con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores

resultantes de variaciones en experimentos, mediciones de prueba, análisis estadísticos y similares.

Síntesis, actividad biológica y caracterización de ejemplos:

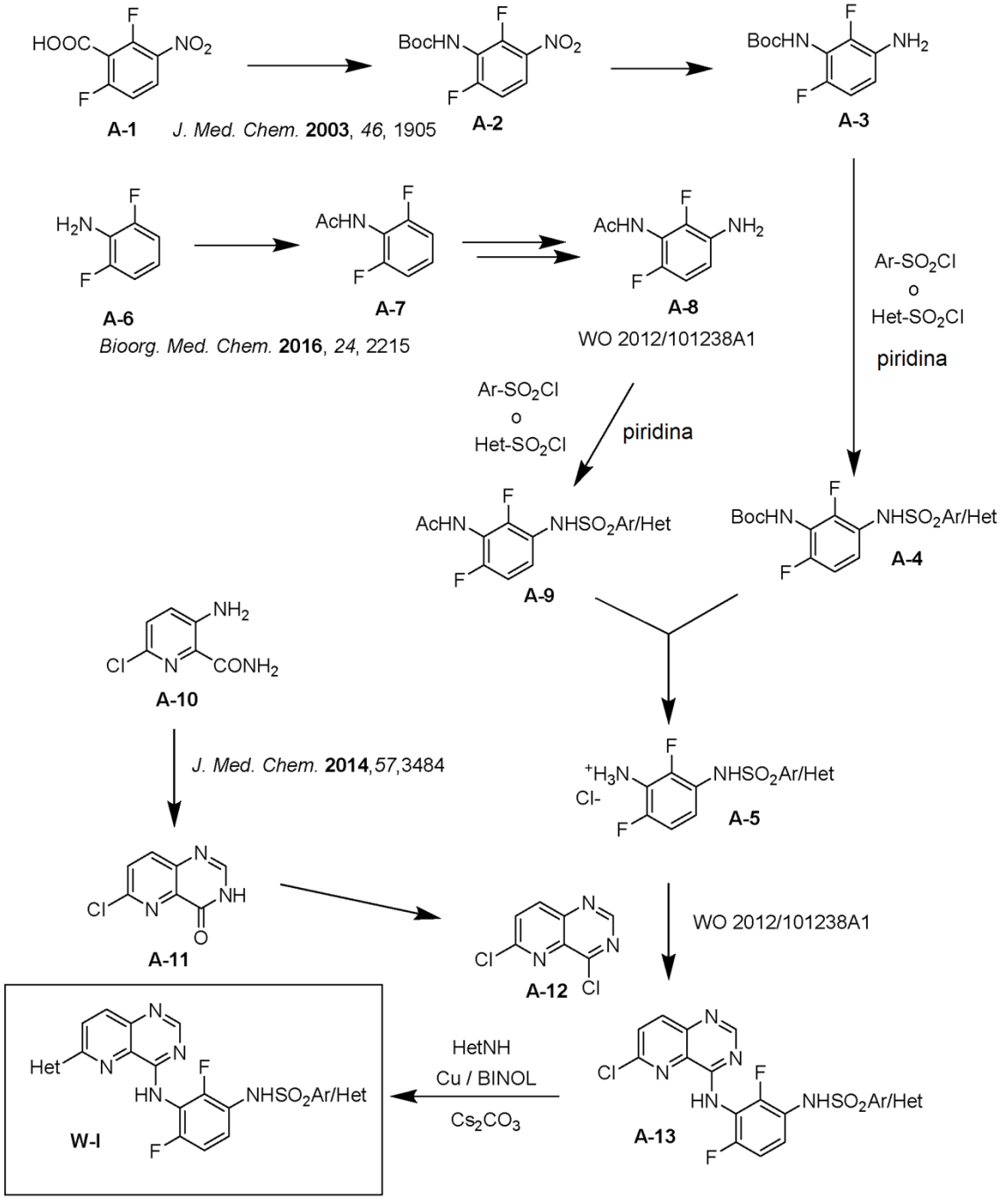
Todos los compuestos definidos en el presente documento se prepararon según los métodos indicados en las Tablas 3 a 5. Se proporcionan datos de caracterización mediante espectrometría de masas y RMN para cada uno de los Ejemplos. Los compuestos se prueban en los ensayos descritos en la sección Experimental biológica. La convención usada para informar datos biológicos se proporciona como nota a pie de página en las Tablas respectivas.

Método Sintético A:

Ácido 2,6-difluoro-3-nitrobenzoico **A-1** comercialmente disponible (Método Sintético A) se puede convertir a carbamato **A-2** mediante una reacción Curtis siguiendo el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1905. La hidrogenación catalítica de nitroareno **A-2** usando gas de hidrógeno y un catalizador tal como metal de paladio en carbono o hidróxido de paladio en carbono (catalizador Pearlman) proporciona la anilina **A-3**. La reacción de anilina **A-3** con agentes de sulfonilación tales como cloruros de sulfonilo en la presencia de una base orgánica tal como piridina que se

puede usar como solvente, con o sin un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina, y en la presencia o no de un solvente adicional tal como diclorometano o tetrahidrofurano proporciona el intermediario de sulfonamida **A-4** que puede ser desprotegido a sales de anilina tales como **A-5** usando ácido fuerte (por ejemplo, soluciones de ácido clorhídrico anhidro en dioxano). Alternativamente, 2,6-difluoroanilina **A-6** se puede convertir a su acetanilida **A-7** usando un agente de acetilación tal como anhídrido acético y convertido a dianilina mono-protegida **A-8** como se describe en el documento WO 2012/101238A1. La sulfonilación a sulfonamida **A-9** se logra bajo condiciones similares usadas para la conversión de carbamato **A-3** a sulfonamida **A-4** usando un reactivo de sulfonilación en la presencia de una base orgánica tal como piridina, con o sin un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina y solventes tales como diclorometano o tetrahidrofurano. El tratamiento de acetanilida **A-9** con ácido clorhídrico acuoso en la presencia de un co-solvente tal como un alcohol proporciona la sal de anilina **A-5**.

MÉTODO SINTÉTICO A



3-amino-6-cloro-2-piridinacarboxamida **A-10** comercialmente disponible se puede transformar en piridopirimidinona **A-11** adaptando un procedimiento descrito

en *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3484 y convertido a derivado de dicloro **A-12** usando agentes de cloración tales como cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo en la presencia de una cantidad catalítica de DMF siguiendo un procedimiento también descrito en *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3484.

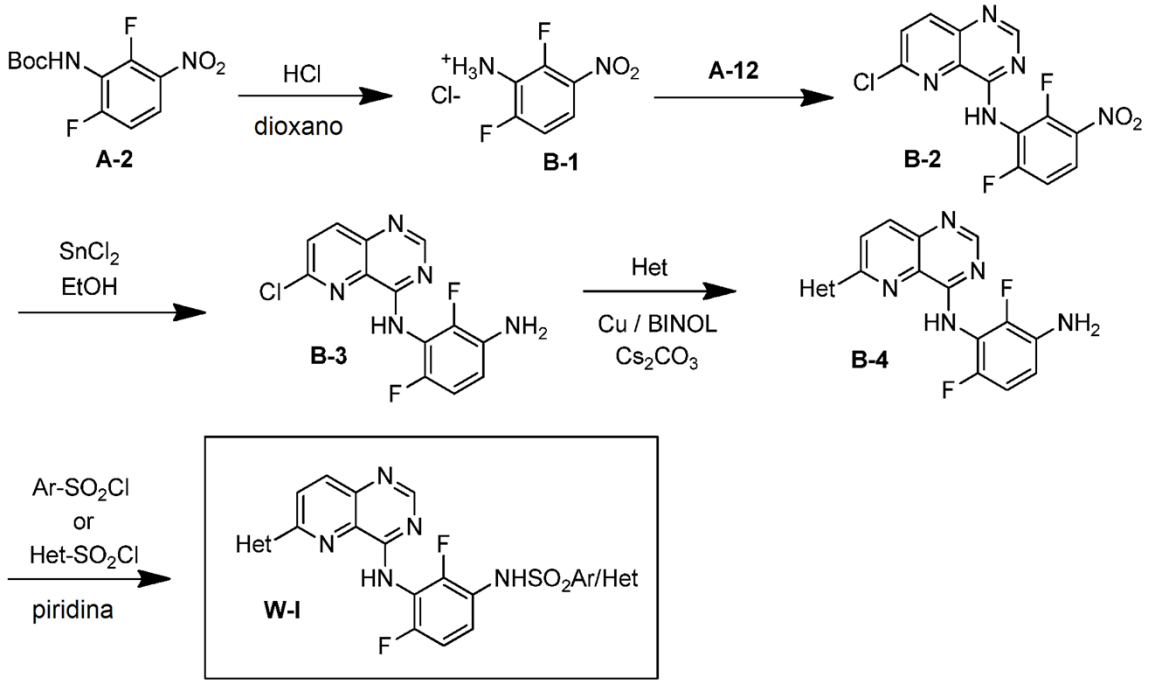
Siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el documento WO 2012/101238A1, el intermediario **A-13** se puede obtener mediante calentamiento de dicloropiridina **A-12** con sales de anilina **A-5** en un ácido orgánico tal como ácido acético. Los inhibidores finales de la estructura general **W-I** que contienen un heterociclo N-ligado entonces se obtienen mediante calentamiento del intermediario de cloropiridina **A-13** con heterociclos que contienen un grupo NH libre tal como imidazoles, triazoles, pirazoles, bencimidazoles, benzotriazoles, indoles, indazoles y similares, en la presencia de una cantidad catalítica de polvo de cobre, un ligando (por ejemplo, BINOL) y una base inorgánica tal como carbonato de cesio, en solventes tales como DMSO o N-metilpirrolidona (NMP). En algunos casos, la presencia de polvo de cobre y el ligando no es necesaria y el acoplamiento se realiza mediante calentamiento a temperaturas que varían desde 80 °C hasta 140 °C bajo condiciones SNAr típicas en la presencia de bases y solventes idénticos a aquellos descritos anteriormente.

Método Sintético B:

Un método alternativo para construir inhibidores de la estructura general **W-I** se proporciona por el Método B. Usando el mismo intermediario **A-2** descrito en el Método A como un material de partida, la sal de 3-nitroanilina **B-1** se puede obtener mediante escisión del grupo protector carbamato bajo condiciones acídicas (por ejemplo, usando soluciones de cloruro de hidrógeno anhidro en dioxano o ácido trifluoroacético). Usando condiciones similares como se describe en el documento WO 2012/101238A1, la sal de anilina **B-1** reacciona con dicloro-piridopirimidina **A-12** para proporcionar el intermediario **B-2**. La reducción del grupo nitro a la anilina correspondiente **B-3** se realiza usando sales de metal tales como un cloruro de estaño (II) en solventes alcohólicos. Calentar intermediarios de cloropiridina **B-3** con heterociclos que contienen un grupo NH libre tal como imidazoles, triazoles, pirazoles, bencimidazoles, benzotriazoles, indoles, indazoles y similares, en la presencia de una cantidad catalítica de polvo de cobre, un ligando (por ejemplo, BINOL) y una base inorgánica tal como carbonato de cesio, en solventes tales como DMSO o N-metilpirrolidona entonces proporciona anilinas **B-4** que contienen un heterociclo N-ligado en el anillo de piridina. Finalmente, las anilinas **B-4** se pueden convertir a inhibidores de fórmula general **W-I** que contienen un

heterociclo N-ligado usando agentes de sulfonilación tales como cloruros de sulfonilo en la presencia de una base orgánica tal como piridina, con o sin un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina y solventes tales como diclorometano o tetrahidrofurano.

MÉTODO SINTÉTICO B

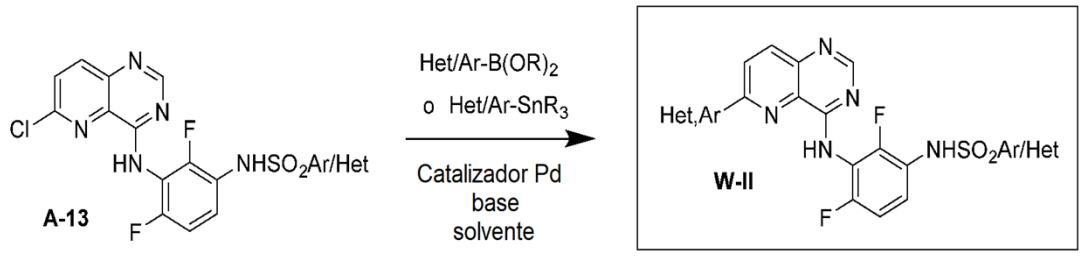


Método Sintético C:

Inhibidores de tipo W-II que contienen un arilo o heterociclo C-ligado en la posición 2 del anillo piridina se pueden obtener mediante acoplamiento cruzado catalizado por metal de cloropiridina **A-13** con ácidos arilo o heteroarilo borónicos y derivados que incluyen ésteres de boronato siguiendo los protocolos Suzuki-Miyaura típicos. Las bases acuosas inorgánicas tales como carbonato de sodio o potasio

o fosfato de potasio se pueden usar como bases, en solventes tales como 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano (DME) a temperaturas en el intervalo de 70 – 110 °C bajo condiciones térmicas ordinarias o bajo irradiación de microondas. Alternativamente, las especies de organoestaño se pueden usar bajo condiciones similares siguiendo los protocolos de acoplamiento de Stille típicos en la presencia de una base orgánica tal como trietilamina.

MÉTODO SINTÉTICO C

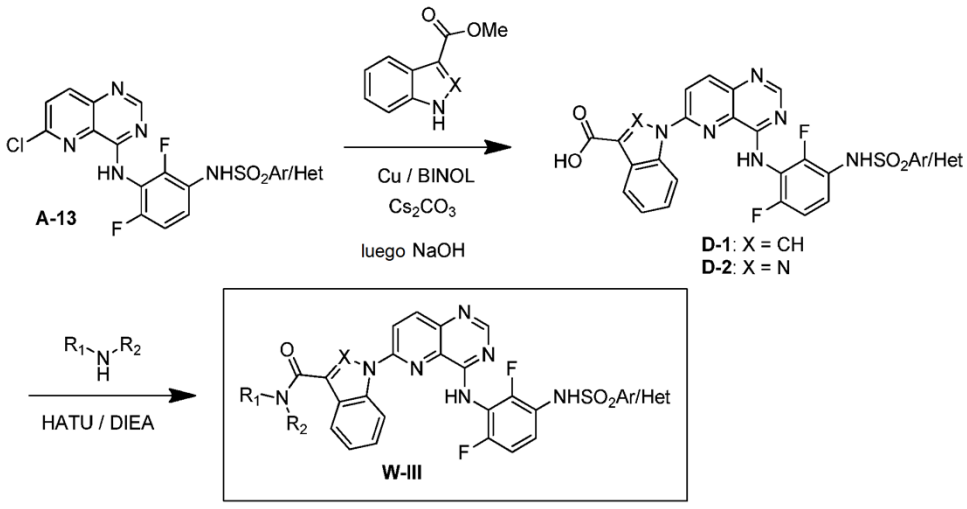


Método Sintético D:

Usando el protocolo descrito en el Método Sintético A, la cloropiridina A-13 se acopló a los ésteres de metilo de 3-indol o ácido 3-indazolcarboxílico para proporcionar los intermediarios D-1 o D-2 respectivamente, después de la saponificación usando una solución acuosa de un hidróxido inorgánico tal como hidróxido de sodio, potasio o litio. Los ácidos carboxílicos D-1 y D-2 entonces se hicieron reaccionar con aminas primarias y secundarias usando protocolos típicos para la construcción de enlaces amida (por ejemplo, BOP, HATU o TBTU y similares en la presencia

de una base orgánica tal como DIEA o trietilamina en solventes tales como NMP, DMF, THF o DMSO a temperatura ambiente). En casos donde las funcionalidades de los reactivos de amina son reactivas bajo condiciones de formación de enlace amida (por ejemplo, una función de amina adicional), tal sustituyente reactivo puede ser protegido (por ejemplo, como un terc-butilcarbamato) y el grupo protector eliminado como un último paso para revelar el inhibidor deseado de fórmula W-III.

MÉTODO SINTÉTICO D

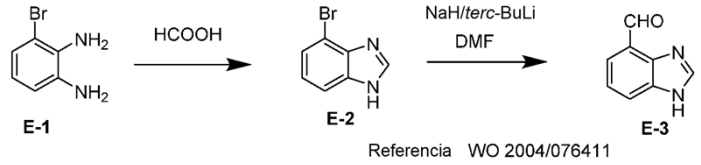


Método Sintético E:

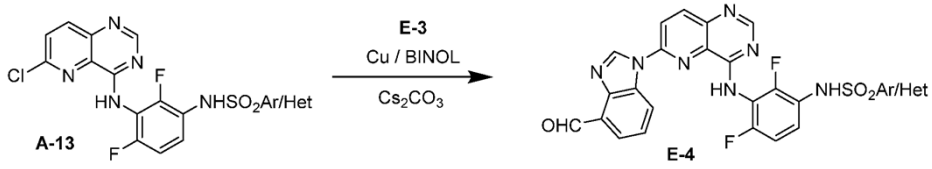
El bromobencimidazol **E-2** se puede obtener haciendo reaccionar 3-bromo-1,2-fenilendiamina **E-1** con ácido fórmico y formilado usando bases fuertes tales como una combinación de un hidruro inorgánico y un alquil litio (por ejemplo, terc-butil litio) y un agente de formulación tal como DMF en solventes apróticos tales como THF a bajas temperaturas como

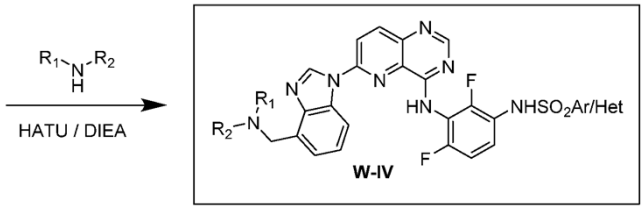
se describe en el documento WO 2004/076411 para proporcionar el formilbencimidazol **E-3**. El acoplamiento de bencimidazol **E-3** con cloropiridina **A-13** se pueden realizar bajo el protocolo general del Método A para proporcionar el intermediario de aldehído **E-4**. La reacción de **E-4** con aminas bajo condiciones de aminación reductiva estándares (por ejemplo, usando agentes reductores tales como borohidruros inorgánicos o cianoborohidruros en la presencia de ácidos orgánicos débiles tales como AcOH) proporciona inhibidores de fórmula general **W-IV** como se muestra en el Método Sintético General **E**.

MÉTODO SINTÉTICO E



Referencia WO 2004/076411



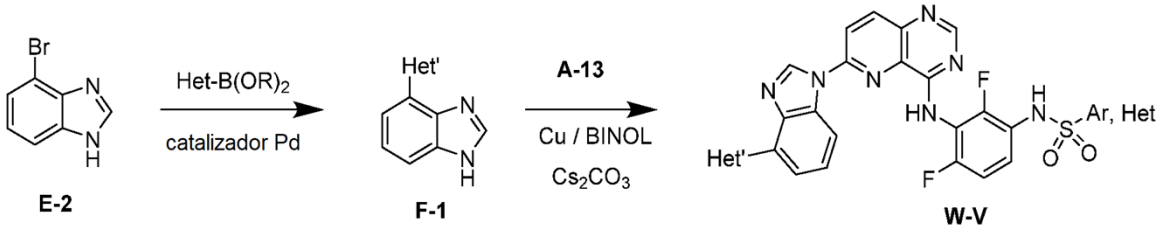


Método Sintético F:

El bromobencimidazol **E-2** es comercialmente disponible o se puede preparar como se describe bajo el

Método General **E** (Paso 1). El acoplamiento cruzado a ácidos heteroaril borónicos o ésteres de boronato se puede realizar bajo condiciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura catalizado por paladio en la presencia de una base tal como carbonato de sodio o potasio en un solvente tal como dioxano o dimetoxietano y agua, para proporcionar el intermediario **F-1**. El acoplamiento del derivado de bencimidazol sustituido **F- 1** con cloropiridina **A-13** entonces puede realizarse bajo el protocolo general del Método A para proporcionar inhibidores de la estructura general **W-V**.

MÉTODO SINTÉTICO F



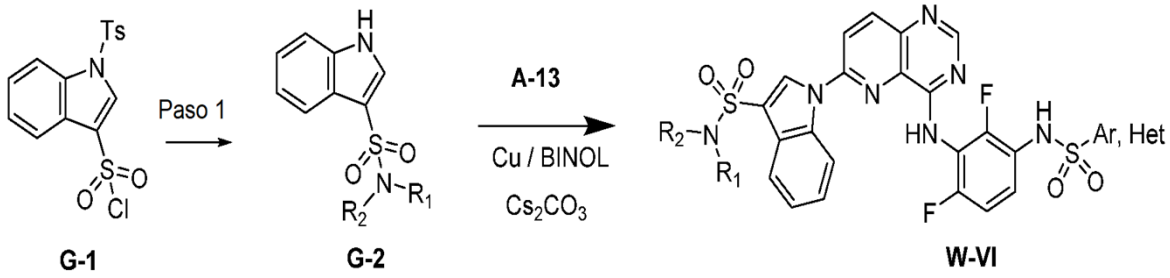
E-2 **F-1** **W-V**

Método Sintético G:

El cloruro de indol-3-sulfonilo protegido con N-tosilo **G-1** (preparado por el procedimiento descrito en *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2009,** *57*, 591) se hizo reaccionar con aminas primarias o secundarias en un solvente tal como THF y en la presencia de una base terciaria tal como DIEA o trietilamina para proporcionar el intermediario de sulfonamidas **G-2** después de la eliminación del grupo protector de tosilo después del tratamiento con una base inorgánica acuosa tal como KOH. Los inhibidores finales de

la estructura general **W-VI** entonces se obtienen mediante calentamiento de sulfonamidas **G-2** con intermedarios de cloropiridina **A-13** bajo las condiciones usuales como se describe previamente.

MÉTODO SINTÉTICO G

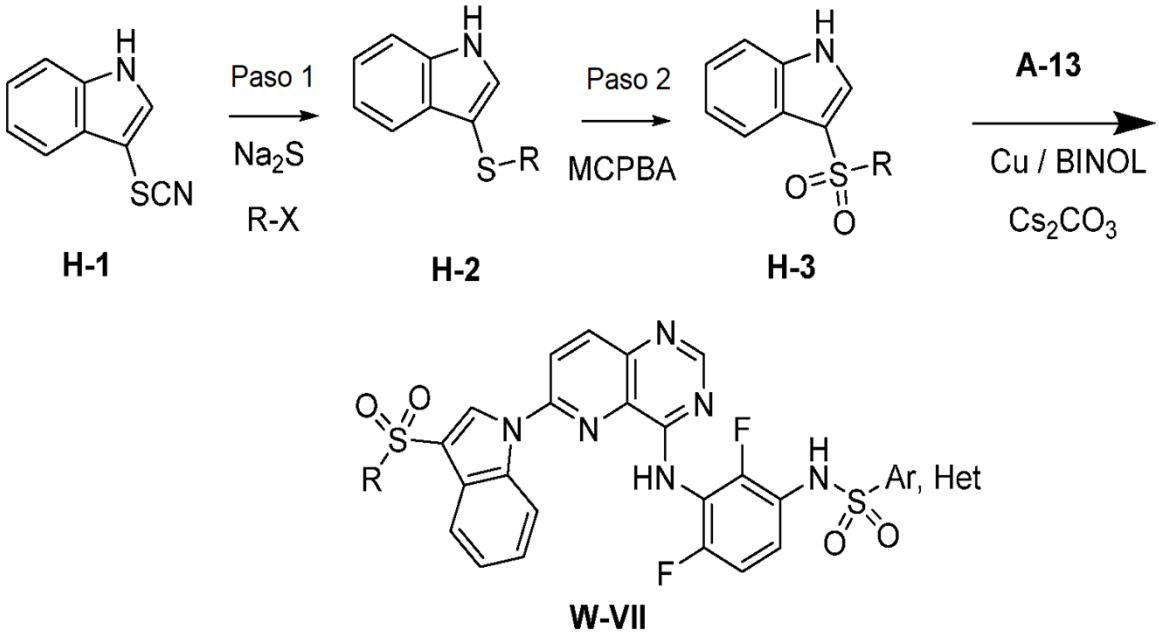


G-1 **G-2** **W-VI**

Método Sintético H:

Se redujo 3-Indoltiocianato **H-1** (preparado siguiendo el procedimiento descrito en *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2014**, *189*, 1378) a la sal de sulfuro correspondiente usando un agente reductor tal como nonahidrato de sulfuro de sodio y se alquiló directamente sin aislamiento con un haluro de alquilo para proporcionar el intermediario de sulfuro **H-2.** El intermediario de sulfuro **H-2** entonces es convertidos a intermediarios de sulfona **H-3** usando un agente oxidante tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico. Los inhibidores finales de la estructura general **W-VII** se obtienen entoncces mediante calentamiento de indolsulfonas **H-3** con el intermediario de cloropiridina **A-13** bajo condiciones usuales como se escribe previamente.

MÉTODO SINTÉTICO H

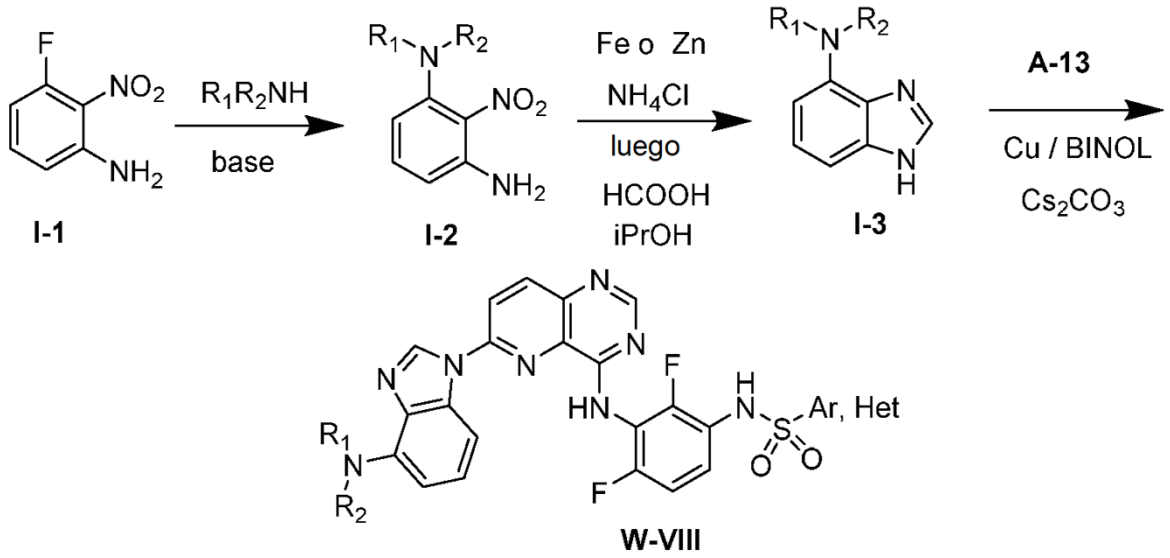


Método Sintético I:

Una solución roja brillante de 3-fluoro-2-nitroanilina **I-1** comercialmente disponible reacciona con aminas primarias o secundarias en solventes tales como MeCN, DMSO o NMP y en la presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio o una base orgánica tal como DIEA para proporcionar el intermediario **I-2** después del calentamiento a temperatura que varía desde 40 °C hasta 120 °C bajo condiciones térmicas o de microondas. La reducción del grupo nitro del Intermediario **I-2** se puede lograr usando metales tales como Fe o Zn en la presencia de cloruro de amonio a temperaturas que varían desde 40 °C hasta 80°C en un solvente alcohólico tal como isopropanol. Intermediarios de 1,2-fenilendiamina (véase **J-1**) entonces son convertidos

directamente a los intermediarios de bencimidazol **I-3** deseados después del calentamiento con ácido fórmico a temperaturas que varían desde 40 °C hasta 80°C. Los inhibidores finales de la estructura general **W-VIII** se obtienen entonces mediante calentamiento de bencimidazoles **I-3** con intermediarios de cloropiridina **A-13** bajo condiciones usuales como se escribe previamente.

MÉTODO SINTÉTICO I

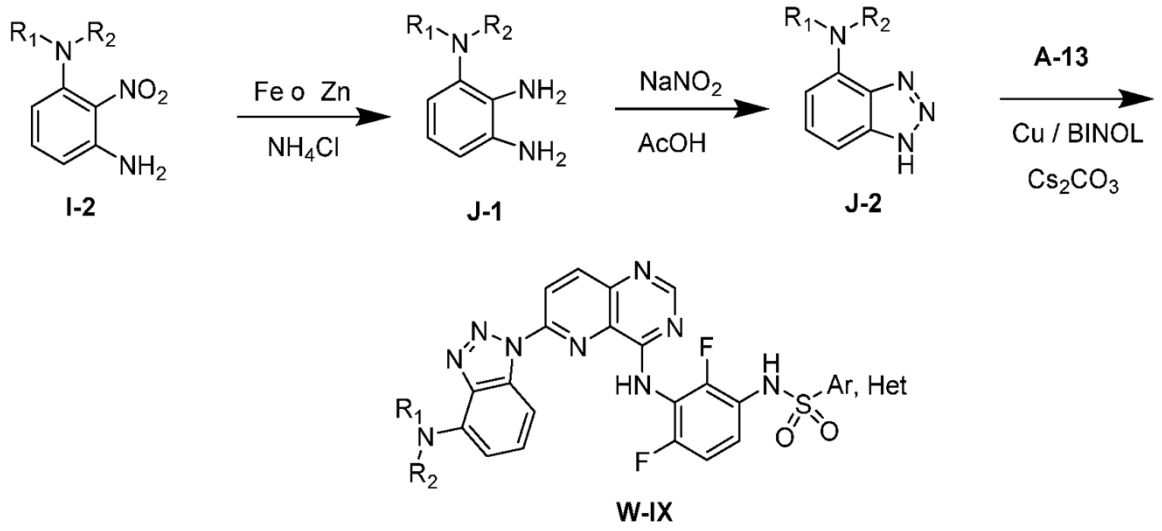


Método Sintético J:

Las nitroanilinas **I-2** obtenidas como se describe bajo el Método Sintético **I** se redujeron a 1,2-fenilendiaminas **J-1** usando metales tales como Fe o Zn en la presencia de cloruro de amonio a temperatura que varía desde 40 °C hasta 80°C en un solvente alcohólico tal como isopropanol. Los intermediarios de 1,2-fenilendiamina (véase **J-1**) entonces son convertidos a los intermediarios de

benzotriazol **J-2** deseados después del tratamiento con un nitrito inorgánico tal como nitrito de sodio bajo condiciones acídicas (por ejemplo AcOH). Los inhibidores finales de la estructura general **W-IX** entonces se obtienen mediante calentamiento de los intermediarios **I-3** con los intermediarios de cloropiridina **A-13** bajo condiciones usuales como se escribe previamente.

MÉTODO SINTÉTICO J



Los procedimientos para preparar inhibidores que no solamente caen parcialmente bajo los procedimientos sintéticos generales se describen específicamente en los siguientes.

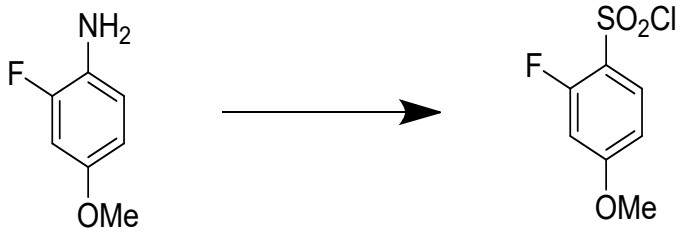
Cloruros de Sulfonilo:

Los siguientes cloruros de sulfonilo se obtuvieron a partir de fuentes comerciales y se usaron como se recibieron: cloruro de 4-metoxibencensulfonilo,

cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo, cloruro de 2,4-dimetilbencensulfonilo, cloruro de 2-clorobencensulfonilo, cloruro de 2-metilbencensulfonilo, cloruro de 4-etilbencensulfonilo, cloruro de 2-cianobencensulfonilo, cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo, cloruro de 2-trifluorometilbencensulfonilo, cloruro de 3-clorobencensulfonilo, cloruro de 3-metilbencensulfonilo, cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo, cloruro de 3-cloro-2-metilbencensulfonilo, cloruro de 2-bromobencensulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-fluorobencensulfonilo, cloruro de 2-cloro-6-fluorobencensulfonilo, cloruro de 2,5-diclorobencensulfonilo, cloruro de 2,5-dimetilbencensulfonilo, cloruro de 2-cloro-6-metilbencensulfonilo, cloruro de 3-fluoro-2-metilbencensulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-metilbencensulfonilo, cloruro de 1,3-benzodioxol-5-sulfonilo, cloruro de 2-cloro-4-(trifluorometil)-bencensulfonilo, cloruro de 2-metil-4-nitrobencensulfonilo, cloruro de 2-(difluorometil)bencensulfonilo.

Otros cloruros de sulfonilo se prepararon usando o adaptando los procedimientos de literatura como se describe a continuación.

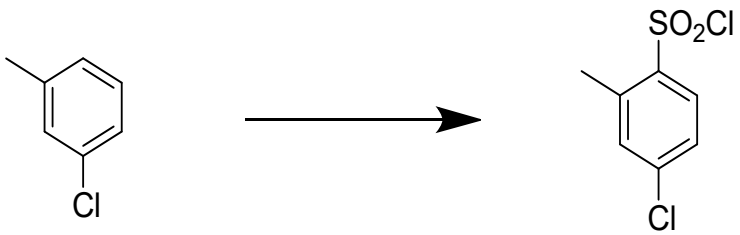
Cloruro de 2-Fluoro-4-metoxibencensulfonilo:



Siguiendo un procedimiento descrito en el documento EP2752410A1, 2-fluoro-4-mehoxianilina (1.00 g, 7.1 mmol) se disolvió en acetonitrilo (25 mL) y se agregó HCl conc. (10 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-sal. Una solución de $NaNO_2$ (0.59 g, 8.5 mmol) en agua (1 mL) se agregó entonces en porciones y la mezcla se agitó por 1.5h a 0 °C (solución marrón ligera con una pequeña cantidad de sólidos blancos en suspensión). A la mezcla resultante, se agregó AcOH (12 mL) y después de agitar por 10 minutos a 0 °C, se agregó $NaHSO_3$ (7.37g, 10 equiv., 71 mmol). Después de agitar por 5 min, se agregaron cloruro de Cu(II) (0.96 g, 1 equiv.) y CuCl (70 mg, 0.1 equiv.) y la suspensión verde se agitó en el baño de hielo, permitiendo a la temperatura elevarse a TA durante 1h después de lo cual se agitó por unas 18h adicionales a TA (TLC R_f: 0.45 en 2:1 hexano/EtOAc). La mezcla de reacción entonces se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (15 mL) usando 1:1 hex/EA como eluyente.

La eliminación de volátiles bajo presión reducida proporcionó 1.22 g de un aceite marrón ligero claro (la TLC muestra la presencia de impurezas no identificadas más polares después del desarrollo acuoso). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.88 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 - 6.93 (m, 2H), 3.93 (s, 3H). Homogeneidad ~70% por RMN ^{1}H.

Cloruro de 4-Cloro-2-metilbencensulfonilo:

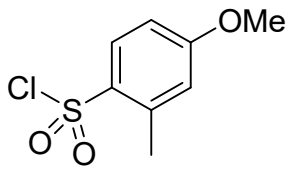


Preparado mediante clorosulfonilación de *meta*-clorotolueno siguiendo el procedimiento descrito en *Acta Crystallographica Section E* **2009**, *65* (4), o800. *meta*-Clorotolueno (1 mL) se disolvió en $CHCl_3$ (4 mL) y la solución se enfrió en un baño de hielo. El ácido clorosulfónico (2.5 mL) se añadió por goteo durante 15 min conforme el gas de HCl se desprendió lentamente. Después de la terminación, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA. La TLC no mostró más material de partida (Rf = 0.8 en 8:2 hex/EA) y un nuevo punto (Rf = 0.7 en 8:2 hex/EA) que forma un poco de estelas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (50 mL), se agregó DCM (15 mL) y la fase orgánica del producto se separó, se lavó con agua fría, se secó ($MgSO_4$) y se

concentró a un aceite incoloro (0.87 g) que se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).

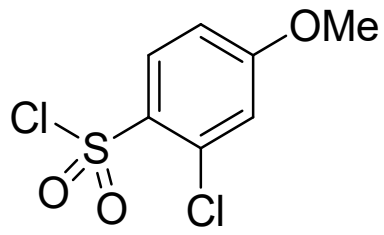
Los siguientes cloruros de sulfonilo se prepararon usando un procedimiento similar con algunas modificaciones como se describe a continuación:

Cloruro de 4-Metoxi-2-metilbencensulfonilo:



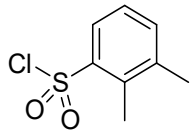
3-Metoxitolueno (6.00 g) se disolvió en $CHCl_3$ (30 mL) y la solución se enfrió a -35 °C (temperatura del baño). Se añadió ácido clorosulfónico (15 mL) por goteo durante 20 min (no es notable desprendimiento del gas de HCl/SO_2). La solución clara entonces se agitó por 15 min de -30 hasta -25 °C (no es notable el desprendimiento del gas). La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo (50 mL), se agregó DCM (50 mL) y la fase orgánica del producto ligeramente lechoso se separó, se lavó con agua fría, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a un aceite incoloro que se secó bajo vacío (8.28 g, 76% de rendimiento). La RMN mostró la presencia de un isómero único: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 - 6.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

Cloruro de 2-Cloro-4-metoxibencensulfonilo:



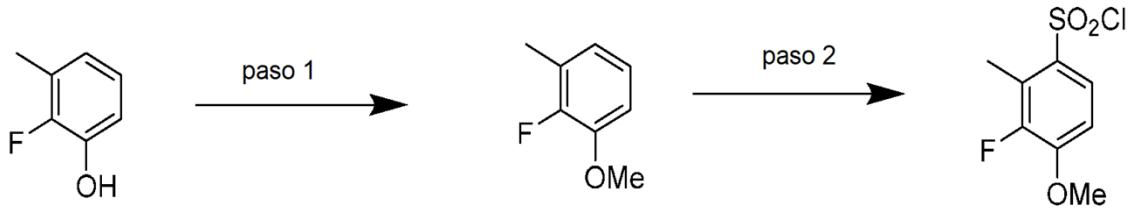
3-Cloroanisol (1.00 g) se disolvió en $CHCl_3$ (4 mL) y la solución se enfrió a aproximadamente -35 °C. Ácido clorosulfónico (2.5 mL) en $CHCl_3$ (2 mL) se añadió por goteo durante 15 min. Después de la terminación, hay solamente material de referencia por TLC (SM Rf = 0.8 en 8:2 hex/EA). Después del calentamiento fue notable la mezcla de reacción al desprendimiento del gas a TA y los productos isoméricos aparecen mediante TLC (Rf = 0.30 y 0.25 en 8:2 hex/EA). Después de la agitación a TA por 30 min, comenzó a formar un precipitado blanco. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (50 mL), se agregó DCM (15 mL) y la fase del producto orgánico se separó, se lavó con agua fría, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a un aceite incoloro que cristalizó como agujas blancas en reposo (0.89 g). La RMN ^1H mostró una mezcla de 2 isómeros en una relación 60:40 que se separaron mediante cromatografía instantánea en gel de sílice usando 8:2 hexano/EtOAc como eluyente. Isómero deseado (más polar): RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 - 7.19 (m, 2H), 4.08 (s, 3H).

Cloruro de 2,3-Dimetilbencensulfonilo:



Aislado como el isómero menor después de clorosulfonilación de *o*-xileno como se describe en el documento WO2003/055478. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

Cloruro de 3-Fluoro-2-metil-4-metoxibencensulfonilo:

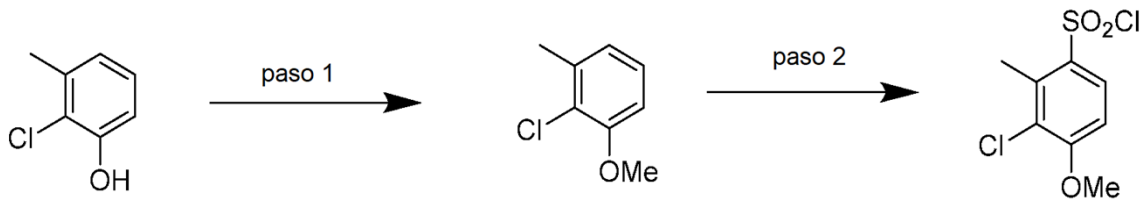


Paso 1: A una solución de 2-fluoro-3-metilfenol (4.32 mL, 39.7 mmol) en acetona (50 mL) se agregó carbonato de potasio (6.58 g, 47.6 mmol) seguido por yodometano (2.75 mL, 43.7 mmol). La mezcla de reacción entonces se sometió a reflujo durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción entonces se enfrió a TA, se filtró (2 x 10 mL de acetona para enjuagues) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se extrajo del agua (30 mL) y EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica entonces se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo

se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando 0 a 5% de EtOAc/hexanos para proporcionar 2-fluoro-3-metilanisol como un líquido incoloro claro (5.30 g, 95% de rendimiento): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 6.95 (td, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.71 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.28 (d, J = 2.3 Hz, 3H).

Paso 2: A una solución de 2-fluoro-3-metilanisol del paso 1 (1.00 g, 7.13 mmol) en DCM (5.6 mL) se agregó una solución de ácido clorosulfónico (1.13 mL, 16.5 mmol) en DCM (5.6 mL) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción marrón pálida que contiene una capa de líquido viscoso se agitó a TA por 10 min y después se apagó mediante vertido en una mezcla de agua (10 mL) y hielo (5 g). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el cloruro de sulfonilo deseado como un líquido incoloro (1.70 g, 100% de rendimiento). El material se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.87 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.66 (d, J = 2.8 Hz, 3H).

Cloruro de 3-Cloro-2-metil-4-metoxibencensulfonilo:

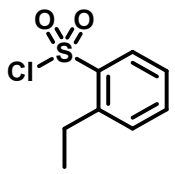


Siguiendo un procedimiento similar (Paso 1) como

para el cloruro de 3-fluoro-2-metil-4-metoxibencensulfonilo y partiendo de 2-cloro-3-metilfenol, se obtuvo 2-cloro-3-metilanisol en rendimiento cuantitativo como un líquido incoloro: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 – 6.83 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

El tratamiento con ácido clorosulfónico como se describe para cloruro de 3-fluoro-2-metil-4-metoxibencensulfonilo (Paso 2) proporcionó el cloruro de 3-cloro-2-metil-4-metoxibencensulfonilo deseado como un líquido incoloro en 96% de rendimiento: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

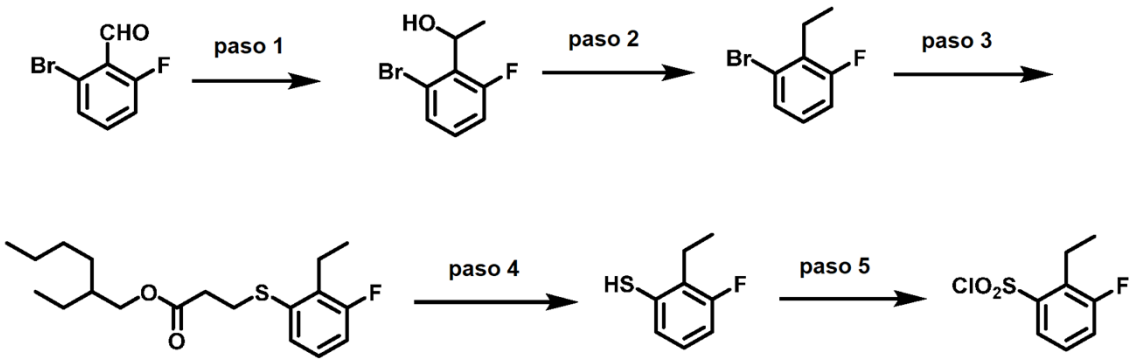
Cloruro de 2-Etilbencensulfonilo:



2-Etilbencentiol (1.46 mL, 10.3 mmol) y KCl (776 mg, 10.3 mmol) se disolvieron en agua (38 mL) y se agregó oxone® (15.8 g, 25.8 mmol) en porciones pequeñas. Después de agitar por 1h a TA, la reacción se consideró completa mediante análisis de LCMS y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4 x 5 mL). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido cristalino blanco (1.43 g, 68% de rendimiento) que se usó

como tal: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8.07 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.5 Hz), 1.36 (t, *J* = 7.5 Hz).

Cloruro de 3-Fluoro-2-etilbencensulfonilo:



Paso 1: 2-Bromo-6-fluorobenzaldehído (6.00 g, 29.5 mmol) se disolvió en THF seco (60 mL) y la solución se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de argón. Bromuro de metilmagnesio (3.0 M solución en éter dietílico, 13.4 mL, 40.3 mmol) se agregó por goteo y la mezcla se agitó a -78°C por 30 min. La reacción después se apagó con 10% de ácido clorhídrico (50 mL) y el producto se extrajo en éter (2 x 50 mL). El extracto se secó ($MgSO_4$) y concentró y el residuo se purificó por Combiflash® sobre gel de sílice usando 10-30% de EtOAc en hexanos como eluyente para dar el derivado de alcohol deseado como un aceite incoloro (6.20 g, 96% de rendimiento): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.35 (ddd, J = 7.9, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 7.16 – 6.99 (m, 2H), 5.35 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 6.8, 1.1 Hz, 3H).

Paso 2: Cloruro de indio (III) (412 mg, 1.83 mmol) se suspendió en DCM (40 mL) y se agregó clorodiisopropilsilano (8.42 mL, 49.3 mmol). Se agregó el alcohol del paso 1 (4.00 g, 18.3 mmol) en DCM (8 mL) y la mezcla se agitó por 3h a TA para dar una solución clara. La mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL), se extrajo con éter dietílico (3 x 20 mL), se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$). La concentración y purificación por cromatografía instantánea usando hexanos como eluyente proporcionó el éter sililado del alcohol de partida.

El material se disolvió en DCE (41 mL) y se agregaron clorodiisopropilsilano (0.78 mL, 4.6 mmol) y cloruro de indio (III) (103 mg, 4.6 mmol). La mezcla se agitó por 3 h a 80°C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con hexano (100 mL) se lavó con agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo nuevamente con hexano (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y concentraron para dar un aceite incoloro que se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando hexanos como eluyente para proporcionar el 2-bromo-6-fluoro-etilbenceno (3.71 g, 100%) como un aceite incoloro: RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 – 6.91 (m, 2H), 2.82 (dq, J = 7.5, 2.2 Hz, 2H), 1.20 – 1.15 (m, 3H).

Paso 3: el arilbromuro del paso 2 (3.71 g, 18.3

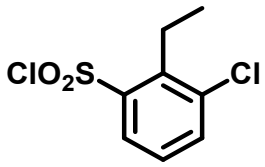
mmol) se disolvió en tolueno (60 mL) y se agregó N,N-Diisopropiletilamina (6.40 mL, 36.5 mmol). La solución entonces se desgasificó a través de 3 ciclos de evacuación y se llenó nuevamente con nitrógeno. Se agregaron tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (836 mg, 0.9 mmol), 4,4-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1.08 g, 1.83 mmol) y 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (4.59 mL, 19.2 mmol) y la mezcla se desgasificó dos veces más antes de someterlo a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción entonces se enfrió a TA, se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10% de HCl acuoso (75 mL) y se secaron (Na_2SO_4). La concentración bajo presión reducida y purificación del residuo por cromatografía instantánea usando 0-15% de EtOAc en hexanos como eluyente proporcionó el intermediario de sulfuro deseado (4.00 g) como un aceite anaranjado contaminado con algo de tiol de partida sin reaccionar. Este material se usó como tal en el siguiente paso.

Paso 4: el derivado de sulfuro crudo del paso 3 (4.00 g, asumir 11.7 mmol) se disolvió en THF (41 mL) y terc-butóxido de potasio (1.0 M en THF, 14.1 mL, 14.1 mmol) se agregó por goteo. La solución resultante se agitó a TA por 1h. La reacción después se apagó por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (40 mL) y se extrajo con

EtOAc (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo anaranjado oscuro se pasó a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice usando hexanos para lavados para proporcionar una mezcla de tiol y disulfuro (1.50 g) que se usó como tal en el siguiente paso (precaución: hedor).

Paso 5: la mezcla cruda de tiofenol y disulfuro del paso 4 (1.50 g, asumir 9.6 mmol) y KCl (723 mg (9.6 mmol) se suspendieron en agua (40 mL) y se agregó oxone® (14.8 g, 24 mmol) en porciones. Después de agitar por 1h a TA, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y el extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para dar el cloruro de sulfonilo crudo que se usó como tal para preparar el fragmento correspondiente **A-5** y anilina **A-8** (véase Tabla 1).

Cloruro de 3-Cloro-2-etilbencensulfonilo:



El cloruro de sulfonilo se preparó siguiendo el mismo procedimiento como para el cloruro de 3-fluoro-2-etilbencensulfonilo pero partiendo de 2-bromo-6-clorobenzaldehído:

Paso 1 (98% de rendimiento como un sólido blanco): RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 7.49 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.58 (q, *J* =

6.9 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

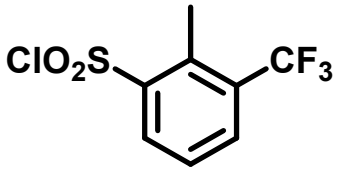
Paso 2 (100% de rendimiento como un aceite incoloro): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.43 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.97 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

Paso 3 (81% de rendimiento como un aceite anaranjado): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.96 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.56 (dd, *J* = 11.9, 5.8 Hz, 2H), 1.40 – 1.21 (m, 9H), 1.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

Paso 4 (99% de rendimiento como un líquido incoloro): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.87 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

Paso 5 (el material crudo se usó sin purificación): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8.03 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.0. 1.3 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.30 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Cloruro de 2-Metil-3-(trifluorometil)bencensulfonilo:



El cloruro de sulfonilo se preparó siguiendo el

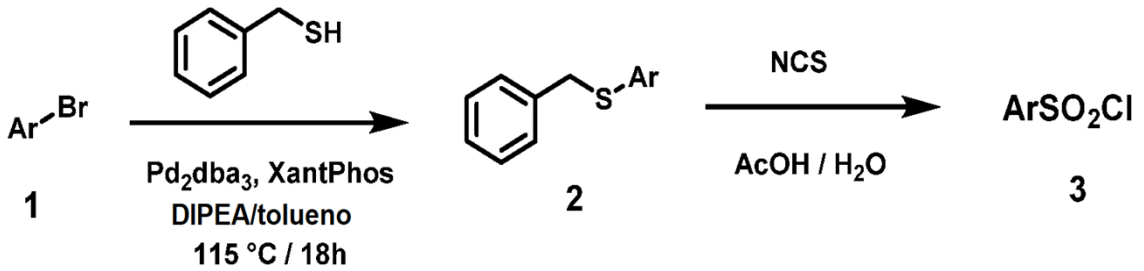
mismo procedimiento como para el cloruro de 3-fluoro-2-etilbencensulfonilo pero partiendo de 2-metil-3-(trifluorometil)bromobenceno comercialmente disponible:

Paso 3 (100% de rendimiento como un aceite anaranjado): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 2H), 3.18 (dd, *J* = 9.1, 5.6 Hz, 2H), 2.65 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 2H), 2.50 (d, *J* = 1.3Hz, 3H), 1.33 – 1.23 (m, 11H), 0.88 (td, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 6H).

Paso 4 (rendimiento cuantitativo como un aceite incoloro): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.43 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).

Paso 5 (rendimiento cuantitativo como un sólido blanco): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H).

Procedimiento general para la preparación de cloruros de sulfonilo a partir de bromuros de arilo:



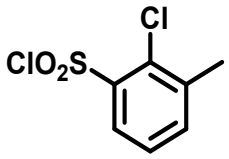
Paso 1: Bromuro de arilo **1** (1.00 mmol) se diluyó en tolueno (1.70 mL). La mezcla se desgasificó con burbujeo de nitrógeno a través de la solución por 5 min. Se agregaron

tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (0.02 mmol), 4,4-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.04 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2.0 mmol) y luego la mezcla se desgasificó nuevamente por 5 min. Se agregó entonces bencil mercaptano (1 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche (T° del baño de aceite = 115 °C). Después de la terminación, la reacción se enfrió descendentemente a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se apagó con H_2O (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50.0 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Lo crudo se purificó además por cromatografía instantánea (0-10% de EtOAc en hexanos, 35 mL/min, producto eluido a 100% de hexano). Las fracciones de interés se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título **2**.

Paso 2: el Compuesto **2** (1.00 mmol) se disolvió en ácido acético (1.90 mL) y se agregó H_2O (0.65 mL) para proporcionar una solución heterogénea. Se agregó *N*-clorosuccinimida (4.00 mmol) en forma de porciones. La reacción se agitó y monitoreó por LCMS (las muestras se apagaron con *N*-metilpiperazina). Después de la terminación de la reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se vertió lentamente en una

solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ la cual genera una liberación de gas. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó además mediante cromatografía de fase normal (0-40% de EtOAc en hexanos, 60 mL/min, el producto surgió con 100% de hexano). Las fracciones de interés se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título **3**.

Cloruro de 2-Cloro-3-metilbencensulfonilo:



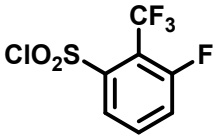
El cloruro de sulfonilo se preparó siguiendo el procedimiento general partiendo de 1-bromo-2-cloro-3-metilbenceno comercialmente disponible:

Bencil(2-cloro-3-metilfenil)sulfuro: Sólido amarillo, 51% de rendimiento, 95% de pureza (a 220 nm). (ES^-) M-H =247.2; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H + $CDCl_3$), 7.11 – 7.03 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

Cloruro de 2-Cloro-3-metilbencensulfonilo: Aceite amarillo pálido, 70% de rendimiento, 60% de pureza (a 254 nm). LCMS: La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilpiperazina

(PM de sulfonamida resultante = 288.8), (ES^+) M+H = 289.2. Usada como crudo.

Cloruro de 3-Fluoro-2-(trifluorometil)bencensulfonilo:

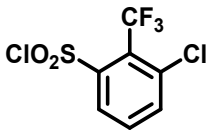


El cloruro de sulfonilo se preparó siguiendo el procedimiento general partiendo de 1-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno comercialmente disponible:

Bencil(3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)sulfuro: aceite amarillo, 66% de rendimiento, 98% de pureza (a 254 nm). (ES^-) M-H = 285.2.

Cloruro de 3-Fluoro-2-(trifluorometil)bencensulfonilo: aceite amarillo pálido, 93% de rendimiento, 98% de pureza (a 254 nm) LCMS: La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilpiperazina (PM de sulfonamida resultante = 326.1), (ES^+) M+H = 327.1

Cloruro de 3-Cloro-2-(trifluorometil)bencensulfonilo:



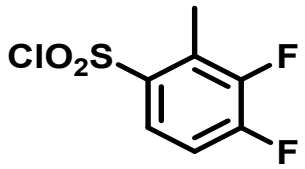
El cloruro de sulfonilo se preparó siguiendo el procedimiento general partiendo de 1-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)benceno comercialmente disponible:

Bencil(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)sulfuro: sólido blanco, 59% de rendimiento, 90% de pureza (a 220nm). (ES^-) M-H =301.2; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 – 7.14 (m, 8H + $CDCl_3$), 4.16 (s, 2H).

Cloruro de 3-Cloro-2-(trifluorometil)bencensulfonilo

Aceite incoloro, 66% de rendimiento. LCMS: La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilpiperazina (PM de sulfonamida resultante = 343.5), (ES^+) M +H = 343.2. Usada como crudo.

Cloruro de 3,4-Difluoro-2-metilbencensulfonilo:



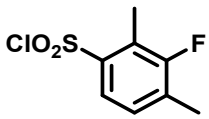
El cloruro de sulfonilo se preparó siguiendo el procedimiento general partiendo de 1-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)benceno comercialmente disponible:

Bencil(3,4-difluoro-2-metilfenil)sulfuro: aceite anaranjado, 96% de rendimiento, 96% de pureza (a 254 nm). (ES^-) M-H = 249.2; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 – 7.17 (m, 7H), 4.16 (s, 2H), 2.18 (d, J = 2.7 Hz, 3H).

Cloruro de 3,4-Difluoro-2-metilbencensulfonilo: aceite amarillo pálido, 49% de rendimiento. LCMS: La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilpiperazina (PM de sulfonamida resultante = 290.3), (ES^+) M+H = 291.2; RMN ^1H (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 7.56 (ddd, J = 8.4, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 18.4, 8.4 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 2.8 Hz, 3H).

Cloruro de 2,4-Dimetil-3-fluorobencensulfonilo:

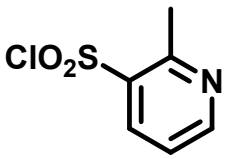


El cloruro de sulfonilo se preparó siguiendo el procedimiento general partiendo de 1-bromo-2,4-dimetil-3-fluorobenceno comercialmente disponible:

Bencil(3-fluoro-2,4-dimetilfenil)sulfuro: Aceite anaranjado, 95% de rendimiento del crudo, 80% de pureza (a 254 nm). Usado como crudo.

Cloruro de 3-fluoro-2,4-dimetilbencen-1-sulfonilo: Aceite anaranjado, 89% de rendimiento del crudo, 74% de pureza (a 254 nm). LCMS: La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilpiperazina (PM de sulfonamida resultante = 286.4), (ES^+) M +H = 287.1. Usada como crudo.

Cloruro de 2-Metilpiridin-3-sulfonilo:



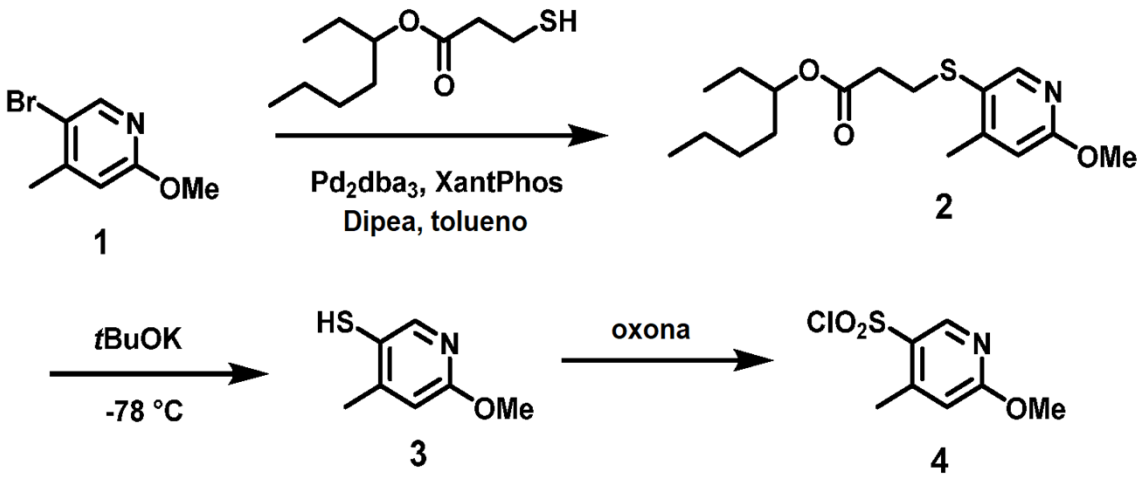
El cloruro de sulfonilo se preparó siguiendo el procedimiento general partiendo de 3-bromo-2-metilpiridina comercialmente disponible:

3-(Benciltio)-2-metilpiridina: líquido anaranjado, 88% de rendimiento, 94% de pureza (a 220 nm). (ES^+) M+H

=215.8, (ES^-) M-H = 214.1. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).

Cloruro de 2-Metilpiridin-3-sulfonilo: aceite amarillo pálido, 100% de rendimiento, 95% de pureza (a 254 nm)., La muestra de LCMS se diluyó con H_2O (PM de ácido sulfónico resultante = 173.1) (ES^-) M-H = 171.9; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 3.02 (s, 3H).

Cloruro de 6-Metoxi-4-metilpiridin-3-sulfonilo:



Preparación de 3-((6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo (**2**): 5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (6.00 g, 29.7 mmol) se disolvió en tolueno (100 mL) y se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (10.4 mL, 59.4 mmol). La mezcla se desgasificó con burbujeo de nitrógeno a través de la solución por 5 min. Se agregaron

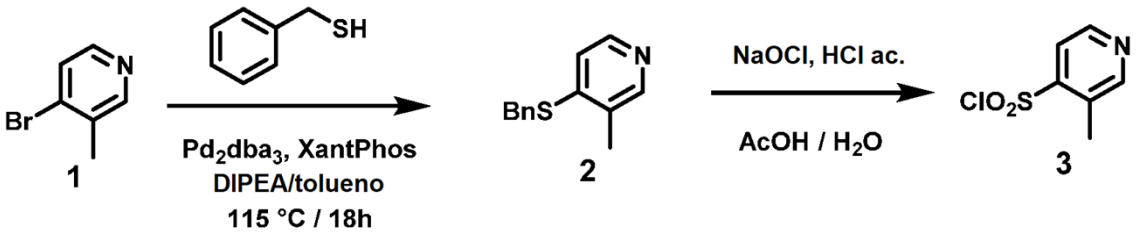
tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1.36 g, 1.49 mmol), 4,4-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1.75 g, 2.97 mmol) y 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (7.47 mL, 31.2 mmol). La mezcla se desgasificó nuevamente por 5 min. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche (T del baño de aceite = 117 °C). La reacción se enfrió descendentemente a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL) y se apagó con H_2O (100 mL). Las capas orgánicas y acuosas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50.0 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (10% en H_2O, 50.0 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Lo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (330 g de columna en gel de sílice, EtOAc-Hexanos, 0-20%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite anaranjado (10.0 g, 99% de rendimiento). (ES^+) M+H = 340.2; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.96 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 1.56 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 1.39 – 1.22 (m, 8H), 0.88 (m, 6H).

Preparación de 6-metoxi-4-metilpiridin-3-tiol (**3**): a una solución a -78°C de 2 (10.0 g, 29.5 mmol) en THF (105 mL) se agregó *t*-butóxido de potasio (1.00 M en THF, 35.3 mL, 35.3 mmol) por goteo y se formó un precipitado. La suspensión resultante se agitó a -78 °C por 30 minutos. La

reacción se apagó por la adición de NH_4Cl (50.0 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50.0 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un líquido anaranjado oscuro. Lo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (100% de hexanos) para proporcionar una mezcla del compuesto del título y su disulfuro (4.56 g) el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Tiol **3**: (ES^+) M+H = 156.9 y disulfuro: TA = 1.92 min, (ES^+) M+H = 309.0.

Preparación de cloruro de 6-metoxi-4-metilpiridin-3-sulfonilo (**4**): a una mezcla del tiol **3** (4.56 g, 29.4 mmol) en H_2O (123 mL) se agregó cloruro de potasio (2.21 g, 29.3 mmol) seguido por una adición en forma de porciones de OXONE (45.2 g, 73.5 mmol). Después de la terminación de la reacción (1 h), la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 20.0 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se usó sin alguna purificación adicional.

Cloruro de 3-Metilpiridin-4-sulfonilo:

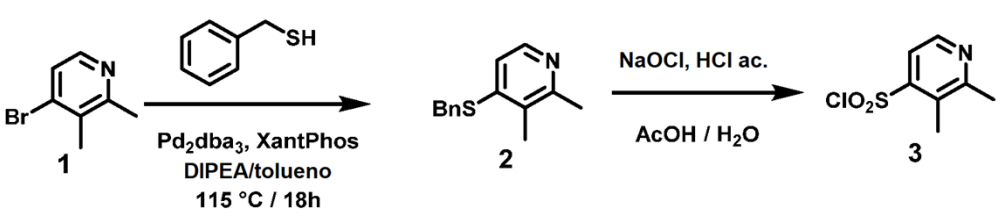


Paso 1: 4-Bromopiridina (1.00 mmol) se disolvió en tolueno (1.70 mL) y se agregó N,N-diisopropiletilamina (2.00 mmol). La mezcla se desgasificó con burbujeo de nitrógeno a través de la solución por 5 min. Se agregaron tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (0.02 mmol), 4,4-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.04 mmol) y el fenilmetantiol/bencil mercaptano (1.00 mmol). La mezcla se desgasificó nuevamente por 5 min. La mezcla se calentó a reflujo por 18 h (T del baño de aceite = 115 °C). La reacción se enfrió descendentemente a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10.0 mL) y se apagó con H_2O (10.0 mL). Las capas acuosas y orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10.0 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl (10% en H_2O, 10.0 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Lo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc-Hexanos, 10% a 35%) para proporcionar el sulfuro **2**: (90 % de rendimiento). (ES^+) M+H = 216.1; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 4.6, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 7.20 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

Paso 2: el Compuesto **2** (1.00 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (11.5 mL) y se enfrió a -10 °C. HCl (1.00 M en H_2O, 5.70 mL) se agregó y se agitó a -10 °C por 5 min. Se

agregó hipoclorito de sodio (10% de solución en H_2O, 3.00 mmol) durante 10 min manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 10 min. La capa orgánica y acuosa se separaron. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4). El cloruro de sulfonilo crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional o evaporación: La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilpiperazina (PM de sulfonamida resultante = 255.3); (ES^+) $M+H^+$ = 256.2.

Cloruro de 2,3-Dimetilpiridin-4-sulfonilo:

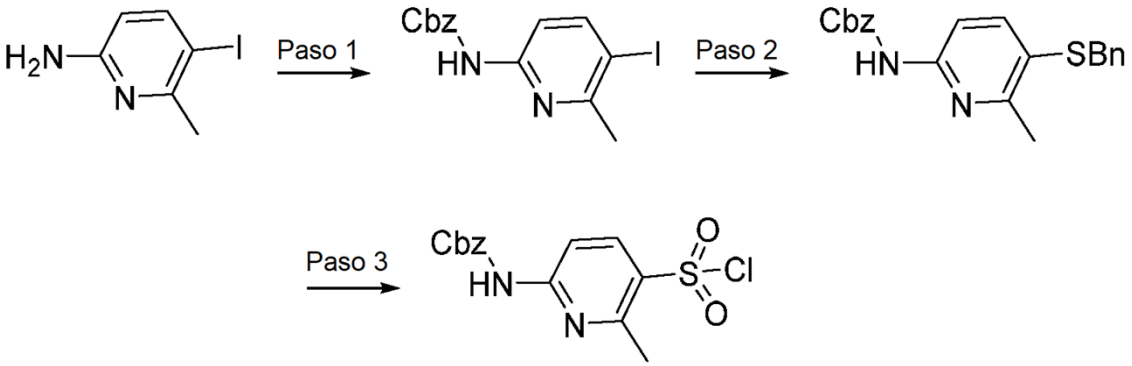


Se usó el mismo procedimiento como para cloruro de 3-metilpiridin-4-sulfonilo partiendo de 2,3-dimetil-4-bromopiridina:

Paso 1: 4-(Benciltio)-2,3-dimetilpiridina (**2**): (92 % de rendimiento). (ES^+) M+H = 230.2; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 5H), 6.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

Paso 2: cloruro de 2,3-Dimetilpiridin-4-sulfonilo (**3**): La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilpiperazina (PM de sulfonamida resultante = 269.3); (ES^+) $M+H^+$ = 270.2.

Cloruro de sulfonilo del grupo B49:



B49

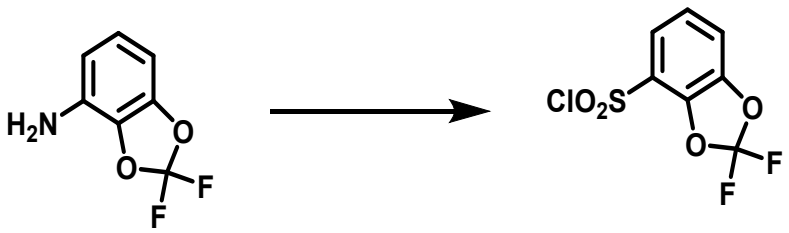
Paso 1: a una solución de la aminopiridina comercialmente disponible (1.00 g, 4.27 mmol) y cloruro de N-bencilcarbamoilo (0.9421 g, 5.5546 mmol) en EtOAc (20 mL) se agregó 20 mL de una solución saturada de $NaHCO_3$ ac. La solución se agitó 16h a TA. Después de la terminación, se agregó EtOAc a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ luego se filtró y concentró. El residuo se adsorbió sobre SiO_2 luego se purificó sobre SiO_2 con EtOAc en hexanos para proporcionar la aminopiridina protegida deseada (1000 mg, 2.72 mmol, 64%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.35 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.23 - 7.44 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 2.53 (s, 3H) MS *m/z* 369.2 (MH^+).

Paso 2: Una solución desgasificada de la yodopiridina del paso 1 (0.61 g, 1.66 mmol), aducto de

cloroformo de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (86 mg, 0.0828 mmol), 9,9-dimetil-9h-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina (96 mg, 0.166 mmol), dipea (0.576 mL, 3.31 mmol) y bencil mercaptano (0.233 mL, 1.99 mmol) en tolueno (15 mL) se agitó bajo N_2 a 115°C por 3h. Después de la terminación, SiO_2 se agregó a la mezcla de reacción y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó sobre columna de SiO_2 con EtOAc en hexanos para proporcionar el sulfuro esperado (560 mg, 93%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.31 - 7.43 (m, 5H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.12 - 7.19 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). MS *m/z* 365.2 (MH^+).

Paso 3: A una solución del sulfuro del paso 2 (300 mg, 0.823 mmol) en 90% de AcOH en agua (16 mL) se agregó N-clorosuccinimida (330 mg, 2.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad luego se diluyó en EtOAc y se lavó con agua seguido por salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar el cloruro de sulfonilo deseado **B49** que se usó como está (282 mg, 99 %): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.28 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.72 (br. s., H), 7.34 - 7.60 (m, 5H), 5.27 (s, 2H),2.86 (s, 3H). MS *m/z* 341.2 (MH^+).

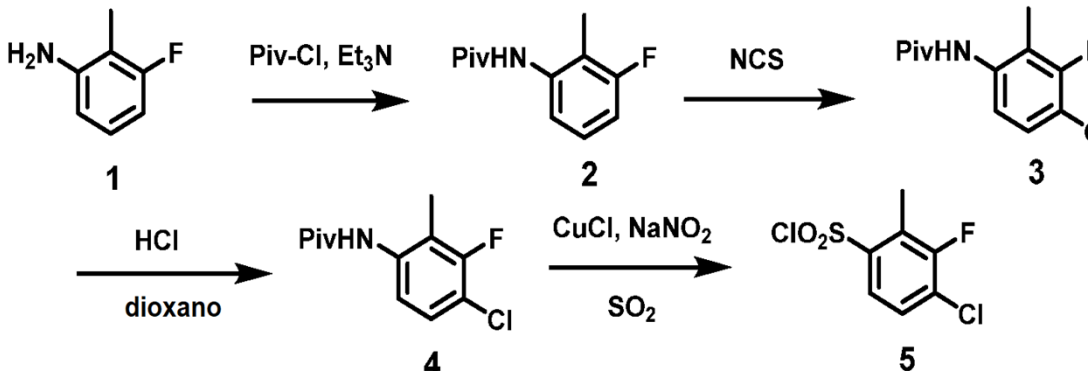
Cloruro de 2,2-Difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-4-sulfonilo:



Cloruro de tionilo (5.96 mL) se añadió por goteo durante 20 min al agua (30 mL) y la mezcla se agitó por 48h a TA para producir como solución que contiene dióxido de azufre. En un recipiente separado, 2,2,-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-4-amina (1.00 g, 5.78 mmol) se agregó por goteo a HCl conc. enfriado en hielo (7 mL) para producir un precipitado blanco. Una solución de nitrito de sodio (523 mg, 7.5 mmol) en agua (2 mL) se añadió por goteo durante 5 min al clorhidrato de anilina para producir una mezcla de reacción anaranjada. La suspensión anaranjada se agregó entonces gradualmente a 5 °C a la solución de dióxido de azufre del anterior al cual se han agregado previamente 10 mg de cloruro cuproso. La mezcla se agitó por unas 2h adicionales en un baño de hielo (se observó desprendimiento del gas y un líquido anaranjado se depositó en el fondo del matraz). Después de la terminación como se determinó mediante análisis de LCMS, la mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró para dar el cloruro de sulfonilo deseado como un aceite

anaranjado que se usó sin purificación adicional (100% de rendimiento crudo): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H).

Cloruro de 4-Cloro-3-fluoro-2-metilbencensulfonilo:



Preparación de *N*-(3-fluoro-2-metilfenil)pivalamida (**2**): a una solución de THF (240 mL) de 3-fluoro-2-metilanilina (10.9 mL, 93.0 mmol) a 0 °C se agregó trietilamina (14.9 mL, 106 mmol) seguido por cloruro de pivaloilo (13.1 mL, 105 mmol) durante 10 min. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 2 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se dividió entre H_2O (250 mL) y EtOAc (150 mL). Las capas orgánicas y acuosas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (18.5 g, 95 % de rendimiento) como un sólido. (ES^+) M+H = 210.2.

Preparación de N-(4-cloro-3-fluoro-2-metilfenil)pivalamida (**3**): a una solución de DMF (50.0 mL) del compuesto 2 (4.20 g, 20.1 mmol) a temperatura ambiente se agregó *N*-clorosuccinimida (2.76 g, 20.1 mmol) durante 10 min (en 3 porciones). La mezcla se calentó a 80 °C por 90 min. Se agregó *N*-clorosuccinimida adicional (541 mg, 4.01 mmol) y esta se agitó por 45 min a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (60 mL). Las capas orgánicas y acuosas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 30 mL), salmuera (20.0 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto crudo (5.20 g). Lo crudo se disolvió en ciclohexano (30 mL) y se calentó a 45-50 °C hasta que todo el sólido se disolvió. La solución se enfrió a temperatura ambiente. El sólido blanco precipitado se filtró y se lavó con ciclohexano (3 x 5 mL) para dar el compuesto del título como un sólido (1.95 g, 40 % de rendimiento). (ES^+) M+H = 244.1.

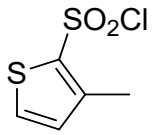
Preparación de 4-cloro-3-fluoro-2-metilanilina (**4**): a una solución de dioxano (18 mL) del compuesto 3 (1.60 g, 6.57 mmol) a temperatura ambiente se agregó HCl (6.00 M en agua, 23 mL, 138 mmol) durante 5 min. La mezcla se calentó a 100 °C por 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó K_2CO_3 sólido (exotérmica) en forma de porciones

hasta que se obtuvo un pH = 8-9. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para dar 1.6 g del crudo el cual se secó bajo vacío por 24 h para dar el compuesto del título como un aceite (850 mg, 81 % de rendimiento). Este se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 3H).

Preparación de cloruro de 4-cloro-3-fluoro-2-metilbencen-1-sulfonilo (**5**): bajo enfriamiento en hielo, cloruro de tionilo (29.1 mL, 395 mmol) se agregó por goteo a H_2O (92.1 mL) durante 20 min. Esta solución que contiene dióxido de azufre se agitó a 0 °C por 2 h y a temperatura ambiente por 18 h. De manera separada, se agregó HCl (conc.) (23 mL) en forma de porciones al compuesto 4 (3.00 g, 18.8 mmol) a 0 °C para proporcionar un precipitado beige. Esta se agitó a 0 °C por 5 min. Una solución de nitrito de sodio (1.70 g, 24.4 mmol) en H_2O (2 mL) se añadió por goteo durante aproximadamente 10 min. La solución de dióxido de azufre mencionada anteriormente que contiene cloruro de cobre (II) (38.4 mg, 376 µmol) se agregó a la mezcla de reacción gradualmente a 5°C, durante 40 min. Bajo enfriamiento en hielo, la mezcla se agitó además por 2 h y después a temperatura ambiente por 4 días. La mezcla se diluyó con

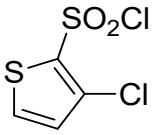
CH_2Cl_2 (20 mL). Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto crudo 5 (1.95 g, 30 % de rendimiento, 70% de pureza) como un aceite. Lo crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilpiperazina (PM de sulfonamida resultante = 306.784); (ES^+) M+H = 307.1; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H).

Cloruro de 3-Metil-2-tiofenilsulfonilo:



Preparado mediante clorosulfonilación de 3-metiltiofeno como se describe en la Patente Estadounidense 3,991,081. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 7.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

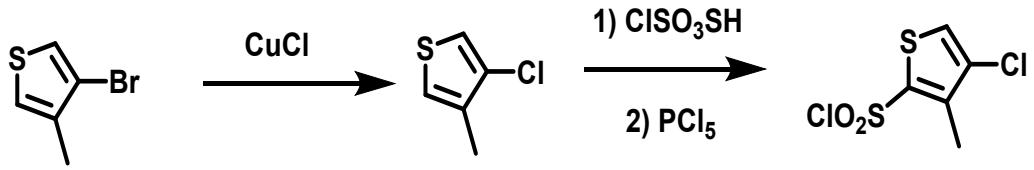
Cloruro de 3-Cloro-2-tiofenilsulfonilo:



3-Clorotiofeno (1.00 g) se disolvió en $CHCl_3$ (10 mL) y la solución se enfrió a -30 °C. Ácido clorosulfónico (2.4 mL) se añadió por goteo durante 5 min (no es notable el desprendimiento del gas). La solución anaranjada marrón

entonces se agitó por 30 min permitiendo a la temperatura elevarse a -10 °C después a TA durante otros 30 min. La mezcla de reacción luego se agitó a TA por 2h (no es notable el desprendimiento del gas y la TLC mostró la formación del producto (Rf = 0.4 en 8:2 hex/EA)). La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (50 mL), se agregó DCM (25 mL) y la fase orgánica del producto lechoso se separó, se lavó con agua fría, se secó ($MgSO_4$) y concentró a un aceite amarillo que se secaron bajo vacío y usó sin purificación adicional (0.55 g). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

Cloruro de 4-Cloro-3-metiltiofen-2-sulfonilo:

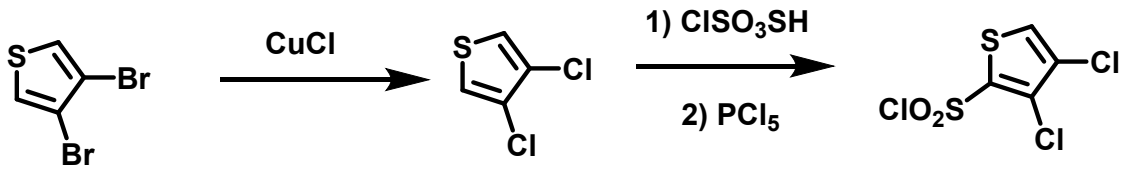


Preparación de 3-cloro-4-metiltiofeno: En un matraz de 100 mL, se agregó cloruro de cobre (I) (5.76 g, 56.5 mmol) a 3-bromo-4-metiltiofeno (3.16 mL, 28.2 mmol) en DMF (20.1 mL) a temperatura ambiente. Este se calentó a 160 °C en un baño de aceite por 24 h. Lo crudo se vertió sobre H_2O (50 mL). La mezcla resultante se agitó por 10 min a temperatura ambiente. El sólido marrón verde formado se filtró, se lavó con agua (3 x 10.0 mL) y Et_2O (4 x 10.0 mL). Lo filtrado se extrajo con Et_2O (3 x 25.0 mL). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con H_2O (2 x 20.0 mL), salmuera (20.0 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para dar el aceite anaranjado (0.890 g, 59% de rendimiento del crudo). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 2.22 – 2.21 (m, 3H).

Preparación de cloruro de 4-cloro-3-metiltiofen-2-sulfonilo: 3-Cloro-4-metiltiofeno (1.00 g, 7.54 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (4.43 mL) y una solución de ácido clorosulfónico (1.19 mL, 17.3 mmol) en $CHCl_3$ (1.48 mL) se agregó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 10 min. Pentacloruro de fósforo (4.13 g, 18.9 mmol) se agregó a la mezcla de reacción seguido por $CHCl_3$ (7.50 mL). Esta se calentó a 50 °C por 1 h. La mezcla de reacción se agregó lentamente a la solución acuosa de $NaHCO_3$ + hielo (30 mL). Esta se agitó por 10 min. Se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite (1.30 g, 30 % de rendimiento, 40% de pureza). Este se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS: La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilo piperazina; (ES^+) M+H = 295.1; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).

Cloruro de 3,4-Diclorotiofen-2-sulfonilo:

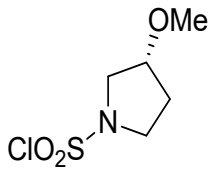


Preparación de 3,4-diclorotiofeno: en un matraz de 100 mL, cloruro de cobre (I) (13.9 g, 137 mmol) se agregó a 3,4-dibromotiofeno (5.03 mL, 45.5 mmol) en DMF (32 mL) a temperatura ambiente. Este se calentó a 160 °C en un baño de aceite por 24 h. Lo crudo se vertió sobre H_2O (100 mL) y se diluyó con Et_2O (60 mL). La mezcla se agitó por 10 min a temperatura ambiente. El sólido marrón verde formado se filtró, se lavó con H_2O (3 x 20 mL) luego Et_2O (4 x 20 mL). Lo filtrado se extrajo con Et_2O (4 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 30 mL), salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título 2 (5.50 g, 79 % de rendimiento) como un aceite rojo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (s, 2H).

Preparación de cloruro de 3,4-diclorotiofen-2-sulfonilo: a una solución de $CHCl_3$ (5.98 mL) del compuesto 2 (1.61 g, 10.5 mmol) se agregó una solución de ácido clorosulfónico (757 µL, 11.0 mmol) en $CHCl_3$ (1.99 mL) durante 5 min. La mezcla se agitó por 20 min a temperatura ambiente. Pentacloruro de fósforo (5.77 g, 26.3 mmol) se agregó a la mezcla en 4 porciones. La mezcla se calentó a 50 °C por 18

h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (25 mL), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 15 mL), H_2O (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título 3 (2.32 g, 88 % de rendimiento). LCMS: La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilpiperazina (PM de sulfonamida resultante = 315.240); (ES^+) M+H = 315.1.

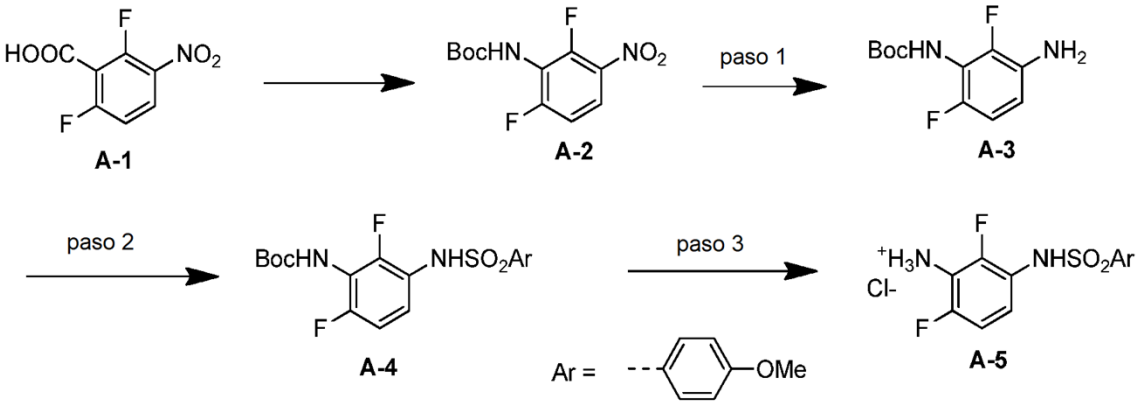
Cloruro de (3*R*)- 3-Metoxi 1-pirrolidinsulfonilo:



Sal de clorhidrato de (*R*)-3-metoxipirrolidina (0.30 g, 2.1 mmol) se suspendió en una mezcla de 4 mL de tolueno y 2 mL de DCM. Se agregó trietilamina (0.64 mL, 4.6 mmol) y la mezcla se sonicó por 4-5 min. proporcionando una suspensión blanca fina. En un matraz separado, 4 mL de tolueno se enfrió a -40 °C en un baño de acetonitrilo/hielo seco. Se agregó cloruro de sulforilo (0.71 mL, 8.7 mmol) y la solución se agitó por 5 min. La suspensión de pirrolidina se agregó entonces por goteo a la solución fría (-40 °C) de cloruro de sulfonilo durante 10 min. La suspensión resultante se dejó agitar a la misma temperatura por 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y enjuagaron con tolueno. Lo filtrado se concentró para

proporcionar el producto deseado como un aceite marrón pálido que se usó sin purificación adicional (0.40 g). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4.07 (tt, J = 4.6, 2.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.69 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.12 - 2.23 (m, 1H), 1.98 - 2.12 (m, 1H).

Método Sintético General A: Preparación del intermediario de clorhidrato de difluoroanilina A-5 (Ar = 4-metoxifenilo) a partir de terc-butilcarbamato A-2.



Paso 1- Preparación del intermediario de anilina **A-3**: Nitroareno **A-2** (5.00 g, 18 mmol, preparado siguiendo el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1905) y 20% de $Pd(OH)_2$ en C (130 mg) se suspendieron en MeOH (50 mL) y la mezcla se agitó bajo un balón que contiene hidrógeno por 18h cuando la reducción se muestra por ser completa por análisis de TLC (Rf = 0.45 en 2:1 hexano/EtOAc). La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite® para eliminar el catalizador usando MeOH para lavados y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Después de la exposición al aire, la solución originalmente incolora

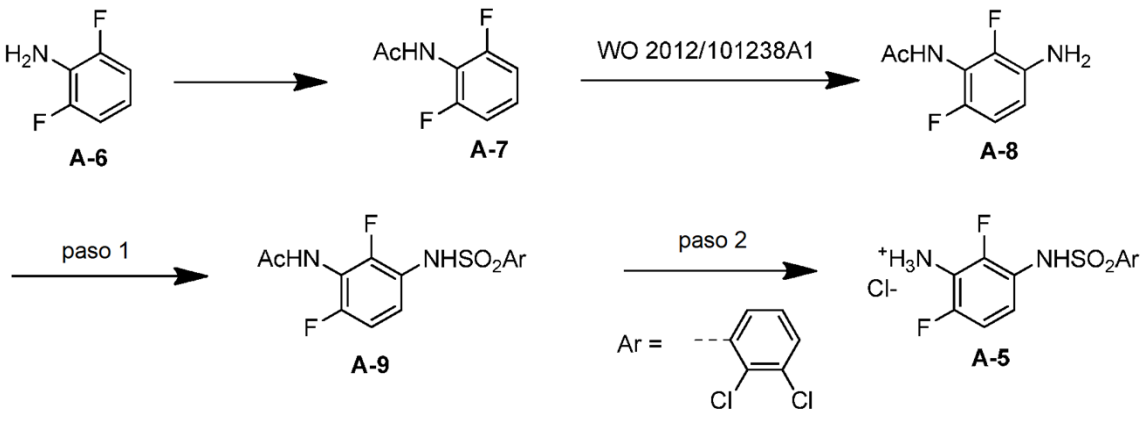
rápidamente se volvió una solución azul verduzco muy oscura. El intermediario de anilina **A-3** crudo se obtuvo como una espuma púrpura verduzca oscura que se usó inmediatamente en el siguiente paso sin purificación adicional: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8.58 (s, 1H), 6.77 (td, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (td, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

Paso 2 – Preparación de sulfonamida **A-4** (Ar = 4-metoxifenilo): La anilina **A-3** cruda del paso 1 (asumir 18 mmol) se disolvió en THF (30 mL) y se agregó exceso de cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo (7.53 g, 36 mmol) seguido por piridina (6 mL). La mezcla se agitó a 50 °C por 18h. Se eliminó el THF bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc y agua. El extracto se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. La suspensión del agente secante se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice de 75 mL usando EtOAc para lavados para eliminar el agente secante y el material de referencia. La eliminación del solvente proporcionó un aceite marrón que se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (~250 mL) usando 20-50% de EtOAc en hexano como eluyente. Después del secado bajo vacío, el producto **A-4** se obtuvo como una espuma marrón (8.16 g) contaminada con cloruro de sulfonilo sin reaccionar en una relación 2:1 por RMN ^{1}H. El material se usó directamente como tal en el siguiente paso: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (td, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 3H), 6.57 (br. s, 1H), 5.85 (br. s, 1H), 3.85 (s, 3H),

1.46 (s, 9H). MS *m/z* 413.0 (M-H), *m/z* 313.0 (M-H-Boc),

Paso 3 – Preparación de clorhidrato de anilina **A-5** (Ar = 4-metoxifenilo): El carbamato **A-4** crudo del paso 3 (8.16 g) se agitó a TA en HCl 4N en dioxano (25 mL) por 1.5h durante tal tiempo un sólido beige precipitó progresivamente. Después de 1.5h, se agregaron otros 10 mL de HCl 4N en dioxano y la agitación se continuó por 1h adicional. La mezcla de reacción luego se diluyó con 50 mL de éster dietílico y lo precipitado beige se recolectó por filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío. La sal de anilina **A-5** (4.38 g) se obtuvo en forma pura en 68% de rendimiento total de nitroareno **A-2**: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.73 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.69 - 6.88 (m, 1H), 6.30 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). MS *m/z* 313.0 (M-H).

Método Sintético General A: Preparación del intermediario de clorhidrato de difluoroanilina A-5 (Ar = 2,3-diclorofenilo) a partir de acetanilida A-8.



Preparación de acetanilida **A-8**: Acetanilida **A-7** se puede preparar por acetilación de 2,6-difluoroanilina **A-6** con anhídrido acético siguiendo el procedimiento de literatura descrito en *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2215. El intermediario **A-7** se convirtió a acetanilida **A-8** mediante nitración secuencial seguido por la reducción del grupo nitro a la anilina como se describe en el documento WO 2012/101238A1.

Paso 1 – Preparación de sulfonamida **A-9** (Ar = 2,3-diclorofenilo): Se disolvió anilina **A-8** (8.50 g, 45.5 mmol) en THF (145 mL) y se agregó piridina (4 eq., 14.7 mL) a la solución marrón seguido por cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (1.2 eq., 13.45 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a 45 °C por 3.5 horas después de lo cual la conversión se juzgó por estar completa como se monitorea por LCMS. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente luego se dividió entre EtOAc y 2-Me-THF (1:1) y agua. Una solución de HCl 1N se agregó hasta que se obtuvo un pH ligeramente acídico. Una cantidad significante de sólidos blancuzcos estuvo presente en la mezcla bifásica y se filtraron (primer cultivo). Las capas de lo filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con agua después con salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron y concentraron descendentemente a ~20 mL. La

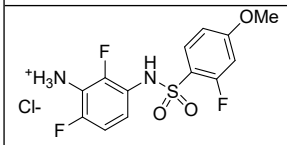
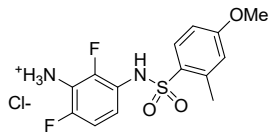
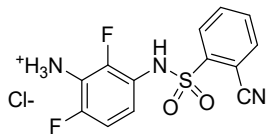
suspensión resultante se sonicó, y los sólidos se recolectaron por filtración y se lavaron con EtOH (crop 2). Ambos cultivos se combinaron y se secaron bajo presión reducida. Se obtuvo **A-9** (15.3 g, 85% de rendimiento) como un sólido beige que se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.61 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 7.18 (m, 2H), 2.00 (s, 3H). MS *m/z* 395.0 (MH^+).

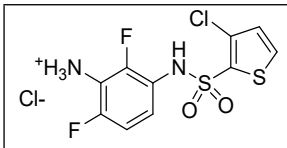
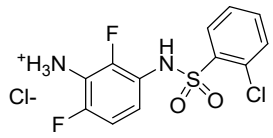
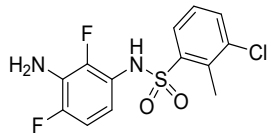
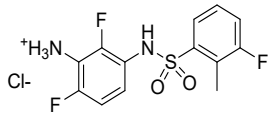
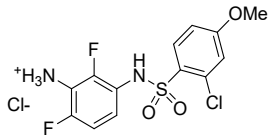
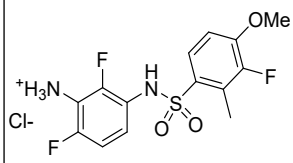
Paso 2 – Preparación de clorhidrato de anilina **A-5** (Ar = 2,3-diclorofenilo): En un matraz de fondo redondo de 500 mL, acetanilida **A-9** (7.00 g, 17.7 mmol) se suspendió en etanol (65 mL) y se agregó una mezcla 1:1 de HCl concentrado y agua (65 mL). El matraz se equipó con un condensador a reflujo con tapón y se calentó a 80 °C con agitación. Después de 24 horas, la conversión fue ~70% como se juzga por monitoreo de LCMS. Se agregaron EtOH (65 mL) y HCl 6N (65 mL) adicionales a la suspensión y la agitación a 80°C se resumió por 7 horas más después de lo cual la LCMS indicó la conversión completa a la anilina deseada. La mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de agua mientras todavía está caliente y se filtró a través de un tapón de algodón para eliminar una pequeña cantidad de materiales insolubles. Luego se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se secó azeotrópicamente por evaporación de tolueno

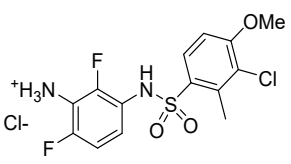
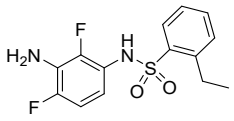
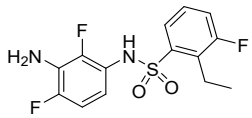
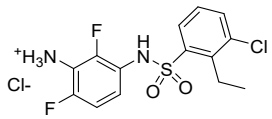
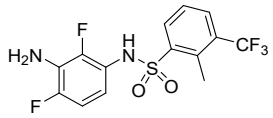
3x bajo presión reducida luego se secó bajo vacío, proporcionando 7.2 g del producto deseado **A-5** como su sal de HCl en la forma de un sólido amarillo: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.30 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.96 (m, 1H), 6.31 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H). MS *m/z* 350.9 (M-H).

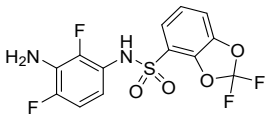
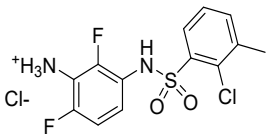
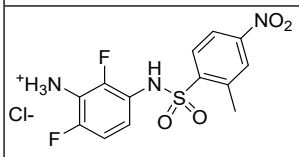
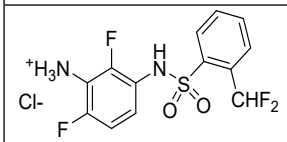
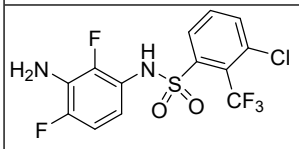
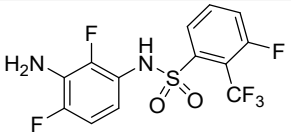
Los siguientes intermediarios **A-5** se prepararon usando los cloruros de sulfonilo relevantes y procedimientos de secuencias similares a través de ya sea carbamato **A-2** o acetanilida **A-8** como se describe en la Tabla 1:

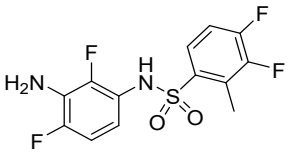
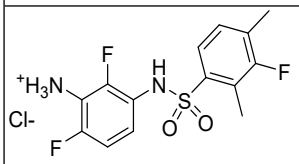
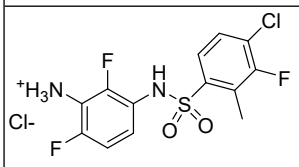
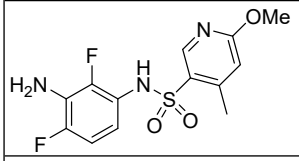
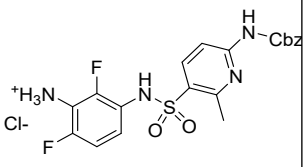
Tabla 1

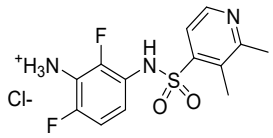
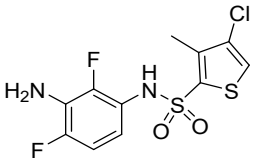
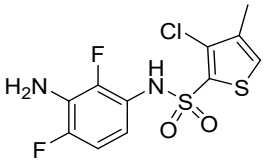
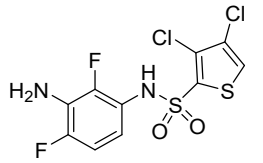
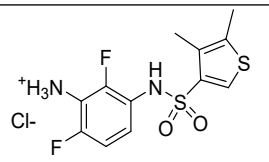
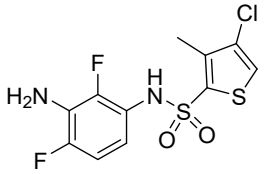
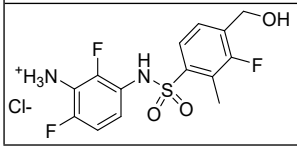
A-5	SM	MS *m/z* (M-H)	RMN ^{1}H (400 MHz)
	A-2	331.0	No determinado
	A-2	327.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.77 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.72 - 6.79 (m, 1H), 6.32 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).
	A-2	308.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.34 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.95 (m, 3H), 6.67 - 6.90 (m, 1H), 6.30 (td, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H).

	A-2	322.9	No determinado
	A-8	317.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.12 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.71 (m, 2H), 7.46 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.74 - 6.82 (m, 1H), 6.31 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H)
	A-8	331.0	RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 2H), 6.63 (br. s., 1H), 2.75 (s, 3H)
	A-2	315.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.10 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 10.9, 9.1, 2.0 Hz, 1H), 6.32 (td, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)
	A-2	346.9	RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (br. s., 1H), 6.76 (br. d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.72 (m, 1H), 5.52 (br. s., 3H), 3.78 (s, 3H)
	A-8	347.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 10.8, 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (td, J = 8.6, 5,5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.48 (d, J = 2.7 Hz, 3H)

	A-8	363.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.00 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 9.0, 6.5, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (td (J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)
	A-8	313.0	RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.86 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 6.54 (brs, 1H), 3.04 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
	A-8	331.0	RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.73 – 6.65 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.01 (qd, J = 7.4, 2.1 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
	A-8	346.8	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.21 (s, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.0, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 1H), 6.60 (bs, 1H), 6.28 (td, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
	A-8	366.3	RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 – 6.64 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.88 – 3.62 (bs), 2.83 (s, 3H)

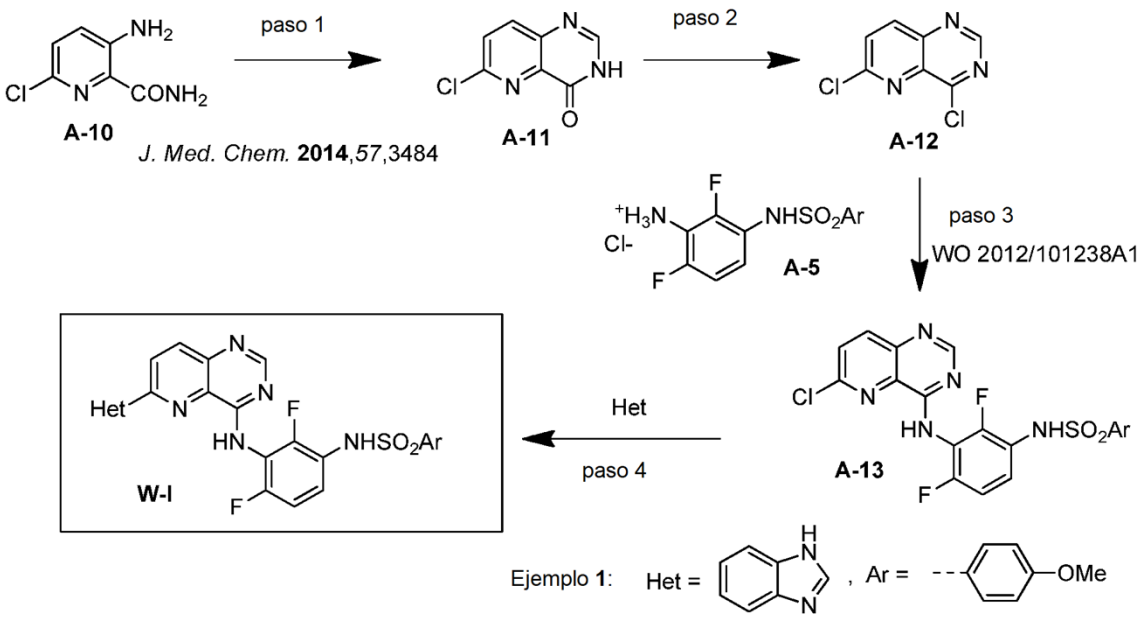
	A-8	364.3	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 2H), 6.82 (ddd, *J* = 10.7, 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.32 (td, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H).
	A-8	333.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 7.72 (dd,J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.36 (t,J = 7.7 Hz, 1H), 6.76 (ddd,J = 10.7, 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.28 (td,J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)
	A-8	344.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.33 (s, 1 H), 8.29 (d, *J*=2.35 Hz, 1 H), 8.13 (dd, *J*=8.61, 2.35 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J*=8.61 Hz, 1 H), 2.72 (s, 2 H), 6.88 - 7.01(m, 1 H), 6.70 - 6.86 (m, 1 H), 6.60 (td, *J*=8.41, 5.09 Hz, 1 H), 6.32 (td, *J*=8.51, 5.67 Hz, 1 H)
	A-8	338.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.38 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 - 8.39 (m, 4H), 7.45 - 7.66 (m, 1H)
	A-8	385.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.00 (dd,J = 8.0, 4.5 Hz, 2H), 7.81 (t,J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (ddd,J = 10.7, 9.1, 1.8 Hz, 1H), 6.35 (td,J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H)
	A-8	388.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 7.96 – 7.70 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.30 (s, 2H)

	A-8	335.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.54 (ddd,J = 8.8, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (dd,J = 17.3, 9.1 Hz, 1H), 6.80 (ddd,J = 10.7, 9.1, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (td,J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.54 (d,J = 2.5 Hz, 3H)
	A-8	329.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 7.43 (d,J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (t,J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (ddd,J = 10.8, 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (td,J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.48 (d,J = 2.4 Hz, 3H), 2.26 (d,J = 1.9 Hz, 3H)
	A-8	349.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 6.81 (ddd,J = 10.7, 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (td,J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.53 (d,J = 2.6 Hz, 3H)
	A-8	330.0	No determinado
	A-8	449.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.71 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.91 - 8.07 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.28 - 7.47 (m, 4H), 6.80 (t, *J* = 8.80Hz, 1H), 6.33 (dt, *J* = 5.48, 8.61 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.63 - 2.66 (m, 3H)

	A-8	314.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.97 (br s, 3H), 6.80 (ddd, J = 10.7, 9.1, 1.8 Hz, 1H), 6.30 (td, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
	A-8	337.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.93 – 6.75 (m, 1H), 6.35 (td,J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)
	A-8	337.2	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (m, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.87 (td, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H)
	A-8	357.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.98 – 6.71 (m, 1H), 6.35 (td,J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H)
	A-8	319.1	No determinado
	A-8	337.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.93 – 6.75 (m, 1H), 6.35 (td, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).
	A-8		No determinado

Método Sintético General A – Preparación de

inhibidores W-I a partir de intermediarios A-5:



Paso 1 – Preparación de piridopirimidona **A-11:** Adaptando un procedimiento descrito en *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3484 3-amino-6-cloropicolinamida **A-10** comercialmente disponible (9.00 g, 52.5 mmol) se suspendió en 116 mL de trietilortoformiato en un matraz de fondo redondo de 250 mL y a la suspensión marrón se agregó hidrato de ácido 4-metilbencensulfónico (0.027 g, 0.14 mmol). La mezcla se agitó con el matraz sin tapón abierto al aire, en un baño de aceite establecido a 140 °C. Después de 52 horas, la LCMS mostró el consumo completo del material de partida. La suspensión beige se dejó enfriar a temperatura ambiente luego se concentró a una suspensión de ~ 15-20 mL bajo presión reducida. Luego se diluyó con 20 mL de una mezcla de EtOAc/Et_2O 1:1 y se sonicó. Los sólidos entonces se

recolectaron por filtración, se lavaron con 10-15 mL de la mezcla de EtOAc/Et_2O y se secaron bajo vacío para dar **A-11** (6.73 g, 70% de rendimiento): RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 12.74 (br. s., 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H). MS *m/z* 182.0 (MH^+).

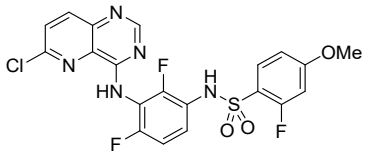
Paso 2 – Preparación de dicloropiridopirimidina **A-12**: Siguiendo el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3484, pirimidona **A-11** (8.61 g, 47 mmol) se suspendió en cloruro de tionilo (60 mL) y a la mezcla se agregó 2 gotas de DMF. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se calentó en un baño de aceite a 80 °C por 6 horas por tal tiempo la suspensión pastosa espesa se ha vuelto una solución marrón oscura por aproximadamente 30 minutos. El análisis de LCMS reveló que el material de partida fue esencialmente completamente consumido. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentró luego se secó bajo presión reducida. **A-12**, obtenida como un sólido beige se usó como tal, sin purificación adicional (9.51 g): RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 9.14 (s, 1H), 8.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

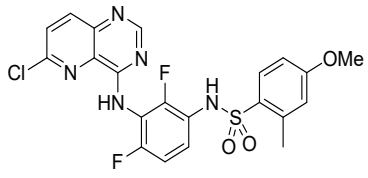
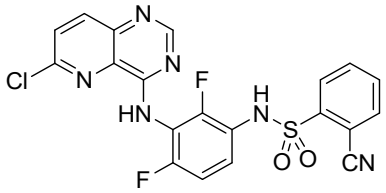
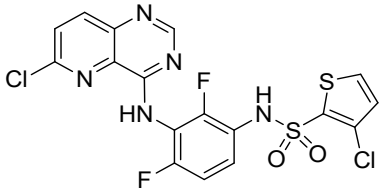
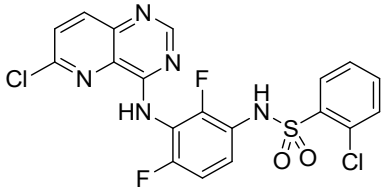
Paso 3 – Preparación del intermediario de cloropiridina **A-13** (Ar = 4-metoxifenilo): Siguiendo los protocolos similares descritos en el documento WO 2012/101238A1, la dicloropiridopirimidina **A-12** cruda (0.44 g, 2.2 mmol, 1.2 equiv.) y clorhidrato de anilina **A-5** (Ar =

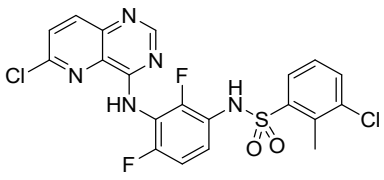
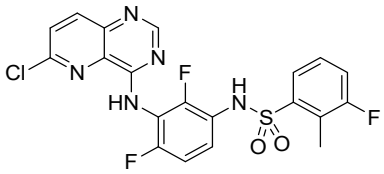
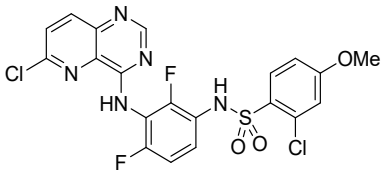
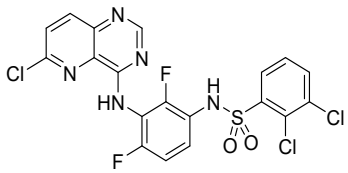
4-metoxifenilo: 0.65 g, 1.8 mmol) se disolvieron en ácido acético (5 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C por 1h (La LCMS mostró la conversión completa). La mezcla de reacción se diluyó con 3x el volumen del agua y la suspensión beige resultante se agitó vigorosamente por 30 min y después el producto se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío. La cloropiridina **A-13 (**Ar = 4-metoxifenilo) se obtuvo como un sólido beige (0.88 g): RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.10 (br. s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13 - 7.30 (m, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). MS *m/z* 478.0 (MH^+).

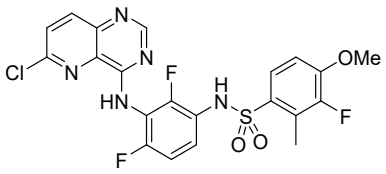
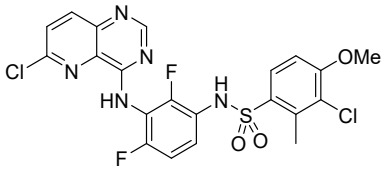
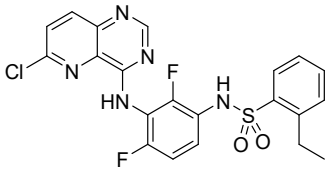
Los siguientes intermediarios de cloropiridina **A-13** se prepararon en una forma similar y se describen en la Tabla 2:

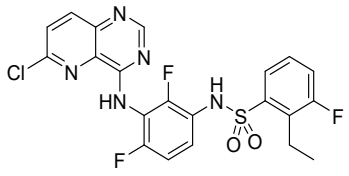
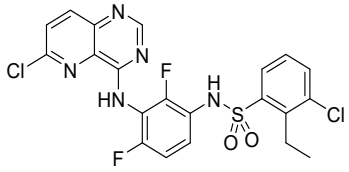
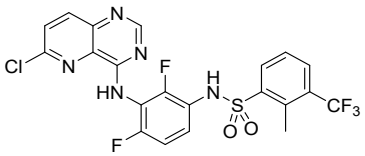
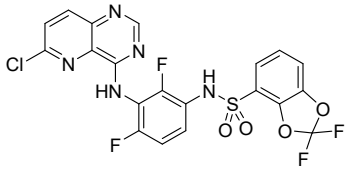
Tabla 2

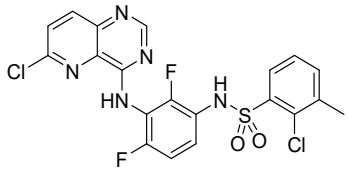
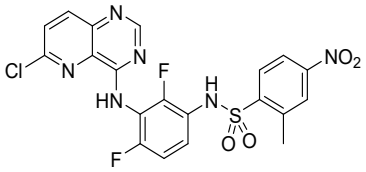
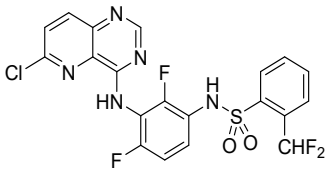
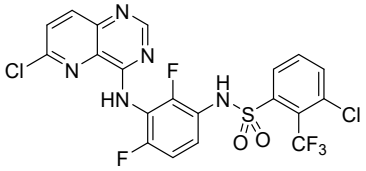
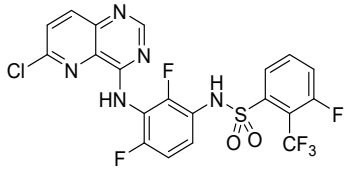
A-13	MS *m/z* (MH^+)	RMN ^{1}H (400 MHz)
	496.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.36 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 1H), 7.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz,

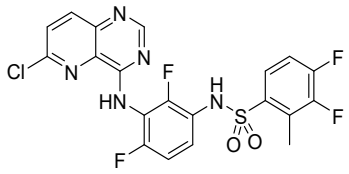
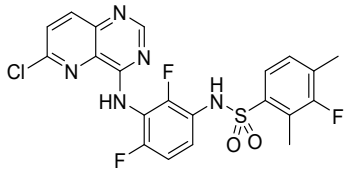
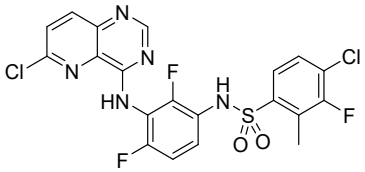
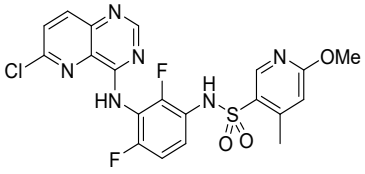
		1H), 3.81 (s, 3H)
	492.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.11 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
	473.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.74 (s, 1H), 10.13 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 - 8.02 (m, 4H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H)
	487.9	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.70 (s, 1H), 10.24 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.15 - 7.35 (m, 3H)
	484.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.48 (s, 1H), 10.16 (br. s., 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 1H), 7.25 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H)

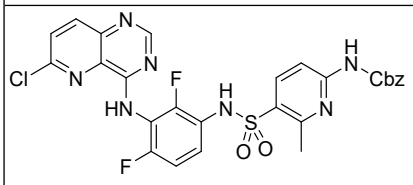
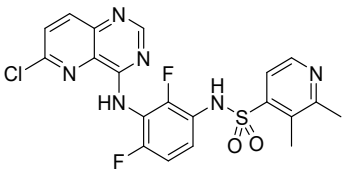
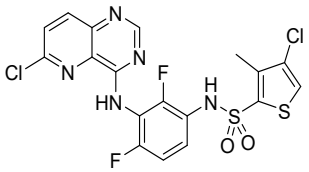
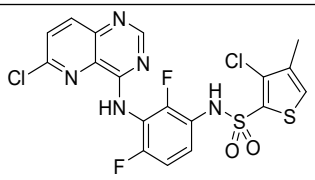
	496.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.51 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.80 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)
	480.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.46 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 7.27 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 2.0 Hz, 3H)
	513.9	RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8.75 (s, 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 6.93 - 7.05 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)
	515.9	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.67 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 9.0 Hz, 1H)

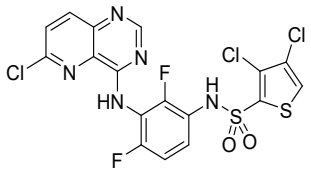
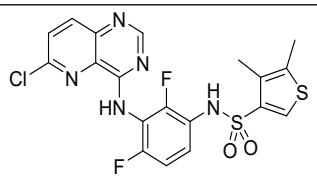
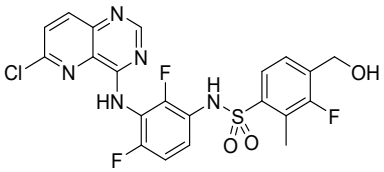
	510.3	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.38 (amplio s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 9.2, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.46 (d, J = 2.6 Hz, 3H)
	526.3	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.48 (amplio s, 1H), 10.37 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 14.5, 8.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)
	476.3	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.34 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 9.0 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.75 (dd, J = 8.02, 1.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.11 - 7.25 (m, 2 H), 2.99 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3 H).

	494.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.51 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.29 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.45 - 7.52 (m, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 7.15 - 7.28 (m, 2 H) 2.95 (q, *J*=7.4 Hz, 2 H) 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)
	510.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 0.78, 7.04 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 0.78, 8.22 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.30, 10.20 Hz, 1H), 7.17 (q, *J* = 9.40 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 7.30 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.24 Hz, 3H)
	530.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8.48 (s, 1H), 8-34 – 8.23 (m, 3H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 9.4, 6.0 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H)
	528.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.43 Hz, 1H), 7.27 - 7.45 (m, 2H), 7.17 - 7.27 (bs,

		1H), 6.96 (bs, 1H)
	496.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 10.19 (br, 1Hs), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd,J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.65 (dd,J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.40 (t,J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).
	507.2	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.70 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.00 - 8.19 (m, 4H), 7.54 (d, *J* = 4.70 Hz, 1H), 6.91 - 7.13 (m,1H), 2.80 (s, 3H)
	498.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.60 (s, 1 H) 10.09 (s, 1 H) 8.42 - 8.64 (m, 1 H) 8.21 - 8.33 (m, 1 H) 7.95 - 8.06 (m, 1 H) 7.67 - 7.93 (m, 3 H) 7.42 - 7.67 (m, 1 H) 7.06 - 7.40 (m, 3 H)
	550.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 10.21 (brs, 1H), 8.51 (d,J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 2H), 8.00 (dd,J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.86 (t,J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.22 (t,J = 9.3 Hz, 1H).
	534.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.85

		(dd,J = 11.4, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (td,J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.22 (td,J = 8.9, 1.0 Hz, 1H)
	498.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd,J = 8.8, 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (dd,J = 17.2, 9.1 Hz, 1H), 7.30 (td,J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.21 (td,J = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 2.52 (d,J = 2.5 Hz, 3H)
	494.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d,J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (td,J = 9.2, 1.3 Hz, 1H), 2.46 (d,J = 2.4 Hz, 3H), 2.26 (d,J = 1.8 Hz, 3H)
	514.0	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.59 – 8.47 (m, 1H), 8.31 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.31 (td,J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.22 (t,J = 9.1 Hz, 1H), 2.52 (d,J = 2.5 Hz, 3H)
	493.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.36 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*

		= 8.61 Hz, 1H), 7.32(dt, *J* = 5.67, 8.71 Hz, 1H), 7.12 - 7.29 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
	612.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.73 (br. s., 1H), 11.95 (br. s., 1H), 10.74 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 3.52 Hz,1H), 8.15 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.24 - 7.48 (m, 4H), 7.13 - 7.24 (m, 1H),5.12 - 5.22 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)
	477.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.62 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.34 - 8.60 (m, 2H), 8.28 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* =5.09 Hz, 1H), 7.09 - 7.33 (m, 2H), 2.53 (s, 6H)
	502.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.61 (s, 1 H) 10.32 (br. s., 1 H), 8.51 - 8.59 (m, 1 H), 8.21 - 8.34 (m, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.32 (td, J=8.6, 5.9 Hz, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H)
	502.1	No determinado

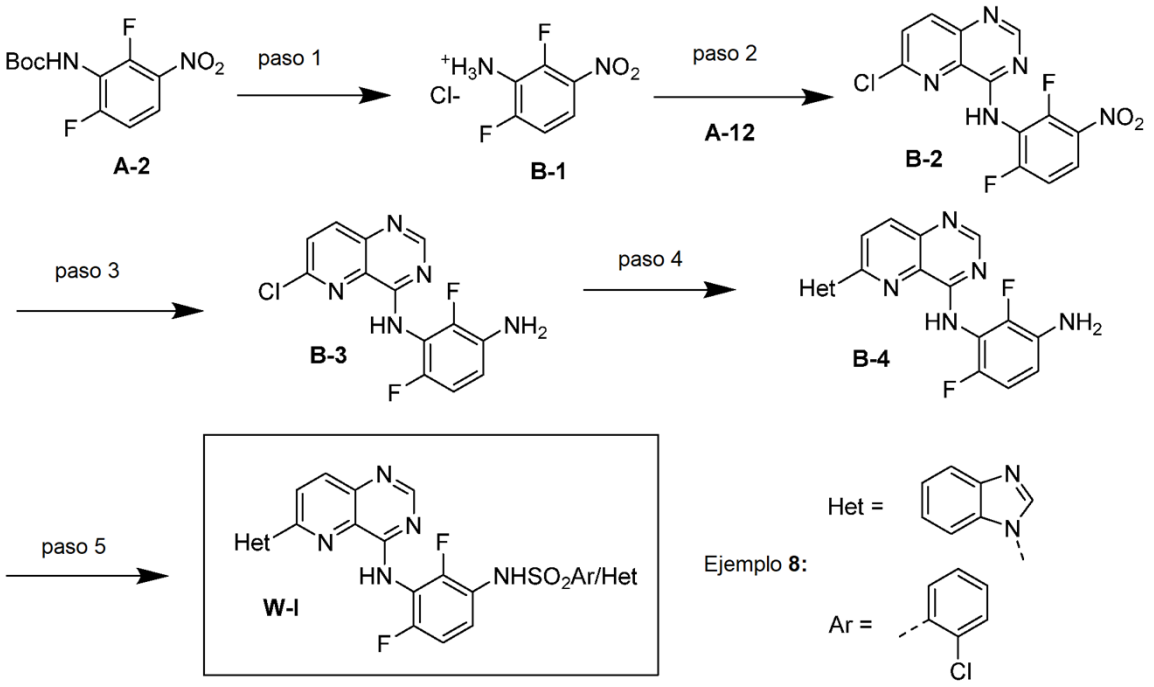
	522.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.19 (d,J = 11.4 Hz, 1H), 8.52 (d,J = 3.6 Hz, 1H), 8.28 (d,J = 8.9 Hz, 1H), 8.22 (d,J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd,J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd,J = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t,J = 9.0 Hz, 1H).
	482.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.55 – 8.51 (m, 1H), 8.32 – 8.24 (m, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
		No determinado

Paso 4 – Preparación del Ejemplo **1** (**W-I**: Ar = 4-metoxifenilo, Het = 1-bencimidazolilo): Cloropiridina **A-13** (Ar = 4-metoxifenilo; 25 mg, 0.05 mmol), bencimidazol (11 mg, 0.09 mmol, 1.8 equiv.), polvo de Cu (0.3 mg), BINOL-racémico (0.5 mg) y carbonato de cesio (2.3 equiv., 39 mg, 0.12 mmol) se pesaron en un vial de 4 mL y se agregó DMSO (0.7 mL). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 125 °C por 2h (se produjo una solución anaranjada-marrón oscura). La LCMS mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se acidificó con AcOH (200 µL) y se

inyectó sobre una HPLC de fase inversa preparativa usando un gradiente de 30-100% de MeOH 0.05% de TFA. La sal de TFA-Inhibidor **1** se obtuvo como un polvo beige después de la liofilización (17 mg).

Otros ejemplos de inhibidores preparados en una forma similar se describen en las Tablas 3 y 4 (Método A).

Síntesis de inhibidores W-I usando el Método Sintético B (Ejemplo 8):



Paso 1: El Carbamato **A-2** (1.50 g) se disolvió en 8.2 mL de una solución de HCl 4M en dioxano. Después de 5 minutos a temperatura ambiente, la solución marrón pálida se volvió una suspensión amarilla pálida. Se dejó agitar por 16h (la LCMS mostró la conversión completa al producto deseado). La mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo

presión reducida y el residuo sólido se co-evaporó con tolueno 2x y se secó bajo vacío. El sólido verde pálido resultante (1.11 g, 97% de rendimiento) se usó como tal sin purificación adicional: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 7.31 (ddd, J = 9.2, 8.0, 5.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 1H).

Paso 2: La sal de clorhidrato de anilina **B-1** del paso 1 (600 mg, 2.85 mmol) y dicloropiridopirimidina **A-12** (1.1 equiv., 627 mg, 3.13 mmol) se suspendieron en AcOH (8 mL) y se agitaron a 50 °C por 1.5h en tal punto la reacción se encontró por ser completa por LCMS. La solución marrón oscura se dejó enfriar a temperatura ambiente después se vertió lentamente en 30 mL de hielo/agua. Una vez que el hielo se ha derretido, la suspensión se sonicó y los sólidos se recolectaron por filtración y se lavaron con agua. Después del secado bajo vacío, se obtuvo cloropiridina **B-2** (878 mg, 91% de rendimiento) como un sólido beige el cual se usó como tal sin purificación adicional: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.39 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.29 (td, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H). MS *m/z* 338.0 (MH^+).

Paso 3: Nitroareno **B-2** (875 mg, 2.6 mmol) y dihidrato de dicloruro de estaño (II) (5 equiv., 2.92 g, 13 mmol) se suspendieron en 20 mL de etanol. La mezcla se calentó a 60 °C, proporcionando una solución anaranjada oscura, y se agitó a tal temperatura por 2h en tal punto la

reacción se analizó por LCMS y se encontró por ser completa. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente luego se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayoría del etanol. El concentrado se recuperó en EtOAc (150 mL) y una solución 1 de NaOH se agregó hasta que se obtuvieron dos fases casi claras. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 veces más con 50 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua después salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, concentraron y se secaron bajo vacío. Se obtuvo la anilina **B-3** (792 mg, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo marrón pálido que se usó como tal sin purificación adicional: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 9.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H). MS *m/z* 308.0 (MH^+).

Paso 4 – Preparación de anilina **B-4** (Het = 1-bencimidazolilo): La cloropiridopirimidina **B-3** (495 mg, 1.6 mmol) se cargó en un matraz de 50 mL y se disolvió en 6 mL de DMSO. Bencimidazol (1.15 equiv., 220 mg, 1.85 mmol), carbonato de cesio (2.3 equiv., 1.21 g, 3.7 mmol), polvo de cobre (0.01 equiv., 1 mg) y BINOL (0.01 equiv., 4.5 mg) se agregaron entonces. La mezcla oscura resultante se agitó a 100 °C por 2h. El análisis de LCMS en tal punto reveló conversión de ~40%. La temperatura se aumentó a 120 °C y la mezcla se dejó agitar por otras 2 horas en tal

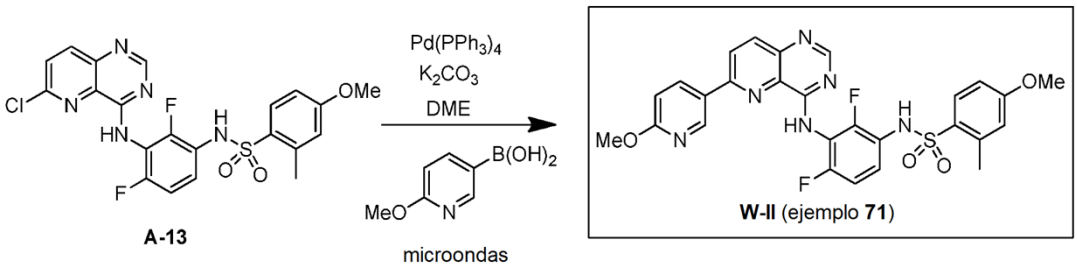
punto solamente un rastro de la anilina de partida está presente. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente después se neutralizó (pH 7) con HCl 1N. También se dividió entre agua (75 mL) y DCM (100 mL). Después de la agitación, ~ 5g de celite® se agregaron a la emulsión marrón la cual se filtró a través de una almohadilla de celite®, lavando con DCM. Lo filtrado (dos capas claras) se transfirió en un embudo separador y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. La porción orgánica luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (combiflash) sobre una columna de 24 g usando un gradiente de 100% de DCM a 40% de *i*-PrOH en DCM. Las fracciones apropiadas (Rf = 0.25 en 1:9 *i*-PrOH / DCM) se combinaron y concentraron para proporcionar 124 mg de **B-4** (Het = 1-bencimidazolilo) como un sólido amarillo oscuro el cual es una mezcla molar 1:1 del producto deseado y bencimidazol sin reaccionar. El material crudo se usó sin purificación adicional para el paso de sulfonilación (Paso 5): RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 9.79 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.49 (m, 2H), 6.95 (td, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 5.13

(s, 2H). MS *m/z* 390.1 (MH^+).

Paso 5 (Ejemplo **8**): cloruro de 2-clorobencensulfonilo (2 equiv., 26 mg, 0.12 mmol) se pesó en un vial de 4 mL y se disolvió en 0.5 mL de THF. La anilina **B-4** cruda se agregó entonces (24 mg, 0.06 mmol) seguido por piridina (6 equiv., 30 µL, 0.37 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C por 18h en tal punto la reacción se encontró por ser completa por LCMS (también presente en la mezcla está un producto secundario correspondiente a la adición del cloruro de sulfonilo sobre el bencimidazol residual que contamina el material de partida (MS *m/z* 293.0: MH^+). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente después se apagó por la adición de 0.2 mL de ácido acético y se diluyó a 2 mL con metanol. El producto se aisló por HPLC-prep (condiciones de MeOH/H_2O/0.1% de ácido fórmico, gradiente de 50% → 100% de metanol). Las fracciones que contienen el pico mayor se combinaron y concentraron parcialmente para eliminar metanol. La suspensión resultante se disolvió por la adición de unos pocos mililitros de acetonitrilo después la solución se congeló y liofilizó. Se obtuvieron 9.8 mg del producto deseado (Ejemplo **8**) como un sólido beige.

Otros ejemplos de inhibidores preparados en una forma similar se describen en las Tablas 3 y 4 (Método B).

Síntesis de inhibidores W-II usando el Método Sintético C y reactivos de organoboro a través del acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (Ejemplos 71 y 510):

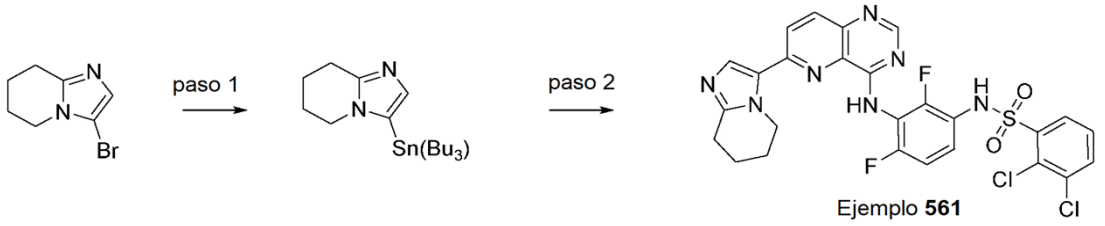


Un vial de microondas de 2 mL se cargó con 30 mg (1 equiv.) de cloropiridopirimidina **A-13**, 2 equiv. de ácido 6-metoxipiridil-3-borónico (19 mg) y 4 equiv. de carbonato de potasio anhidro (34 mg). DME (1.5 mL) y agua (0.5 mL) se agregaron entonces y el gas de nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla por 2 minutos. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.05 equiv., 3.5 mg), gas de nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla por otros 2 minutos y el vial se selló. La mezcla de reacción se irradió entonces en un microondas por 1h a 90 °C. El análisis de LCMS en tal punto reveló que la reacción está completa. La mezcla de reacción se trató con 0.6 mL de ácido acético y concentró a ~0.5 mL bajo presión reducida. Luego se diluyó a 2 mL con metanol y DMSO, se filtró y purificó por HPLC prep (condiciones de MeOH/H_2O/0.1% de ácido fórmico, gradiente de 50% → 100% de metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron parcialmente para

eliminar metanol. La suspensión resultante se disolvió por la adición de unos pocos mililitros de acetonitrilo después la solución se congeló y liofilizó. El inhibidor del Ejemplo **71** se obtuvo como un sólido beige (15 mg).

Otros ejemplos de inhibidores preparados en una forma similar usando el fragmento de cloropiridina apropiado **A-13** (Tabla **2**) y ácidos borónicos o ésteres de boronato comercialmente disponibles se listan bajo el método **C** en la Tabla **4**. El análogo del Ejemplo **510** se preparó en una forma similar usando el éster de boronato, carbonato de cesio comercialmente disponibles como base, trans-diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) como catalizador y dioxano como solvente.

Síntesis de inhibidores W-II usando el Método Sintético C y reactivos de organoestaño a través de acoplamiento cruzado de Stille (Ejemplo 561):



Ejemplo **561**

Paso 1: A una solución del bromuro comercialmente disponible (100 mg, 0.497 mmol) en THF (5 mL) a -78°C bajo N_2 se agregó una solución de 2.5M nBuLi en hexanos (0.24 mL, 0.597 mmol) y se agitó a esta temperatura por 30 min. Después de este tiempo, se agregó

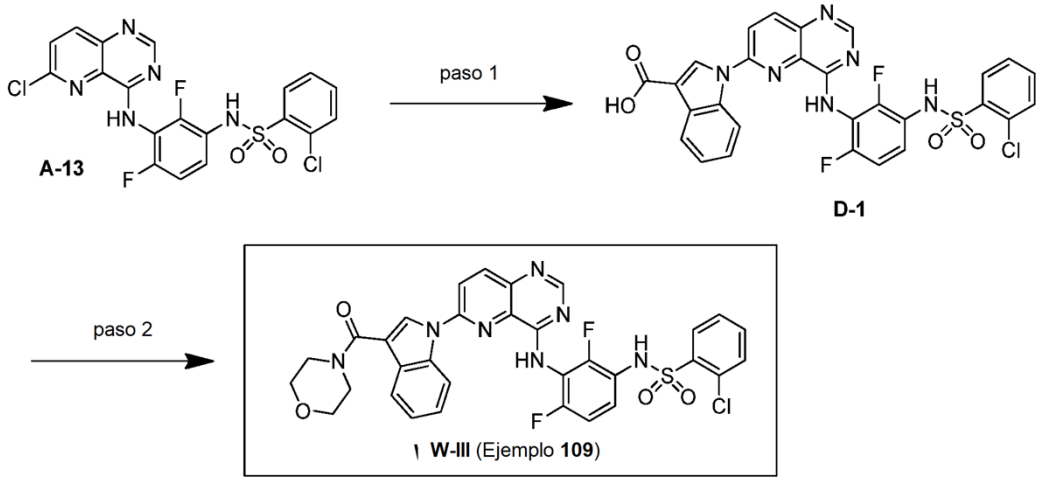
cloruro de tri-n-butilestaño (0.13 mL, 0.497 mmol) y la solución resultante se agitó por 30 min. Después de la terminación, se agregó EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar el intermediario de organoestaño (154 mg, 75 %). MS *m/z* 413.2 (MH^+).

Paso 2: Un vial cargado con el reactivo de organoestaño del paso 1 (40 mg, 0.0968 mmol), 2,3-dicloro-N-[3-[(6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-2,4-difluoro-fenil]bencensulfonamida (50 mg, 0.0968 mmol), yoduro de cobre (I) (1.2 mg, 0.0290 mmol), (R)-(+)-2,2''-bis(difenilfosfino)-1,1''-binaftilo (12 mg, 0.0194 mmol) y complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (7.1 mg, 0.00968 mmol) en PhMe - DMF 1:1 (0.5 mL) se desgasificó y se purgó 3 veces con N_2. La mezcla se agitó a 90 °C por 16h horas bajo una atmósfera de N_2. Después de la terminación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, luego se lavó 3 veces con 10% de solución acuosa de KF, seguido por salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó sobre HPLC de fase inversa con ACN en 0.1% de HCOOH ac. para proporcionar después de la liofilización el Ejemplo **561** (2.7 mg, 5%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 9.00 Hz,

1H), 8.39 - 8.62 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.91 (dd,*J* = 1.17, 7.83 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.02 Hz, 2H), 7.27 (br. s., 1H), 7.17 (br. s., 1H), 6.83 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 2H),3.51 - 3.60 (m, 2H), 1.54 - 1.79 (m, 4H), 1.17 - 1.38 (m, 3H). MS *m/z* 712.3 (MH^+).

Otros ejemplos de inhibidores preparados en una forma similar usando el fragmento de cloropiridina apropiado **A-13** (Tabla **2**) y ya sea compuestos de organo estaño o bromuros comercialmente disponibles que se convirtieron a las especies de organoestaño correspondientes como se describe anteriormente para el paso 1, se listan bajo el método **C** en la Tabla **4** (Ejemplos **562 – 565, 590 y 591**).

Método General para la síntesis de inhibidores de fórmula W-III (Método D, X = CH) – Síntesis del Ejemplo 109:



Paso 1 – Preparación de ácido carboxílico **D-1:** Se cargó cloropiridopirimidina **A-13** (Ar = 2-

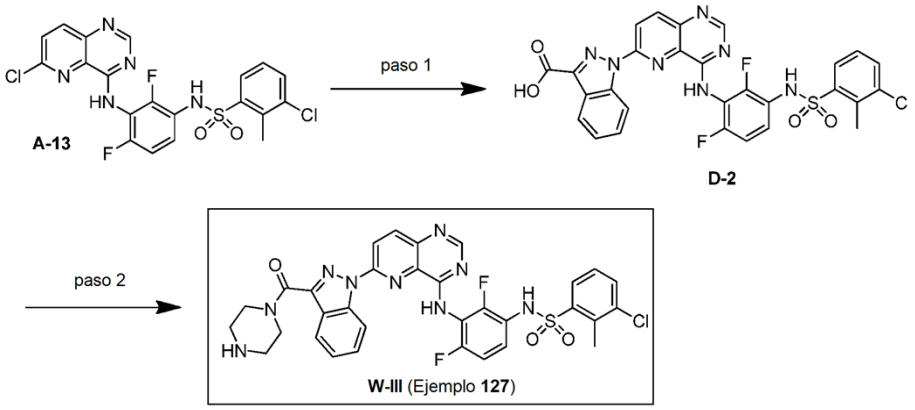
clorofenilo) (150 mg, 0.3 mmol, 1 equiv.) en un vial de 4 mL seguido por indol-3-carboxilato de metilo (71 mg, 0.4 mmol, 1.3 equiv.), cobre (0) (0.6 mg, 0.03 equiv.), BINOL (2.7 mg, 0.03 equiv.), carbonato de cesio (150 mg, 0.47 mmol, 1.5 equiv.) y DMSO (1.5 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 °C por 1.75h proporcionando una solución marrón oscura (el análisis de LMCS mostró la conversión completa). La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente luego se agregaron 6 equivalentes (0.5 mL) de hidróxido de sodio 4N a la mezcla. Se agitó a 50 °C por 1h (la LCMS mostró la conversión completa al ácido carboxílico). La mezcla se diluyó con agua (2 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite® para eliminar las partículas insolbules. Se acidificó entonces a ~ pH 1 con HCl 1N y se diluyó con 10 mL de agua proporcionando una suspensión similar a gel (no filtrable). La mezcla se extrajo 3x con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para proporcionar 220 mg del ácido carboxílico crudo como un sólido amarillo: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 12.56 (br. s., 1H), 10.53 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.23 - 8.29 (m, 1H), 8.16 - 8.22 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0,

1.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 7.24 - 7.33 (m, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H). MS *m/z* 607.0 (MH^+).

Paso 2 – Preparación del inhibidor **W-III** (Ejemplo **109**): Al ácido carboxílico crudo del paso 1 (30 mg, 1 equiv.) en NMP (1 mL) se agregó DIEA (40 µL, 6 equiv.) y HATU (30 mg, 2 equiv.). La solución se dejó agitar por 2-3 min. proporcionando una solución amarilla oscura. La morfolina (7 mg, 2 equiv.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3h en tal punto la reacción se encontró por ser completa por LCMS. La reacción se apagó por la adición de 0.2 mL de ácido acético luego se diluyó a 2 mL con metanol, se filtró y purificó por HPLC-prep (condiciones de $MeOH/H_2O$/0.1% de ácido fórmico, gradiente de 50% → 100% de metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron parcialmente para eliminar metanol. La suspensión resultante se disolvió por la adición de unos pocos mililitros de acetonitrilo después la solución se congeló y liofilizó. La amida del Ejemplo **109** (14.5 mg) se obtuvo como un sólido blancuzco.

Otros ejemplos de inhibidores preparados en una forma similar se listan bajo el método **D** en la Tabla **4**.

Método General para la síntesis de inhibidores de fórmula W-III (Método D, X = N) – Síntesis del Ejemplo 127:



Paso 1 – Preparación de ácido carboxílico **D-2:** Se cargó cloropiridopirimidina **A-13** (Ar = 3-cloro-2-metilfenilo) (300 mg, 0.6 mmol, 1 equiv.) en un vial de 4 mL seguido por éster metílico del ácido 3-indazolcarboxílico (140 mg, 0.79 mmol, 1.3 equiv.), cobre (0) (1 mg, 0.03 equiv.), BINOL (5 mg, 0.03 equiv.), carbonato de cesio (295 mg, 0.91 mmol, 1.5 equiv.) y DMSO (2 mL). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 100 °C por 1.5h proporcionando una solución marrón oscura. El análisis de LCMS reveló que la reacción fue esencialmente completa. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente después se agregaron 6 equivalentes (0.9 mL) de una solución 4N de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a 50 °C por 1.5h (la LCMS mostró la saponificación completa del éster metílico). La mezcla se diluyó con agua (3 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite® mientras todavía está caliente, para eliminar las partículas insolubles. Se

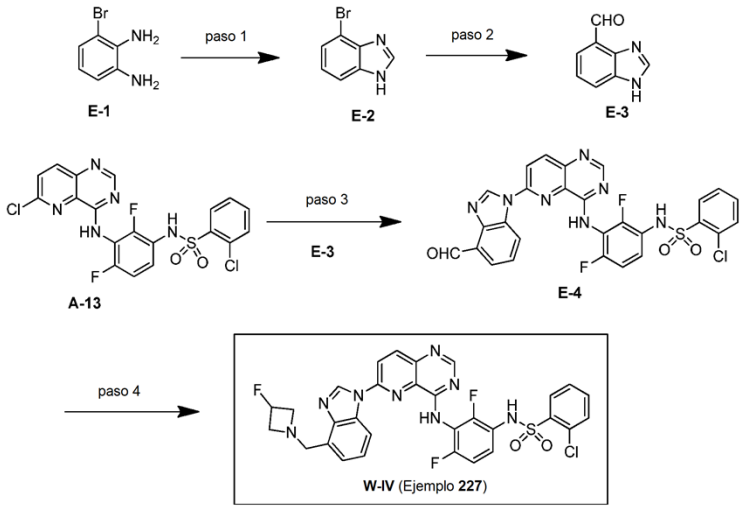
acidificó entonces a pH ~1 con HCl 1N y se diluyó con 10 mL de agua proporcionando una suspensión fina después de la sonicación. Los sólidos se recolectaron por filtración y se secaron bajo vacío. El ácido carboxílico **D-2** crudo (Ar = 3-metil-2-clorofenilo) se obtuvo como un sólido beige (398 mg): RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 13.70 (br. s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H). MS *m/z* 622.0 (MH^+).

Paso 2 – Preparación del inhibidor **W-III** (Ejemplo **127**): El ácido carboxílico crudo del paso 1 (30 mg, 1 equiv.) se disolvió en NMP (1 mL) y se agregaron DIEA (50 µL, 6 equiv.) y HATU (37 mg, 2 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente por 2-3 min. proporcionando una solución amarilla oscura. *N*–Boc-piperazina (18 mg, 2 equiv.) se agregó entonces y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2h en tal punto la reacción se encontró por ser completa por LCMS. La reacción se apagó por la adición de 1 mL de una solución saturada de cloruro de amonio luego se diluyó a 4 mL con agua. La suspensión resultante entonces se sonicó, y los sólidos se recolectaron por filtración. Luego se lavaron con agua y se secaron bajo vacío. Los sólidos entonces se

recuperaron en DCM (1 mL) y MeOH (0.5 mL) y se trataron con 1 mL de una solución 4N de HCl en dioxano. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, el análisis de LCMS mostró la escisión completa del grupo protector Boc. La mezcla se concentró a sequedad, el residuo se disolvió en MeOH y purificó por HPLC-prep (condiciones de MeOH/H_2O/0.1% de ácido fórmico, gradiente de 30% → 100% de metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron parcialmente para eliminar metanol. La suspensión resultante se disolvió por la adición de unos pocos mililitros de acetonitrilo después la solución se congeló y liofilizó. La amida del Ejemplo **127** (14 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido.

Otros ejemplos de inhibidores preparados en una forma similar se listan bajo el método **D** en la Tabla **4**.

Método General para la síntesis de inhibidores de fórmula W-IV (Método E) – Síntesis del Ejemplo 227:



Paso 1 – Preparación del intermediario **E-2**: 3-Bromo-1,2-fenilendiamina (2.00 g, 10.7 mmol) se cargó en un matraz de 50 mL junto con 15 mL de ácido fórmico. La mezcla se llevó a reflujo en un baño de aceite a 120 °C y se agitó por 4h. La mezcla se concentró bajo presión reducida a un residuo aceitoso oscuro, se diluyó con agua y se enfrió en un baño de hielo. La neutralización de la mezcla se inició con NaOH 1N y terminó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Los sólidos marrón oscuro se recolectaron por filtración en un embudo Buchner y se lavaron con agua. Los sólidos entonces se secaron bajo vacío, proporcionando 1.91 g del bromobencimidazol **E-2** deseado como un sólido marrón oscuro que se usó como tal: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 12.81 (br. s., 1H), 8.30 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H). MS *m/z* 197.0 (MH^+).

Paso 2 – Preparación del intermediario **E-3**: Adaptando un procedimiento descrito en el documento WO 2004/076411A2, bromobencimidazol **E-2** (350 mg, 1.776 mmol) se disolvió en 8 mL de THF anhidro. Se agregó dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (78 mg, 1.95 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la reacción se enfrió a -78 °C y se agregó por goteo 1.4 molar de terc-butil litio (2.66 ml, 3.73 mmol) en pentano. La mezcla de reacción se volvió muy viscosa y la agitación fue difícil. Después de 30 minutos, la mezcla se apagó por la adición de

DMF (0.55 ml, 7.1 mmol). Se dejó calentar a temperatura ambiente luego se dividió entre EtOAc y una mezcla 1:1 de agua y una solución saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera luego se secaron sobre Na_2SO_4. La capa orgánica luego se filtró y concentró descendentemente a un residuo. El sólido gomoso marrón oscuro resultante se trituró dos veces con 2 mL de hexanos para eliminar el aceite mineral del NaH. El sólido se recuperó entonces en 6 mL de EtOAc y se sonicó. Los sólidos se recolectaron por filtración y se secaron bajo succión para dar **E-3** (117 mg) como un sólido marrón oscuro: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 13.01 (br. s., 1H), 10.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H). Un segundo cultivo de producto (148 mg de ~80% de homogeneidad) se recuperaron de los licores madre.

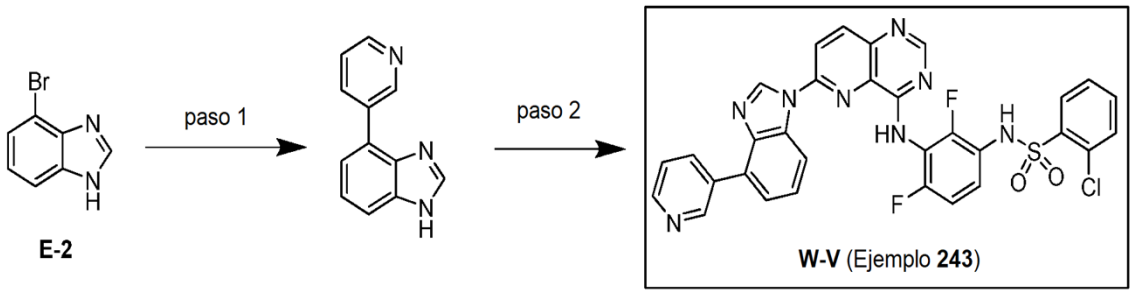
Paso 3 – Preparación del intermediario **E-4**: Se cargó cloropiridopirimidina **A-13** (Ar = 2-clorofenilo: 75 mg, 1 equiv.) en un vial de 4 mL junto con bencimidazol **E-3** crudo del paso 2 (26 mg, 1.15 equiv.), cobre (0) (0.3 mg, 0.03 equiv.), BINOL (1.3 mg, 0.03 equiv.), carbonato de cesio (76 mg, 1.5 equiv.) y DMSO (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 °C por 1h en tal punto la LCMS mostró la reacción completa. La mezcla se dejó enfriar a

temperatura ambiente después se apagó por la adición de 0.1 mL de ácido acético. La mezcla se diluyó a 10 mL con agua después se sonicó. Lo precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua. Los sólidos marrones luego se secaron bajo vacío. El intermediario crudo **E-4** (98 mg) se obtuvo como un sólido marrón y se usó como tal en el paso 4: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.85 (br. s., 1H), 10.53 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 9.54 (br. s., 1H), 8.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.45 - 8.63 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.73 (m, 3H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.34 (m, 2H). MS *m/z* 592.1 (MH^+).

Paso 4 – Preparación del inhibidor **W-IV** (Ejemplo **227**): Clorhidrato de 3-Fluoroazetidina (17 mg, 0.15 mmol) se cargó en un vial de 4 mL junto con 1 mL de metanol y una solución 4N de hidróxido de sodio (0.038 ml, 0.15 mmol). El aldehído crudo **E-4** del paso 3 (30 mg, 0.051 mmol) se agregó entonces y la mezcla se calentó a 50 °C por 10 minutos. Cianoborohidruro de sodio (9.55 mg, 0.15 mmol) se agregó finalmente. La mezcla de reacción se dejó agitar a 50 °C por otras 2h en tal tiempo la conversión fue completa por LCMS. Se apagó por la adición de una solución de ácido acético (0.2 mL) en 0.5 mL de DMSO, la solución se filtró y el producto se aisló por HPLC-prep (gradiente de 30% → 100% de MeOH en H_2O, 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron para eliminar

metanol después se congelaron y liofilizaron. El compuesto del Ejemplo **227** (12.7 mg) se aisló como un sólido blancuzco.

Método General para la síntesis de inhibidores de fórmula W-V (Método F) – Síntesis del Ejemplo 243:



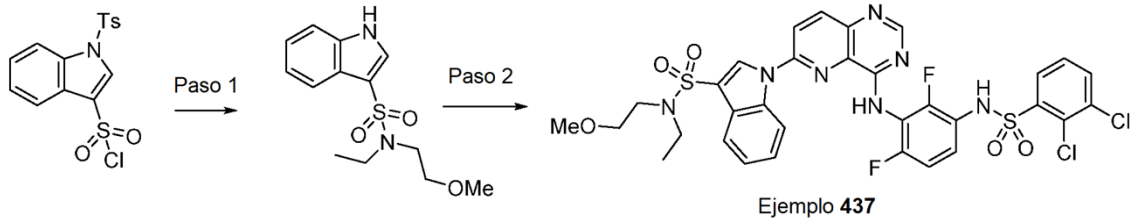
Paso 1: Bromobencimidazol **E-2** (70 mg, 0.355 mmol), carbonato de potasio (196 mg, 1.42 mmol) y ácido 3-piridilborónico (57 mg, 0.46 mmol) se cargaron en un vial de 4 mL y se agregaron dioxano (2 mL) y agua (0.7 mL). El gas de argón se burbujeó a través de la mezcla por 1 minuto y luego se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16.4 mg, 0.014 mmol). El gas de argón se burbujeó nuevamente a través de la solución por 3 min, el vial se selló y se calentó a 100°C por 2 horas (la conversión al producto deseado se completó como se juzga mediante análisis de LCMS). La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Después del secado sobre $MgSO_4$, el extracto se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea usando sílice pre-tratada con Et_3N y un gradiente de DCM – 20%

iPrOH/DCM para proporcionar el intermediario de bencimidazol deseado (58 mg, 84% de rendimiento): RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 12.71 (amplio s, 1H), 9.24 (s. 1H), 8.57 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (amplio d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.8, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H). MS *m/z* 196.1 (MH^+).

Paso 2 (Ejemplo **243**): El bencimidazol crudo del paso 1 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 2-clorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Otros compuestos (por ejemplo, Ejemplos **251**, **272**, **273** y **342)** se prepararon en una forma similar usando el ácido borónico apropiado comercialmente disponible en el paso 1 y el intermediario de cloropiridina **A-13** (Ar = 3-fluoro-2-metilfenilo o 2,3-diclorofenilo).

Método General para la síntesis de inhibidores de fórmula W-VI (Método G) – Síntesis del Ejemplo 437:



Ejemplo **437**

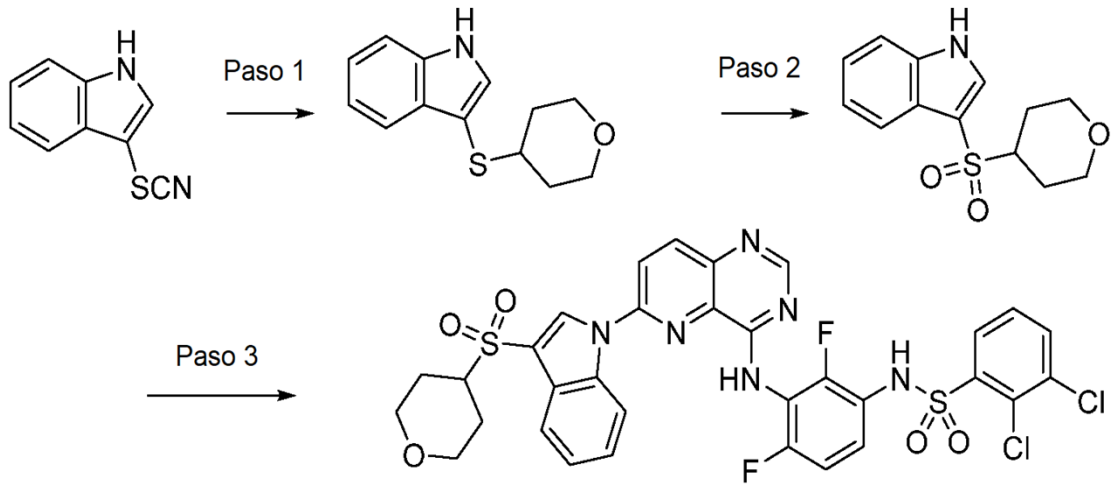
Paso 1: A un vial con una barra agitadora se agregó el cloruro de 1-(p-tolilsulfonil)indol-3-

sulfonilo (117 mg, 0.316 mmol) (*Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2009**, 57, 591) en THF anhidro (1.5mL). La solución se enfrió a 0 °C y se agregó DIEA (0.11 mL, 0.633 mmol) por goteo. N-(2-metoxietil)etilamina (0.039 mL, 0.316 mmol) se agregó entonces por goteo y la mezcla de reacción se calentó suavemente a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1h. Después de la terminación, 10% de KOH acuoso se agregó por goteo (mismo volumen como el solvente). La reacción se calentó a 60°C durante la noche. Después de la terminación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se agregó NH4Cl ac.. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró a sequedad para proporcionar el derivado de sulfonamida esperado (86 mg, 96%) como un aceite anaranjado ligero. MS *m/z* 283.2 (MH^+).

Paso 2 (Ejemplo **437**): La indolsulfonamida del paso 1 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Otros ejemplos de inhibidores preparados en una forma similar usando la amina apropiada en el paso 1 se listan bajo el Método **G** en la Tabla **4**.

Método General para la síntesis de inhibidores de fórmula W-VII (Método H) – Síntesis del Ejemplo 466:



W-VII (Ejemplo **466**)

Paso 1: A una solución de 1H-indol-3-il-tiocianato (*Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2014**, *189*, 1378) (100 mg, 0.574 mmol) en iPrOH (5 mL) se agregó nonahidrato de sulfuro de sodio (414 mg, 1.72 mmol) disuelto en agua 0.5 mL, luego la mezcla resultante se agitó a 50 °C por 2 hrs. Después de este tiempo, se agregó 4-clorotetrahidropirano (0.19 mL, 1.72 mmol) y se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se separó. La capa orgánica se lavó con agua (15 mL) seguido por salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró bajo vacío para dar el sulfuro crudo, el cual se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

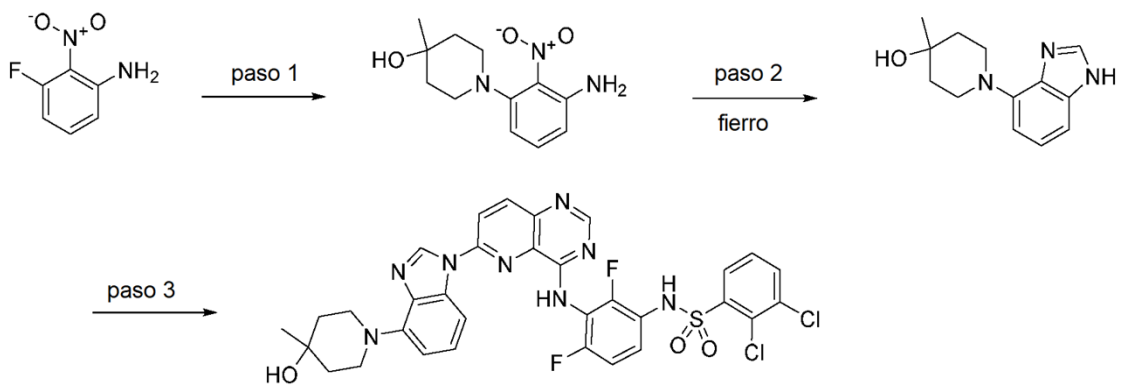
Paso 2: El sulfuro del paso 1 se disolvió en DCM y se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (297 mg, 1.72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2h. Después de la terminación, la reacción se apagó agregando 10mL de una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ 1:1 y 10% de Na_2SO_3 ac. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Se agregó EtOAc y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua (15 mL) luego solución saturada de salmuera (15mL). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se filtró antes de la concentración a sequedad para proporcionar la sulfona esperada (154 mg, 98 %) la cual se disolvió en DMSO y usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. MS *m/z* 266.2 (MH^+).

Paso 3 (Ejemplo **466**): El indol del paso 2 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Otros ejemplos de inhibidores preparados en una forma similar usando el agente de alquilación apropiado en el paso 1 se listan bajo el método **H** en la Tabla **4**.

Método General para la síntesis de inhibidores de fórmula W-VIII (Método I) – Síntesis de los Ejemplos 524 y 665:

Ejemplo **524** (metal de fierro como agente reductor para el paso 2):



W-VIII (Ejemplo **524**)

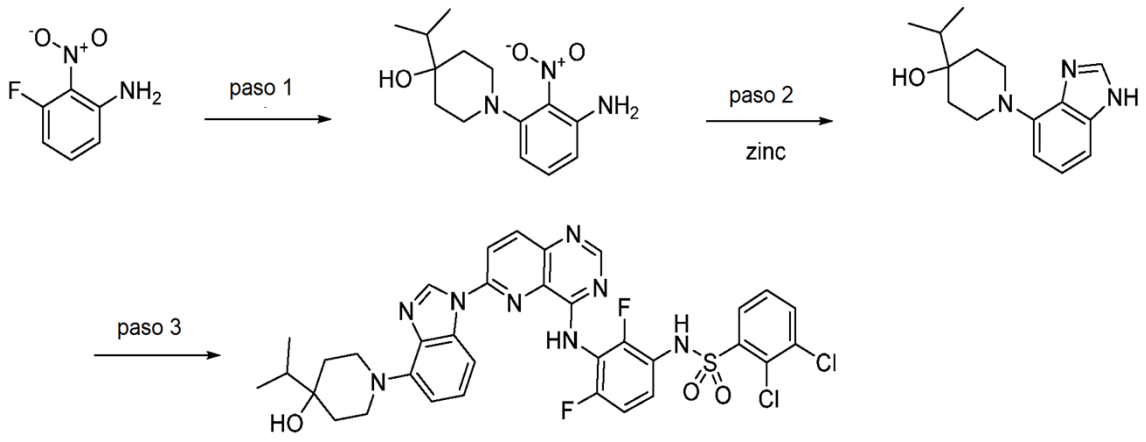
Paso 1: 4-Metilpiperidin-4-ol (0.24 g, 1.84 mmol) y carbonato de potasio (0.49 g, 3.52 mmol) se agregaron a una solución de 3-fluoro-2-nitro-anilina (0.25 g, 1.60 mmol) en MeCN (2.6 mL). La mezcla resultante se agitó a 85 °C por 10 h. Se eliminó el MeCN bajo presión reducida y se agregó EtOAc. La suspensión se centrifugó y vertió en un matraz. La solución se concentró y el 1-(3-amino-2-nitro-fenil)-4-metil-piperidin-4-ol crudo (0.40 g, 94% de rendimiento) estuvo sin purificación adicional para el siguiente paso. MS *m/z* 252.2 (MH^+).

Paso 2 (usando fierro como agente reductor): Fierro (0.37 g, 6.70 mmol) y cloruro de amonio (0.36 g, 6.70 mmol) se agregaron a una mezcla de 1-(3-amino-2-nitro-fenil)-4-metil-piperidin-4-ol 0.34 g, 1.34 mmol) en iPrOH (6.5 mL) y ácido

fórmico (1.9 mL, 49.6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C y se agitó por 10h. La mezcla de reacción se enfrió descendentemente a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La solución se concentró y lo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-15% de MeOH en DCM) para proporcionar 1-(1H-bencimidazol-4-il)-4-metil-piperidin-4-ol (0.17 g, 55% de rendimiento) como un sólido espumoso rojizo. MS *m/z* 232.2 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.21 (br. s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.85 - 7.20 (m, 2H), 6.33 - 6.67 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.15 - 3.26 (m, 2H), 2.48 (td, *J* = 1.66, 3.72 Hz, 2H), 1.41 - 1.74 (m, 4H), 1.16 (s, 3H).

Paso 3 (Ejemplo **524**): el bencimidazol del paso 2 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Ejemplo **665** (metal de zinc como agente reductor para el paso 2):



W-VIII (Ejemplo **665**)

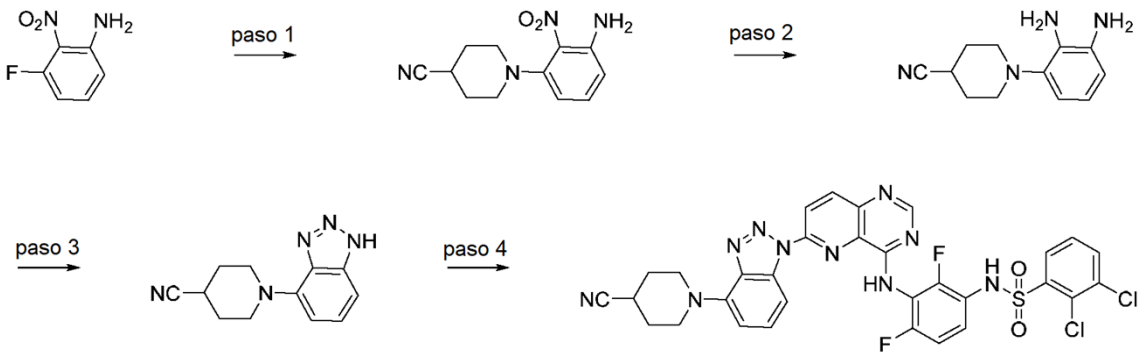
Paso 1: Carbonato de potasio (1.01 g, 7.33 mmol) y 4-isopropilpiperidin-4-ol (262 mg, 1.83 mmol) (WO2014/139144, 2014, A1) se agregaron a una solución roja brillante de 3-fluoro-2-nitro-anilina (0.25 g, 1.60 mmol) en ACN (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C por 16 h. Se agregó EtOAc y la suspensión se centrifugó. El sobrenadante se separó y se concentró bajo vacío para proporcionar la nitroanilina deseada (400 mg, 78% de rendimiento). MS *m/z* 280.2(MH^+).

Paso 2 (usando zinc como agente reductor): A una solución de la nitroanilina del paso 1 (280 mg, 1.25 mmol) en alcohol isopropílico (8 mL) se agregó zinc (820 mg, 12.5 mmol) y cloruro de amonio (671 mg, 12.5 mmol). La suspensión se agitó a 60 °C por 10 min después se agregó ácido fórmico (1.9 mL, 50.2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se agitó por 2h. Después de la terminación, se agregó EtOAc y la suspensión se centrifugó. El sobrenadante se separó y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice con MeOH en DCM para proporcionar el derivado de bencimidazol esperado (284 mg, 76 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.16 (br. s., 1H), 7.22 - 7.45 (m, 2H), 7.05 (br. s., 1H), 3.76 - 4.35 (m, 2H), 3.01 - 3.30 (m, 2H), 1.83 (dt, *J* = 3.94, 12.66 Hz, 2H), 1.46 - 1.71 (m, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.88 Hz, 6H). MS *m/z* 360.2 (MH^+). MS *m/z* 360.2 (MH^+).

Paso 3 (Ejemplo **665**, Tabla **4**): el bencimidazol del paso 2 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Otros ejemplos de inhibidores preparados en una forma similar usando la amina apropiada en el paso 1 y ya sea Fe o Zn como agente reductor en el paso 2 se listan bajo el método **I** en la Tabla **4**.

Método General para la síntesis de inhibidores de fórmula W-IX (Método J) – Síntesis del Ejemplo 600:



W-IX (Ejemplo **600**)

Paso 1: Clorhidrato de piperidin-4-carbonitrilo (0.103 g, 0.705 mmol) y carbonato de potasio (177 mg, 1.28 mmol) se agregaron a una solución roja brillante de 3-fluoro-2-nitro-anilina (100 mg, 0.641 mmol) en ACN (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 90 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y se centrifugó. El sobrenadante que contiene la nitroanilina deseada se separó y se usó como está en el siguiente paso. MS *m/z* 247.2(MH^+).

Paso 2: A la solución de nitroanilina del paso 1 se agregó cloruro de amonio (685 mg, 12.8 mmol) y zinc (419 mg, 6.41 mmol). La suspensión resultante se agitó a 40 °C por 1h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) luego se centrifugó. El sobrenadante se separó y se concentró bajo vacío. La 1,2-fenilendiamina resultante (101 mg, 73 %) se usó como está en el siguiente paso. MS *m/z* 217.2 (MH^+).

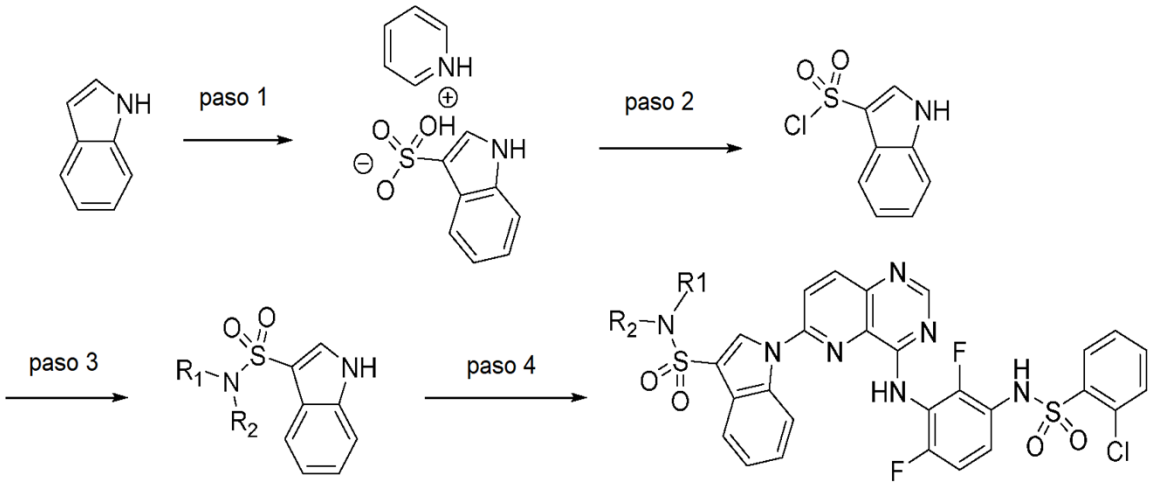
Paso 3: El producto del paso 2 se disolvió en AcOH (3 mL) después se agregó nitrito de sodio (32 mg, 0.647 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 1h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 mL), se lavó con agua (2x20 mL) seguido por $NaHCO_3$ ac. sat. (2x20 mL) luego salmuera (20 mL). La capa orgánica separada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar el benzotriazol deseado (75 mg, 0.330 mmol, 51 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.30 (t, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.45 (t, *J* = 9.38 Hz, 2H), 3.15 (td, *J* = 4.24, 8.41 Hz, 1H), 2.00 - 2.22 (m, 2H), 1.85 - 2.00 (m, 2H). MS *m/z* 228.2 (MH^+).

Paso 4: Una solución del benzotriazol del paso 3 (17 mg, 0.076 mmol), 2,3-dicloro-N-[3-[(6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-2,4-difluoro-fenil]bencensulfonamida (30 mg, 0.058 mmol), pentahidrato de sulfato de cobre (II) (1.9 mg, 0.0077 mmol), ácido trans-2-fenil-1-ciclopropancarboxílico (1.3 mg, 0.0077 mmol) y carbonato de potasio (21 mg, 0.155

mmol) en DMSO (1.5 mL) se agitaron a 100°C por 3h. Después de la terminación, la mezcla se enfrió descendentemente a temperatura ambiente, se diluyó con DMSO y purificó por HPLC (MeOH + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico) para proporcionar el Ejemplo **600** (11 mg, 25%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.45 (br. s., 1H), 8.76 (d, *J* = 9.01 Hz, 1H), 8.45 - 8.63 (m, 2H), 8.31 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.73 - 8.02 (m, 2H),7.41 - 7.70 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 7.13 (br. s., 1H), 6.87 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 12.38 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 10.38 Hz, 2H), 3.20 (br. s.,2H), 2.11 (br. s., 2H), 1.96 (d, *J* = 10.01 Hz, 2H). MS *m/z* 707.2 (MH^+).

Otros ejemplos de inhibidores preparados en una forma similar usando la amina apropiada en el paso 1 se listan bajo el método **J** en la Tabla **4**.

Método General para la síntesis de inhibidores de fórmula W-X (Método K) – Síntesis del Ejemplo 112:



Paso 1: Cloruro de 3-indolsulfonilo se preparó como se describe en *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3588. Una solución de indol (3 g, 25.6 mmol) y trióxido-piridina de azufre (4.08 g, 25.6 mmol) en piridina (15 mL) se calentó a reflujo (115 °C) bajo agitación por 2 h. Después de 2 h, la reacción se enfrió descendentemente a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL). La capa acuosa se lavó con éter dietílico (20 mL) dos veces. La capa acuosa se evaporó a sequedad para dar 1H-indol-3-sulfonato de piridinio crudo (5.30 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. El material crudo se usó como tal en el siguiente paso.

Paso 2: El 1H-indol-3-sulfonato de piridinio crudo del paso 1 (4.60 g, 16.7 mmol) a partir del paso previo se disolvió en una mezcla 1:1 de sulfolano:acetonitrilo (50 mL). La suspensión blanca se enfrió a 0 °C, y se agregó $POCl_3$ (3.42 mL, 36.7 mmol) por goteo bajo agitación resultando una solución marrón ligera. La reacción se calentó a 70 °C por 1 h. Después de 1 h, la solución anaranjada se enfrió a 0 °C. La solución anaranjada fría se agregó por goteo a 250 mL de agua helada. Durante la adición, se formó un precipitado blanco. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para proporcionar cloruro de 1H-indol-3-sulfonilo (740 mg, 21% de rendimiento) como un sólido gris.

Paso 3 (procedimiento general): Una solución de cloruro de 1H-indol-3-sulfonilo del paso 2 (100 mg, 0.463

mmol) en THF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C y se agregó amina (2 equiv.) por goteo. DIPEA (0.24 mL, 1.39 mmol) se agregó entonces y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La progresión de la reacción se monitoreó por LCMS. Cuando la reacción se completó, se apagó con NH_4Cl sat. a pH = 7. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar la sulfonamida deseada.

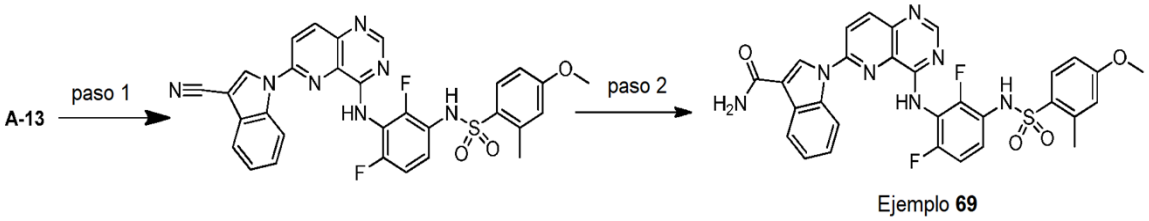
Paso 3 (R_1 = R_2 = Me, Ejemplo **112**): el cloruro de sulfonilo (200 mg, 0.9 mmol) se cargó en un matraz de 25 mL al cual se agregó THF (4 mL) seguido de clorhidrato de dimetilamina (2 equiv., 150 mg, 1.9 mmol) y DIEA (4 equiv., 0.65 mL, 3.7 mmol). La solución se volvió rápidamente amarilla pálida y un aceite gomoso amarillo se depositó en el fondo. Después de 20 minutos de agitación a TA (La LCMS mostró el consumo completo del cloruro de sulfonilo). La mezcla se dividió entre EtOAc y una solución saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez más con la solución saturada de NH_4Cl luego con salmuera. Luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró a sequedad proporcionando 65 mg de un sólido cristalizante beige que se usó como tal sin purificación adicional: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 12.17 (br. s., 1H), 7.96 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

7.49 - 7.57 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 1H), 2.58 (s, 6H). MS *m/z* 225.1 (MH^+).

Paso 4 (Ejemplo **112**, Tabla **4**): preparado a partir de indolsulfonamida del paso 3 y cloropiridina **A-13** (Ar = 2-clorofenilo) usando el Método General **A**.

Otros ejemplos de inhibidores preparados en una forma similar usando la amina apropiada en el paso 1 se listan bajo el método **K** en la Tabla **4**.

Preparación del Ejemplo 69:



Ejemplo **69**

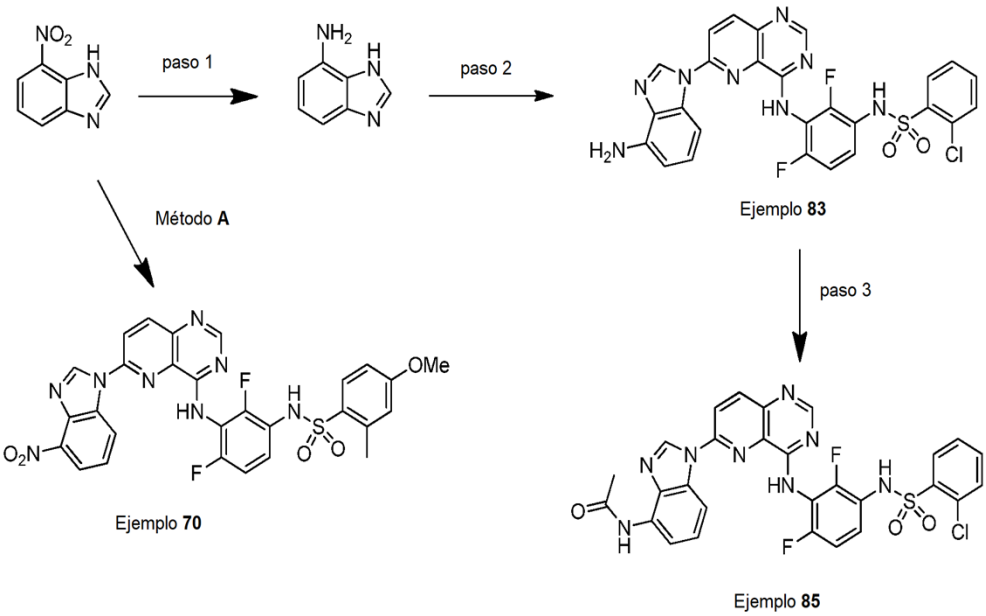
Paso 1: Siguiendo el Método Sintético General **A**, la cloropiridina **A-13** (Ar = 4-metoxi-2-metilfenilo, se acopló a 3-cianoindol en la presencia de polvo de cobre, BINOL y carbonato de cesio a 100 °C en DMSO para proporcionar el derivado de 3-cianoindol esperado crudo después de un desarrollo acuoso acídico y extracción en EtOAc. El material se usó directamente en el paso 2 pero una alícuota del derivado de ciano se purificó por HPLC de fase inversa para caracterización: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.17 (br. s., 1H), 9.93 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 - 8.51 (m, 2H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.87 (m, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.59 (m,

2H), 7.15 - 7.32 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). MS *m/z* 598.1 (MH^+).

Paso 2: el nitrilo crudo del paso 1 (35 mg, 1.0 equiv.) y etanol (0.5 mL) se cargaron en un vial de 4 mL seguido por 102 µL de NaOH 4N (7 equiv.) proporcionando una solución amarilla oscura. A esta solución a temperatura ambiente se agregó ~30 µL (4 equiv.) de una solución al 30% de peróxido de hidrógeno en agua (se observó algo de burbujeo). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, la LCMS mostró el consumo completo del material de partida y la formación de un nuevo pico con la masa deseada para el producto de amida. La reacción se apagó por la adición de unos cuantos cristales de tiosulfato de sodio y 0.5 mL de ácido acético. Luego se diluyó a 2 mL con metanol, se filtró y purificó por HPLC-prep (condiciones de MeOH/H_2O/ 0.1% de ácido fórmico, gradiente de 50% → 100% de metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron parcialmente para eliminar metanol. La suspensión resultante se disolvió por la adición de unos pocos mililitros de acetonitrilo después la solución se congeló y liofilizó. Se obtuvieron 7.4 mg de inhibidor del Ejemplo **69** como un sólido amarillo.

El Ejemplo **104** se preparó en una forma similar usando **A-13** (Ar = 2-clorofenilo).

Preparación de los Ejemplos 70, 83 y 85:



Ejemplo **70:** Se preparó 7-Nitrobencimidazol a partir de 3-nitrofenilen-1,2-diamina como se describe en *J. Chem. Phys.* **2011,** *115*, 11403 y se acopló a **A-13** (Ar = 4-metoxi-2-metilfenilo) usando el Método General **A.**

Paso 1 (Ejemplo **83**): 7-Nitrobencimidazol (véase el Ejemplo **70,** 250 mg) y 20% de $Pd(OH)_2/C$ (catalizador de Pearlman, 10 mg, 0.01 equiv.) se suspendieron en MeOH (3 mL) y se agitaron bajo una atmósfera de balón de gas de H_2 por 4h (el SM va lentamente en solución conforme procede la reducción). Después de complete conversión como se muestra por LCMS, la suspensión se filtró a través de una membrana usando MeOH para lavados y los volátiles se removieron bajo presión reducida. El material se usó sin purificación adicional: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 7.99 (s, 1H), 6.87 (t, J =

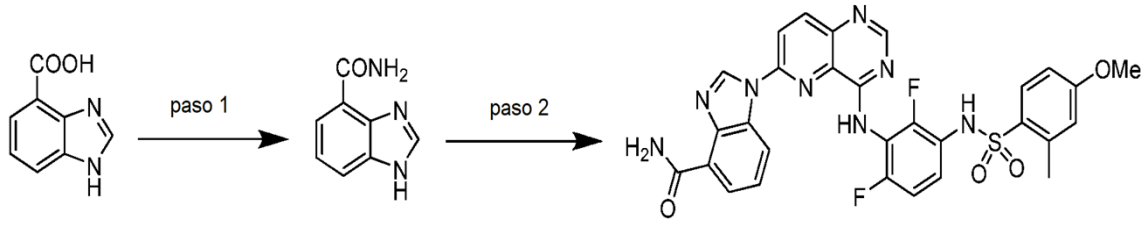
7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

Paso 2 (Ejemplo **83**): Usando el aminobencimidazol del paso 1, la cloropiridina **A-13** (Ar = 2-clorofenilo) y el Método General **A**, el inhibidor del Ejemplo **83** se aisló después de dos purificaciones de HPLC de fase inversa sucesivas usando 30 → 100% de MeOH-0.1% de ácido fórmico seguido por 10 → 100% de MeCN-0.1% de AcOH como gradientes: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s., 1H), 9.87 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.72 (m, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.51 (br. s., 2H). MS *m/z* 579.1.

Otros Ejemplos preparados en una forma similar usando el aminobencimidazol del paso 1 (Fragmento **A31**) y las cloropiridinas **A-13** correspondientes se listan en las Tablas **4** bajo el Método **A**.

Paso 3 (Ejemplo **85**): El aminobencimidazol del paso 2 (23 mg) se disolvió en ácido acético (1 mL) y se agregó anhídrido acético (13 mg, 3 equiv.). Se agitó a TA por 3h (La LCMS mostró la conversión completa a la masa deseada). El material se diluyó a 1.8 mL con DMSO y purificó por HPLC-prep usando un gradiente de 30 → 100% de MeOH-0.1% de ácido fórmico.

Preparación del Ejemplo 75:



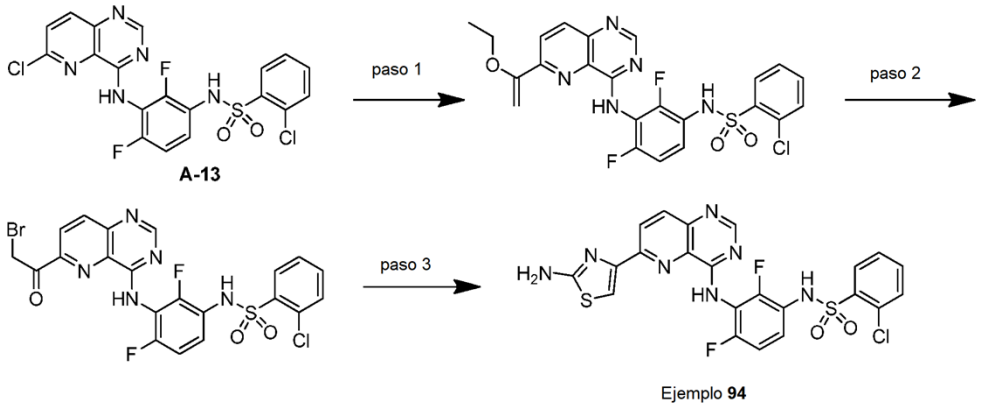
Paso 1: Ácido 7-Bencimidazolcarboxílico (500 mg, 3.1 mmol) se suspendió en DCM (5 mL) y se agregó una gota de DMF seguido por cloruro de oxalilo (0.5 mL, 5.9 mmol). La suspensión beige se agitó 1h a TA. Los volátiles entonces se eliminaron bajo presión reducida, el residuo se re-suspendió en THF y los volátiles se removieron una vez más. El residuo se suspendió entonces en THF (5 mL) y se agregó amoníaco acuoso conc. (1 mL) y la mezcla se agitó por 30 min a TA (la suspensión beige se volvió progresivamente en una suspensión de color ladrillo. La LCMS indicó una mezcla 1:1 del ácido de partida y amida deseada. Los sólidos se eliminaron por filtración y lo filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2 (Ejemplo **75**): el bencimidazol crudo del paso 1 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 4-metoxi-2-metilfenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación de los Ejemplos 80 y 81:

El grupo nitrilo del compuesto del Ejemplo **77** se hidrolizó a la amida correspondiente usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **69**. El Ejemplo **81** se preparó en una forma similar del Ejemplo **78**.

Preparación del Ejemplo 94 y 95:



Paso 1: A una suspensión de la cloropiridopirimidina **A-13** correspondiente (Ar = 2-clorofenilo, 50 mg, 0.1 mmol) en acetonitrilo (2 mL) en un vial de 5 mL se agregó 1.1 equiv. de 1-etoxivinil-tributilestaño (42 mg, 0.11 mmol). El nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla por 5-7 minutos después se agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0.1 equiv., 7 mg). El nitrógeno se burbujeó a través la suspensión por otros 4-5 minutos después el vial se selló y la mezcla se calentó a 80 °C proporcionando una solución amarilla pálida. Se agitó a tal temperatura por 18h (la LCMS indicó que la conversión está completa). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite® para eliminar

las partículas negras insolubles usando EtOAc para enjuague. Lo filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida y la espuma amarilla pálida resultante se usó como tal sin purificación adicional (108 mg): MS *m/z* 518.0 (MH^+).

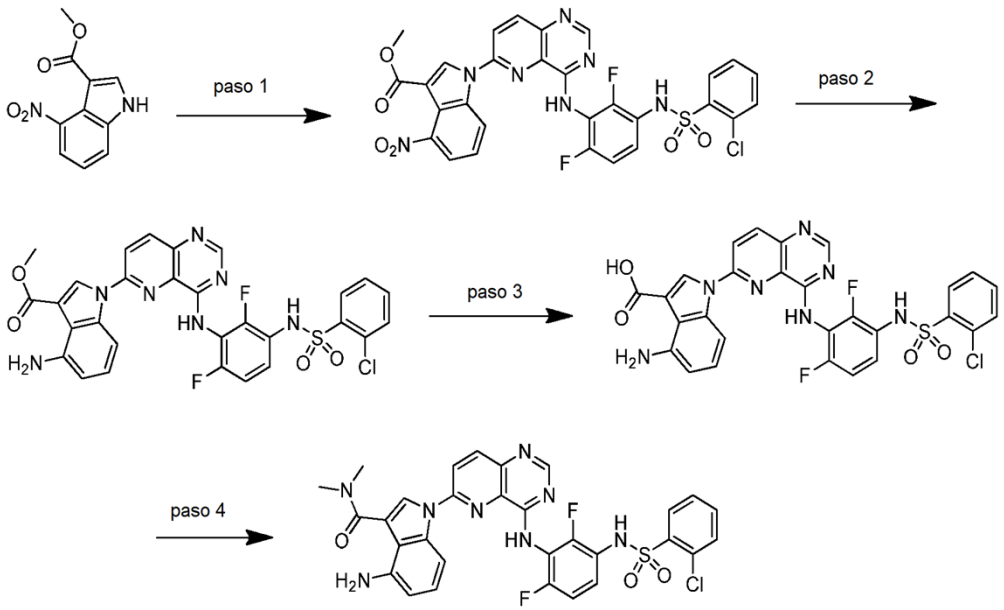
Paso 2: El enoléter crudo del paso 1 (53 mg, 0.10 mmol) se disolvió en THF (1 mL) y se agregó agua (0.1 mL) seguido por 1.1 equiv. de N-bromosuccinimida (20 mg, 0.11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1h (la LCMS mostró la conversión completa). La mezcla se diluyó con 3-4 mL de tolueno y concentró a un residuo aceitoso. Entonces se tomó en 4-5 mL de DCM y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea a través de un cartucho de 3 g de gel de sílice usando un gradiente de 10% de EtOAc en hexanos a 60% de EtOAc en hexanos. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido que se usó como tal en el siguiente paso (RMN ^1H y LCMS mostraron alguna contaminación con succinimida): RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.38 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 - 8.42 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.73 (m, 4H), 7.47 - 7.59 (m, 2H), 7.20 - 7.35 (m, 2H), 5.43 (s, 1H). MS *m/z* 568 (MH^+).

Paso 3: A una suspensión de bromometilcetona cruda del paso 2 (25 mg, 0.04 mmol) en etanol (1 mL) se agregó tiourea (5 mg, 0.07 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla resultante

se llevó a 80 °C y se agitó a tal temperatura por 2h (La LCMS mostró la conversión completa). La mezcla se diluyó a 2 mL con DMSO, se filtró y purificó por HPLC prep (MeOH/H_2O/ 0.1% de ácido fórmico condiciones, gradiente de 50% → 100% de metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron parcialmente para eliminar metanol. La suspensión resultante se disolvió por la adición de unos pocos mililitros de acetonitrilo después la solución se congeló y liofilizó. Se obtuvieron 5.5 mg del producto deseado (Ejemplo **94**) como un sólido amarillo.

El Ejemplo **95** se preparó en una forma similar, reemplazando la tiourea en el paso 3 por 3-carboxitioamida de 1,2,4-oxadiazol.

Preparación del Ejemplo 96 y 115:



Ejemplo **96**

Paso 1: El éster metílico del ácido 4-nitro-3-indolcarboxílico se preparó mediante nitración de 3-indolcarboxilato de metilo como se describe en el documento WO 2008/113760 y *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1782. El derivado de indol se hizo reaccionar con cloropiridina **A-13** (Ar = 2 clorofenilo) bajo las condiciones estándares del Método General **A**.

Paso 2: el éster metílico crudo del paso 1 (33 mg, 0.05 mmol) se suspendió en MeOH (1 mL) y se agregaron NaOH 4N (75 µL, 6 equiv.) y LiOH (2 mg, 0.05 mmol). La mezcla se agitó a TA por 18h y luego a 50 °C por 2h para completar la conversión (LCMS). La mezcla de reacción se acidificó entonces con HCl 1N y el producto precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el ácido carboxílico deseado (30 mg): MS *m/z* 650.0 (M-H).

Paso 3: El ácido nitroindolcarboxílico crudo del paso 2 (30 mg, 0.046 mmol) se disolvió en NMP (0.8 mL). A la solución amarilla se agregó 8 equiv. de DIEA (64 µL) seguido por 2 equiv. de HATU (35 mg). La mezcla se agitó por 2-3 min. después se agregó clorhidrato de dimetilamina (7.4 mg, 2 equiv.). La solución amarilla oscura resultante se agitó por 3h a temperatura ambiente en tal punto la reacción se encontró por ser completa por LCMS. La reacción se apagó por la adición de una solución 1 de HCl hasta se obtuvo un pH

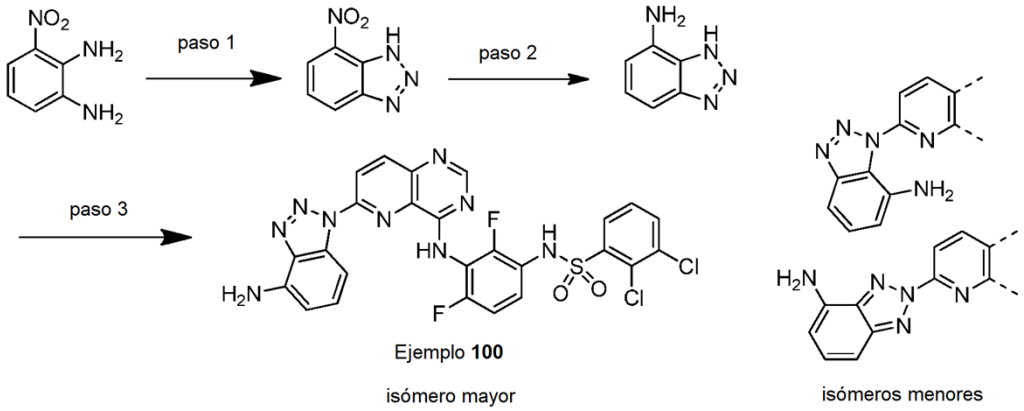
acídico. La mezcla se diluyó con 8 mL de agua, se sonicó y los sólidos resultantes se recolectaron por filtración a través de un embudo de vidrio de frita pequeña. Después se secaron bajo presión reducida durante la noche y el producto se usó como tal para la reducción nitro subsecuente (27 mg): MS *m/z* 679 (MH^+).

Paso 4: A una suspensión del ácido crudo del paso 3 (27 mg, 0.040 mmol) en etanol (1 mL) y EtOAc (0.5 mL) se agregó 4 equiv. de $SnCl_2$-$2H_2O$ (36 mg). La mezcla resultante se llevó a 60 °C y se agitó por 2h (complete por LCMS). La mezcla se concentró para eliminar el EtOH luego se diluyó con EtOAc (4 mL) y agua (0.5 mL). ~1 mL de una solución de NaOH 1N se agregó a la emulsión/suspensión espesa pero no aclaró la mezcla. La mezcla se concentró descendentemente a casi sequedad después se agregó ~ 0.5 g de decahidrato de sulfato de sodio al matraz junto con algo de EtOAc fresco. La suspensión se sonicó, decantó y el extracto de EtOAc se filtró. Esto se repitió una vez con EtOAc después una vez con DCM después una vez con una mezcla 1:1 de ambas. Los extractos combinados luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron una vez más y concentraron. El residuo se recuperó en DMSO (1.5 mL) y purificó por HPLC prep (condiciones de MeOH/H_2O/0.1% de ácido fórmico, gradiente de 50% → 100% de metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron parcialmente para eliminar metanol. La

suspensión resultante se disolvió por la adición de unos pocos mililitros de acetonitrilo después la solución se congeló y liofilizó (6.6 mg del Ejemplo **96** como un sólido amarillo).

El Ejemplo **115** se preparó en una forma similar reemplazando el clorhidrato de dimetilamina en el paso 4 por morfolina.

Preparación del Ejemplo 100:



Paso 1: El 7-Nitrobenzotriazol se preparó como un sólido anaranjado-rosa a partir de 3-nitro-1,2-fenilendiamina usando el procedimiento descrito en el documento WO 2010/069833: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

Paso 2: El nitrobenzotriazol del paso 1 se hidrogenolizó durante 20% de $Pd(OH)_2$ sobre carbón vegetal usando una atmósfera de balón de gas de hidrógeno para proporcionar el aminobenzotriazol deseado como un aceite

anaranjado que se usó sin purificación adicional: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.86 (br. s., 2H).

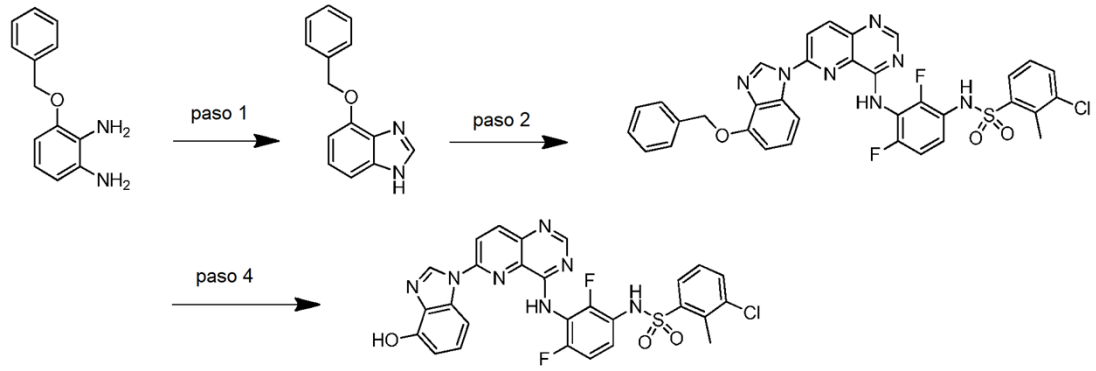
Paso 3: Usando el aminobenzotriazol del paso 2, la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) y el Método General **A**, el inhibidor del Ejemplo **100** se formó como una mezcla de isómeros que se separaron mediante HPLC de fase inversa bajo las condiciones usuales. El Ejemplo **100** estuvo presente como el isómero más abundante.

Otros Ejemplos preparados en una forma similar y usando las correspondientes **A-13** cloropiridinas incluyen Ejemplos **91** - **93** y **206**.

Preparación del Ejemplo 103:

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo **69** usando el 3-cianoindazol correspondiente en lugar de 3-cianoindol y **A-13** (Ar = 2-clorofenilo).

Preparación del Ejemplo 116:



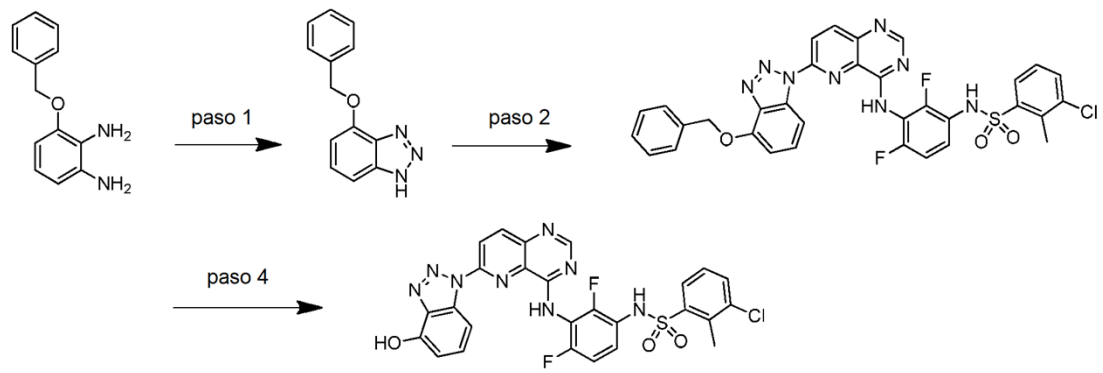
Ejemplo **116**

Paso 1: 3-Benciloxi-1,2-fenilendiamina se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO1992/021663A1. La diamina (1.00 g, 4.67 mmol) se suspendió en ácido fórmico (10 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C por 4h (la LCMS indicó la conversión completa). La mezcla de reacción se enfrió a TA y la mayoría del ácido fórmico se eliminó bajo presión reducida. El residuo se agregó lentamente al exceso de $NaHCO_3$ acuoso saturado (precaución: hace espuma). La base libre inicialmente surgió como una goma beige oscura pero se volvió en un precipitado beige ligero después de la agitación. El producto se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío (0.96 g, mezcla 1:1 de tautómeros por RMN ^1H): RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 12.72 (br. s., 0.5H), 12.44 (br. s., 0.5H), 8.10 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.45 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 7.02 - 7.18 (m, 1.5H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 6.75 (d, J = 7.0 Hz, 0.5H), 5.36 (s, 1H), 5.28 (s, 1H). MS *m/z* 225.1 (MH^+).

Paso 2: El bencimidazol del paso 1 se acopló a cloropiridina **A-13** (Ar = 3-cloro-2-metilo) usando el procedimiento general del Método **A**. Después de 1h a 95 °C, la mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con AcOH y una cantidad pequeña de HCl 1N y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida. El residuo y

20% de $Pd(OH)_2$ catalítico sobre carbón vegetal (5 mg) se suspendieron en THF (3 mL) + AcOH (1 mL) y se agitaron bajo un balón de gas de H_2 por 18h (la LCMS mostró producto, algo de l material de partida restante e impurezas). La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador, concentró y el residuo se disolvió en 1.8 mL de DMSO y purificó por HPLC-prep usando gradiente de 50-100% de MeOH-0.1% de HCOOH. Se obtuvo el Ejemplo **116** (90% homogéneo).

Preparación del Ejemplo 117:



Ejemplo 117

Paso 1: 3-Benciloxi-1,2-fenilendiamina se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO1992/021663A1. La diamina (1.00 g, 4.67 mmol) se disolvió en AcOH (8 mL) y nitrito de sodio (0.335 g, 4.9 mmol) se agregó en porciones. Tomó lugar una reacción levemente exotérmica con ligero desprendimiento de gas. La mezcla se agitó a TA por 15 min y después a 60 °C por 3.5h (LCMS mostró la conversión completa). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con un volumen igual de agua y se

agitó a TA por 1h antes de recolectar el precipitado beige. El producto se lavó con agua y se secó bajo vacío (1.01 g): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.43 - 7.57 (m, 3H), 7.28 - 7.43 (m, 4H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H). MS *m/z* 226.1 (MH^+).

Paso 2: Siguiendo un procedimiento idéntico como se describe para el Ejemplo **116,** el benzotriazol del paso 1 (30 mg) se acopló a cloropiridina **A-13** (Ar = 3-cloro-2-metilo) usando el procedimiento general del Método **A** y el producto se hidrogenolizó para eliminar el grupo protector de éter bencílico para dar el Ejemplo **117** (15 mg).

Preparación del Ejemplo 120-122:

Se usó el Método General **D** descrito por el Ejemplo **127,** reemplazando indol-3-carboxilato de metilo por 5-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo en el paso 1.

Preparación del Ejemplo 136-138:

Se usó el Método General **D** descrito por el Ejemplo **127,** reemplazando indol-3-carboxilato de metilo por 2-metil-imidazol-4-carboxilato de etilo en el paso 1.

Preparación del Ejemplo 145 y 146:

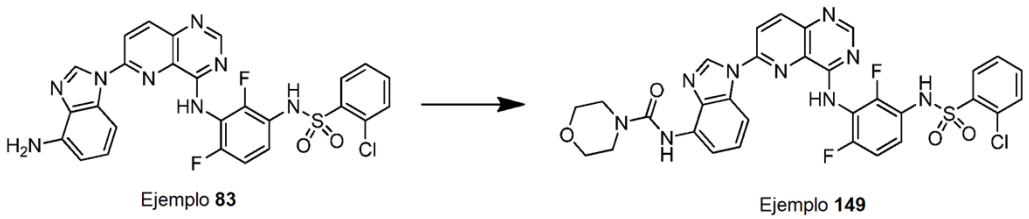
Se usó el Método General **D** descrito por el Ejemplo **127,** reemplazando indol-3-carboxilato de metilo por pirazol-3-carboxilato de metilo en el paso 1.

Preparación del Ejemplo 147 y 148:

Se usó el Método General **D** descrito por el Ejemplo **127,** reemplazando indol-3-carboxilato de metilo por

3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo en el paso 1. Una mezcla 85:15 de isómeros se llevó hasta el Paso 2. Los Ejemplos **147 y 148** se aislaron como los componentes mayores.

Preparación del Ejemplo 149 y 150:



Ejemplo **83** Ejemplo **149**

El aminobencimidazol (Ejemplo **83,** 30 mg) se disolvió en piridina (0.5 mL) y se agregó cloruro de morfolincarbamoilo (31 mg, 4 equiv.). La mezcla se agitó a 60 °C por 2h (conversión completa a la masa deseada por LCMS). La solución borgoña se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en 3:1 DMSO-AcOH (1.8 mL) y el material purificó por HPLC-prep usando gradiente de 50 → 100% de MeOH-0.1% de HCOOH.

El Ejemplo **150** se preparó en una forma similar pero usando cloruro de N-N-dimetilcarbamoilo en lugar de cloruro de morfolincarbamoilo. La reacción se calentó a 75 °C por 18h para terminarla.

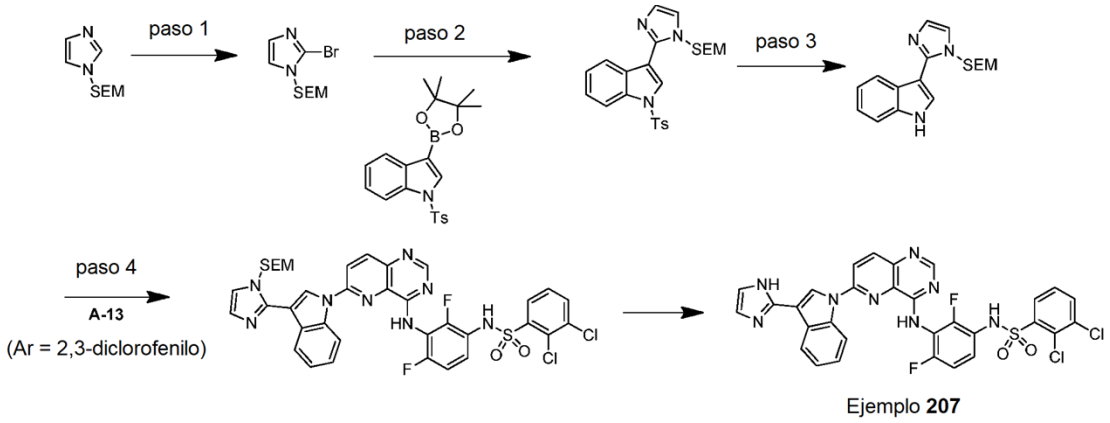
Preparación del Ejemplo 151 y 152:

Se usó el Método General **D** descrito por el Ejemplo **127,** reemplazando indol-3-carboxilato de metilo por 1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo en el paso 1.

Preparación del Ejemplo 153-155:

Se usó el Método General **D** descrito por el Ejemplo **127,** reemplazando indol-3-carboxilato de metilo por 4-metil-pirazol-3-carboxilato de etilo en el paso 1.

Preparación del Ejemplo 207:



Ejemplo **207**

Paso 1: A una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol, preparada siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2013/041457 (1.80 g, 9.1 mmol) en THF anhidro (16 mL) a - 78 °C se agregó lentamente *n*-butil litio (6.24 ml, 9.98 mmol de 1.6M en hexanos). Una vez que la adición se completó, la solución pálida amarilla se dejó agitar por 5 minutos antes de que una solución de tetrabromuro de carbono (3.31 g, 9.98 mmol) en 8 mL de THF se agregara lentamente a -78 °C. La solución se volvió amarillo más oscura después marrón muy oscura al final de la adición. Se dejó agitar a la misma temperatura por 15 minutos después se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio. Después del calentamiento a temperatura

ambiente, se agregó EtOAc y la mezcla bifásica marrón oscura a negra se trató con celite® y se filtró para facilitar la separación de fase. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera luego se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (combiflash, columna de 40 g, 0% → 40% de EtOAc en hexanos; el producto es ligeramente visible por UV mediante TLC, se usó teñido de $KMnO_4$ para comprobar las fracciones). Se proporcionaron 1.944g del producto deseado como un aceite marrón-amarillo pálido: RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.54 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

Paso 2: El éster de N-tosil-3-indolborónico (132 mg, 0.33 mmol), el bromo imidazol protegido con SEM del paso 1 (111 mg, 0.4 mmol), carbonato de potasio (184 mg, 1.33 mmol), DMF (3 mL) y agua (1 mL) se cargaron en un vial de microondas. El nitrógeno se burbujeó a través la suspensión por 3-4 min. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (19 mg, 0.017 mmol) y el nitrógeno se burbujeó a través la mezcla por otros 3-4 min con sonicación. El vial después se tapó e irradió en el microondas a 80 °C por 1h. El análisis de LCMS en tal punto reveló que el éster orónico se ha consumido. La mezcla de reacción se dejó enfriar a

temperatura ambiente luego se diluyó con agua y se extrajo 3x con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexanos. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. Luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (isco combiflash, 12 g de columna en gel de sílice, gradiente de 0% → 35% de EtOAc en hexanos). Después de combinar y concentrar las fracciones apropiadas, se obtuvieron 33 mg del producto deseado (también se obtuvieron 8 mg de un producto secundario bis-indol homoacoplado): RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.64 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.01 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H). MS *m/z* 468.0 (MH^+).

Paso 3: El producto del paso 2 (32 mg) se disolvió en metanol (3 mL) y se agregó hidróxido de potasio triturado (115 mg, 30 equiv.). La solución resultante se sometió a reflujo por 4h (la LCMS mostró el consumo completo del material de partida). La reacción se apagó por la adición de una solución saturada de cloruro de amonio después se agregaron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con agua después una

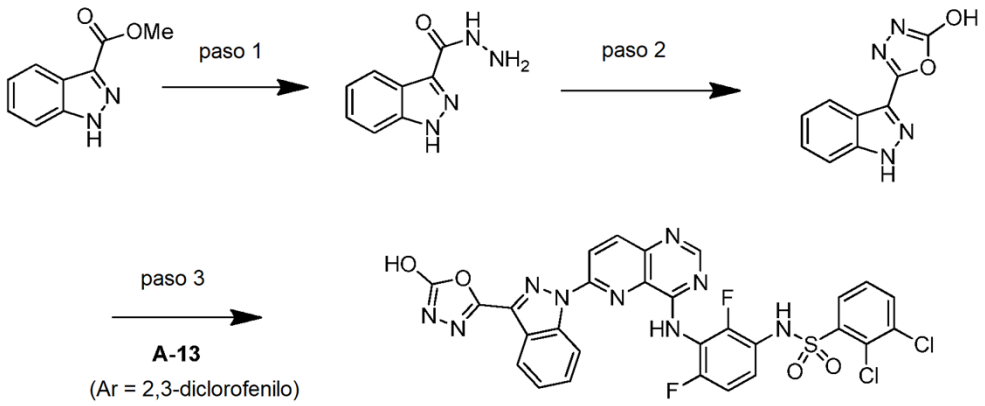
vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. Después del secado bajo presión reducida el derivado indol deseado se obtuvo como un sólido beige (23 mg) que se usó como tal en el siguiente paso: MS *m/z* 324.0 (MH^+).

Paso 4: Siguiendo el Método General **A**, cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo, 38 mg, 0.07 mmol) y el indol del paso 3 (23 mg, 0.07 mmol) se acoplaron mediante calentamiento por 1.5h a 100°C bajo catálisis de cobre para proporcionar el producto crudo esperado (65 mg) que se usó directamente en el siguiente paso: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.89 (br. s., 1H), 8.49 - 8.62 (m, 2H), 8.37 - 8.49 (m, 2H), 7.98 - 8.07 (m, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.88 (m, 1H), 7.54 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 8.6 Hz, 2H), -0.15 (s, 9H). MS *m/z* 793.1 (MH^+).

Paso 5: El material protegido con SEM crudo del paso 4 se suspendió en 2 mL de etanol después se agregó 1 mL de HCl 6N. La suspensión resultante se llevó a 80 °C en cuya temperatura se agitó por 4.5h. La reacción entonces se concentró descendentemente a un residuo el cual se disolvió nuevamente en 1.5 mL de DMSO, se filtró y lo filtrado se purificó por HPLC-prep (MeOH/H_2O/0.1% de ácido fórmico

condiciones, gradiente de 30% → 100% de metanol). Las fracciones que contienen el producto deseado estuvieron todas contaminadas por una impureza de co-elución. Las fracciones se combinaron, concentraron y liofilizaron. El polvo se disolvió nuevamente en DMSO/MeOH y se purificó una segunda vez por HPLC-prep (condiciones de MeOH/H_2O/ 0.05% de TFA, gradiente de 30% → 100% de metanol). Las fracciones apropiadas se concentraron, congelaron y liofilizaron proporcionando 16.3 mg del producto deseado **207** como una sal de TFA (polvo amarillo).

Preparación del Ejemplo 208:



Ejemplo **208**

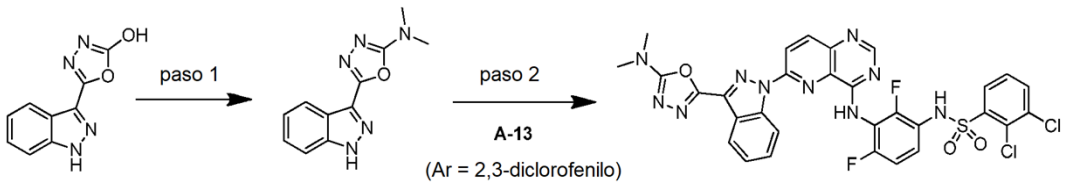
Paso 1: 1H-indazol-3-carboxilato de metilo (350 mg, 1.98 mmol) se cargó en un tubo de presión junto con 5 mL de EtOH (anhidro) e hidrato de hidrazina (0.244 ml, 4.97 mmol). El tubo se selló y se calentó a 100 °C en un baño de aceite. Después de 4h la reacción se completó por LCMS. La solución incolora se enfrió en un baño de agua helada con agitación proporcionando una cantidad significante de material

cristalino. Los sólidos blancos se recolectaron por filtración y se lavaron con una cantidad pequeña de Et_2O. Después del secado, se obtuvieron 255 mg de la hidrazida: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 12.98 (br. s., 1H), 9.55 (br. s., 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.46 (br. s., 2H). MS *m/z* 175.1 (M-H).

Paso 2: A una solución de 1H-indazol-3-carbocarbohidrazida del paso 1 (250 mg, 1.42 mmol) en 3 mL de DMF se agregó trietilamina (0.59 ml, 4.26 mmol). La solución incolora se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada después se agregó di(1H-imidazol-1-il)metanona (345 mg, 2.13 mmol) en una porción. La solución se volvió inmediatamente amarilla. Se eliminó del baño de hielo y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Después, el análisis de LCMS de una alícuota reveló que la reacción está completa. Se diluyó con agua después se acidificó con HCl 1N y se dejó agitar por 10 minutos para destruir cualquier CDI remanente. Los sólidos blancos después se recolectaron por filtración, se secaron bajo presión reducida y se usaron como tales en el siguiente paso (300 mg): MS *m/z* 203.0 (MH^+). Paso 3: Siguiendo el Método General **A**, la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo, 35 mg, 0.068 mmol) y el indol del paso 3 (25 mg, 0.075 mmol) se acoplaron mediante calentamiento por 1.5 horas a 100°C bajo catálisis de cobre para proporcionar después de la

purificación por HPLC de fase inversa (MeCN/H_2O, 0.1% de ácido acético, gradiente de 60% → 100% de MeCN) el inhibidor **208** como un polvo beige (25 mg).

Preparación del Ejemplo 209:



Ejemplo **209**

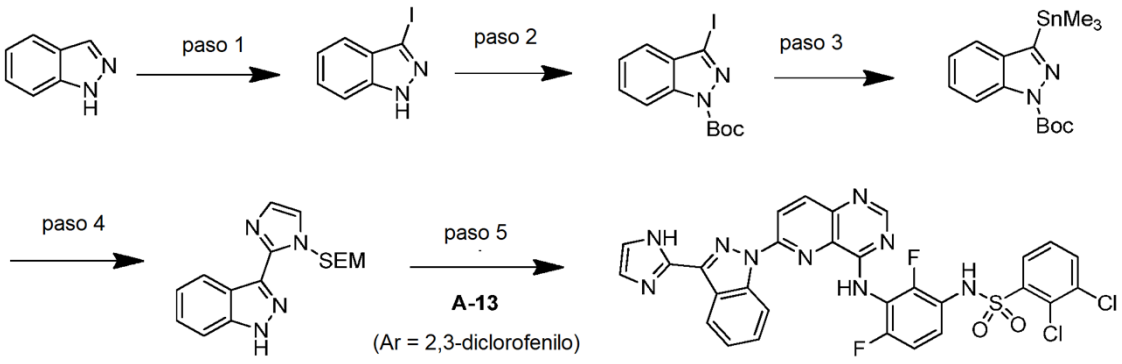
Paso 1: El producto crudo del paso 2 a partir de la síntesis del Ejemplo **208** (80 mg, 0.4 mmol) se cargó en un vial de 4 mL seguido por clorhidrato de dimetilamina (64.5 mg, 0.79 mmol), DMF (2 mL) y DIEA (0.21 ml, 1.18 mmol). La solución amarilla se agitó por 2 minutos después se agregó reactivo BOP en una porción (193 mg, 0.44 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 60h. Luego se diluyó con agua y una solución saturada de cloruro de amonio. La suspensión resultante se sonicó y los sólidos se recolectaron por filtración, se levaron con agua y se secaron bajo presión reducida para dar 45 mg del producto deseado como un sólido blancuzco: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 13.75 (br. s., 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.12 (s, 6H). MS *m/z* 230.1 (MH^+).

Paso 2: Siguiendo el Método General **A**, la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo, 35 mg, 0.068

mmol) y el indol del paso 3 (17 mg, 0.075 mmol) se acoplaron mediante calentamiento por 1.5 horas a 100 °C bajo catálisis de cobre. La mezcla después se dejó enfriar a temperatura ambiente después se apagó por la adición de 0.2 mL de ácido acético. Entonces se agregó metanol (2 mL) y la suspensión se sonicó. Los sólidos se recolectaron y se lavaron con una pequeña cantidad de metanol luego se secaron bajo presión reducida. El Ejemplo **209** se obtuvo como un polvo beige (32 mg).

El Ejemplo **210** se preparó en una forma similar sustituyendo clorhidrato de dimetilamina por clorhidrato de metilamina en el paso 1. El Ejemplo **211** se preparó mediante sustitución de clorhidrato de dimetilamina en el paso 1 por 4-metoxibencilamina. Después del acoplamiento a cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo), el grupo protector PMB se eliminó mediante calentamiento a 60-70 °C en DCM por 6h.

Preparación del Ejemplo 212:



Ejemplo **212**

Paso 1: El 3-Yodoindazol se preparó mediante yodinación de indazol siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2011/138265.

Paso 2/3: El 3-Yodoindazol se protegió como el derivado N-Boc y estaniló al derivó 3-metilestanano siguiendo el procedimiento descrito en el documento WO 2016/058544.

Paso 4: el derivado de estanano del paso 3 (270 mg, 0.71 mmol) se cargó en un vial de 4 mL seguido por 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol preparado en el paso 1 del Ejemplo **207** (197 mg, 0.71 mmol), tetraquis trifenilfosfina paladio (0) (41 mg, 0.035 mmol) y 2 mL de tolueno. El vial se desgasificó con argón por 2 minutos luego se selló y se calentó a 110 °C por 20h. La mezcla de reacción negra se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$). La concentración proporcionó una mezcla de N-Boc (42 mg) y productos de NH-indazol (54 mg) que fueron separables por cromatografía instantánea. Producto N-Boc: RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.07 (s, 2H), 3.63 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.75 (s, 9H), 0.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), -0.09 (s, 9H). MS *m/z* 415.2 (MH^+). El material de N-Boc se suspendió en DCM y se agregó TFA (150 µL). Después de agitar por 2 horas, la conversión al indazol

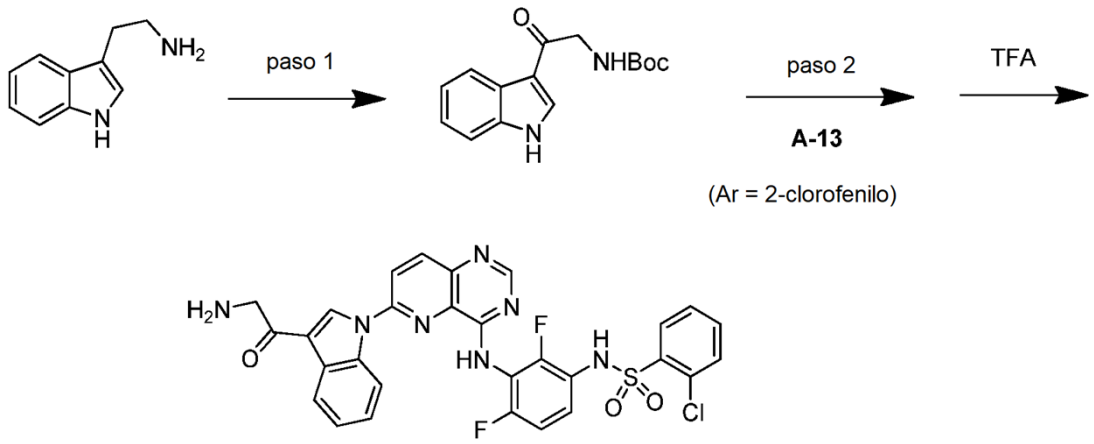
desprotegido se juzgó por estar completa por LCMS. Se agregó tolueno (2 mL) y los volátiles se removieron bajo presión reducida para dar el indazol deseado que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso: MS *m/*z 315.2 (MH^+).

Paso 5: La cloro-piridopirimidina **A-13** de partida (Ar = 2,3-diclorofenilo, 58 mg, 1 equiv.) se acopló al indazol del paso 4 (41 mg, 1.15 equiv.) usando el Método General **A**. Después de la agitación a 100 °C por 3h la reacción se completó por LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente después se apagó por la adición de 0.15 mL de ácido acético. Entonces se agregó agua (5 mL) y la suspensión se sonicó. Los sólidos se recolectaron sobre un filtro de vidrio con frita y se lavaron con agua y hexanos (54 mg). El material crudo se disolvió en TFA (0.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas en tal punto la LCMS mostró la desprotección completa del grupo SEM. La mezcla se concentró a un residuo después se recuperó en 1 mL de DMSO y 0.5 mL de MeOH. Se filtró y lo filtrado se purificó por HPLC-prep (MeOH/H_2O, gradiente de 0.05% de TFA, 60% → 100% de MeOH). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron para eliminar el metanol. Algo de acetonitrilo se agregó y la solución se congeló y liofilizó. El Ejemplo **212** (21.5 mg) se obtuvo como un sólido amarillo.

El Ejemplo **213** se preparó en una forma similar

usando el **A-13** correspondiente (Ar = 2-clorofenilo).

Preparación del Ejemplo 223:

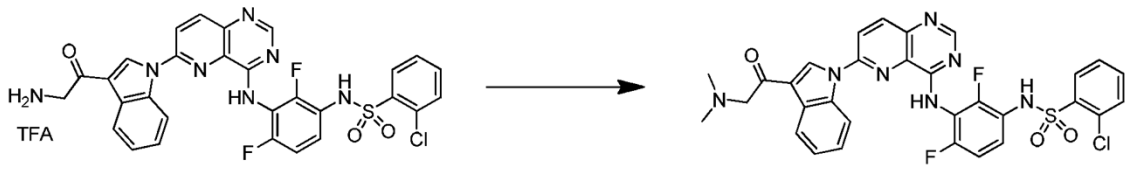


Ejemplo **223**

Paso 1: Triptamina se protegió como el Boc-carbamato y se oxidó a la aminometil cetona protegida como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888.

Paso 2: usando el Método General **A** el derivado de indol del paso 1 se acopló a **A-13** (Ar = 2-clorofenilo). El producto crudo se desprotegió mediante 30 minutos de agitación en 2:1 DCM-TFA. El Ejemplo **223** (sólido amarillo) se aisló como una sal de TFA después de purificación de HPLC de fase inversa (30% → 100% de MeOH-0.05% de TFA).

Preparación del Ejemplo 224:

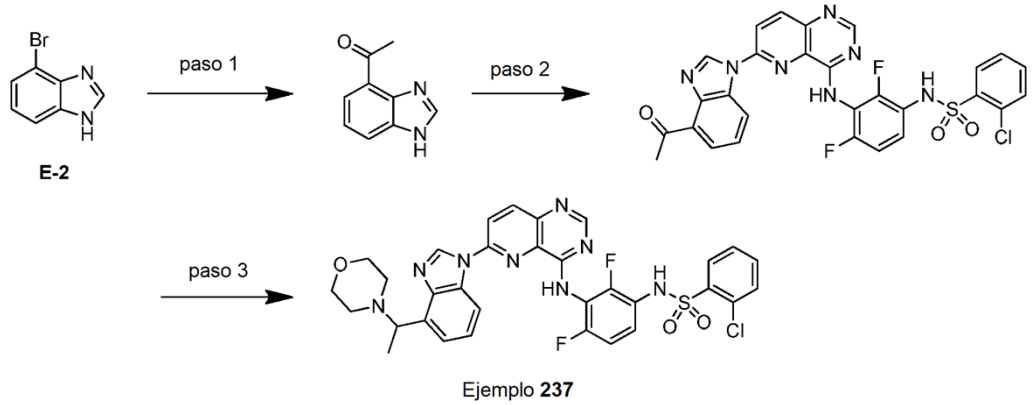


Ejemplo **224**

A una suspensión de la sal de TFA de

aminometilcetona cruda **223**- (50 mg, 0.068 mmol) en metanol (0.6 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución 1 de hidróxido de sodio (0.082 ml, 0.082 mmol). La suspensión se volvió una solución oscura. Una solución al 37% en peso de formaldehído (55 mg, 0.681 mmol) se agregó entonces y la mezcla se agitó a 40 °C por 5 minutos. Se agregó Cianoborohidruro de sodio (13 mg, 0.20 mmol) y la solución se agitó a 50 °C por 2h (la LCMS mostró el consumo completo del material de partida y la formación del producto deseado). La reacción se apagó por la adición de 0.2 mL de ácido acético y se diluyó a 2 mL con DMSO. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y purificó por HPLC-prep (30% → 100% de MeOH-0.1% de ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron para eliminar metanol después se congelaron y liofilizaron. El Ejemplo **224** (3.3 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido.

Preparación del Ejemplo 237:



Ejemplo **237**

Paso 1: El bromobencimidazol **E-2** preparado como se describe bajo el Método General **E** (Paso 1) se convirtió al derivado de acetilo siguiendo un procedimiento similar como aquel descrito en el Método **E** para la preparación de **E-3** (Paso 2), pero reemplazando DMF por N,N-dimetilacetamida para el paso de carbonilación. El producto se obtuvo como un sólido marrón (131 mg) que se usó directamente en el siguiente paso.

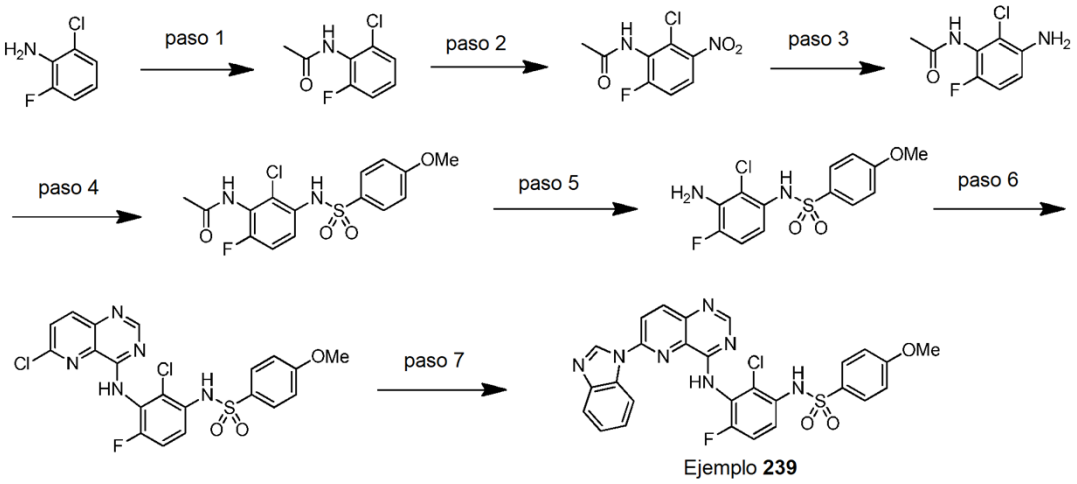
Paso 2: El derivado de bencimidazol del paso 1 (50 mg) se acopló a 100 °C por 3 horas a **A-13** (Ar = 2-clorofenilo, 130 mg) usando el Método General **A**. El intermediario crudo esperado se obtuvo como un sólido marrón (168 mg) que se usó directamente en el siguiente paso: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 9.45 (br. s., 1H), 8.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.47 - 8.59 (m, 3H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.28 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H). MS *m/z* 605.8 (MH^+).

Paso 3: se cargó morfolina (17 mg, 0.20 mmol) en un vial de 3.69 ml (1 dram) junto con 1 mL de metanol. El acetilbencimidazol crudo del paso 2 (40 mg, 0.066 mmol) después se cargó y la mezcla se calentó a 50 °C por 10 minutos. Se agregó cianoborohidruro de sodio (12.5 mg, 0.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 20h (la

LCMS mostró ~ 50% de conversión). Se agregaron Otra porción de morfolina (17 mg, 0.2 mmol) y cianoborohidruro de sodio (12.5 mg, 0.2 mmol) y la mezcla se dejó agitar a 70 °C por otros 7h. Después de ~70% de conversión (LCMS) la reacción se apagó por la adición de una solución de ácido acético (0.2 mL) en 0.5 mL de DMSO. La solución se filtró y purificó por HPLC-prep (30% → 100% de MeOH-0.1% de ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron para eliminar metanol después se congelaron y liofilizaron. El Ejemplo **237** (10 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido.

El Ejemplo **238** se obtuvo en una forma similar reemplazando morfolina por clorhidrato de dimetilamina y agregando una cantidad equivalente de NaOH 4N para neutralizar la sal de clorhidrato.

Preparación de los Ejemplos 239 y 652 (Tabla 5):



Ejemplo **239**

Paso 1: Se cargó 2-cloro-6-fluoroanilina (10 g) en un matraz de 250 mL y se disolvió en 40 mL de ácido acético glacial. El anhídrido acético (7.47 mL) se agregó a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 90 °C por 1h en tal punto el análisis de LCMS reveló que la reacción estuvo completa. Los volátiles se removieron bajo presión reducida, el residuo se disolvió en DCM y lentamente neutralizaron con una solución saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3X con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. Después de secado a vacío, el producto deseado se obtuvo como cristales blanco a rosa pálido (12.79 g): RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 7.16 - 7.26 (m, 2H), 7.03 - 7.13 (m, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 2.23 (br. s., 3H). MS *m/z* 188.1 (MH^+).

Paso 2: La acetanilida del paso 1 (12.75 g) se recuperó en 25 mL de ácido sulfúrico concentrado y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Ácido nítrico (90%, 3.31 mL) se agregó lentamente. Después de 5-10 minutos la mezcla se volvió una masa sólida. Se dejó calentar a temperatura ambiente la cual produjo un lodo borgoña espeso. Después de a total de 4h, la reacción se monitoreó por LCMS que reveló algo del material de partida restante. Se agregaron otros 5 mL de ácido sulfúrico para mejorar la fluidez seguido por 0.3 mL de 90% de ácido nítrico. La mezcla se dejó agitar a

temperatura ambiente por otras 18 horas. La mezcla entonces se enfrió a 0 °C y se vertió sobre hielo triturado (~ 150 mL). Una vez que el hielo se ha derretido, la suspensión se sonicó y los sólidos amarillos se recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron (15.1 g del producto crudo). El sólido crudo se recuperó en 50 mL de acetonitrilo y se llevó a reflujo proporcionando una solución roja oscura clara. El calentamiento se detuvo y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 1 hora luego se agitó a temperatura ambiente por 2h. En tal tiempo la mezcla se ha vuelto una masa sólida la cual se rompió con una espátula y se sonicó. Los sólidos entonces se recolectaron por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de acetonitrilo frío. El compuesto nitro blancuzco deseado (6.63 g) se obtuvo como un regioisómero único como se muestra por RMN (los licores madre proporcionaron un segundo cultivo de 2.16 g que contiene 7% de 6-cloro-2-fluoro-3-nitroacetanilida): RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7.90 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.2, 8.4 Hz, 1H), 6.98 (br. s., 1H), 2.28 (s, 3H). MS *m/z* 233.0 (MH^+).

Paso 3: A una solución de la nitroacetanilida del paso 2 (500 mg, 2.15 mmol) en 15 mL de etanol se agregó una solución de NH_4Cl (60 mg, 1.12 mmol) en 1.35 mL de agua. La mezcla se calentó a 70 °C después se agregó polvo de fierro (600 mg, 10.75 mmol) en tres porciones, 10 minutos aparte.

La mezcla roja oscura a borgoña resultante se agitó a 70 °C por 20h. La LCMS de una alícuota filtrada de la mezcla de reacción en tal punto reveló que la reacción está completa. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite®. Lo filtrado marrón oscuro se concentró a sequedad después se recuperó en EtOAc al cual se agregó $MgSO_4$. La suspensión se agitó luego se filtró proporcionando una solución pálida amarilla clara. La solución se concentró a sequedad para proporcionar el producto deseado (440 mg) como un sólido amarillo pálido que se usó como tal sin purificación adicional: RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 6.92 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (br. s., 1H), 6.68 (dd, J = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 3.98 (br. s., 2H), 2.24 (br. s., 3H). MS *m/z* 203.1 (MH^+).

Paso 4: La anilina del paso 3 se sulfonilo usando cloruro de 4-metoxibencensulfonilo en la manera usual como se describe para **A-9** en el Método General **A**: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.57 - 7.74 (m, 2H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). MS *m/z* 373.0 (MH^+).

Paso 5: la acetanilida del paso 4 (200 mg, 0.54 mmol) se recuperó en 1.5 mL de etanol después se agregó lentamente una mezcla 1:1 de HCl concentrado y agua (2 mL). La suspensión amarilla después se llevó a 80 °C y se agitó por 1 hora. En tal punto, 1 mL de etanol se agregó para mejorar la sollubilidad. La mezcla se dejó agitar a la misma

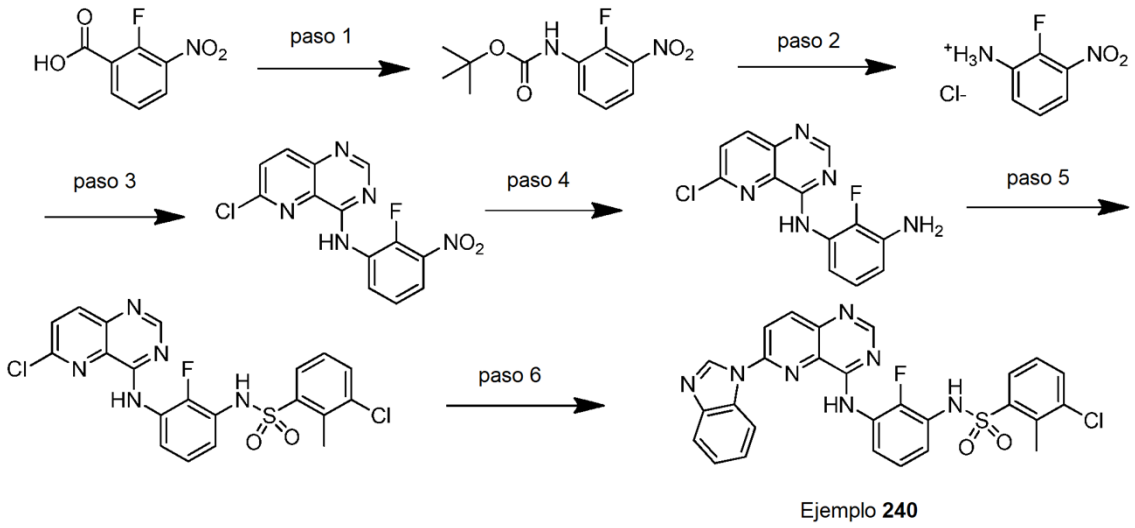
temperatura por otros 5h (para entonces la mezcla se había vuelto una solución amarilla clara). El análisis de LCMS en tal punto mostró <3% del material de partida restante. La mezcla se concentró para eliminar la mayoría del etanol después de enfriar en hielo. Se basificó con NaOH 4N a pH 5-6. La suspensión resultante se sonicó y los sólidos se recolectaron por filtración y se lavaron con agua. Después del secado bajo presión reducida, 156 mg del producto deseado se obtuvieron como un sólido beige: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.53 (s, 1H), 7.53 - 7.72 (m, 2H), 7.00 - 7.14 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). MS *m/z* 329.0 (M-H).

Paso 6: La anilina del paso 5 (75 mg, 0.23 mmol) se acopló a dicloropiridopirimidina **A-12** (125 mg, 0.63 mmol) en AcOH a 50 °C como se describe para la preparación de **A-13** en el Método General **A**. El producto esperado (125 mg) se obtuvo como un sólido beige: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.18 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.69 (m, 2H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.04 - 7.12 (m, 2H), 3.81 (s, 3H). MS *m/z* 496.0 (MH^+).

Paso 7 (Ejemplo **239** Tabla **5**): el bencimidazol se acopló a la cloropiridina del paso 6 usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

El Ejemplo **652** (Tabla **5**) se preparó en una forma análoga usando cloruro de 2,3-diclorofenilsulfonilo en el paso 4 y el fragmento **A31** para el paso 7.

Preparación de los Ejemplos 240, 646 y 647 (Tabla 5):



Ejemplo **240**

Paso 1: Ácido 2-Fluoro-3-nitrobenzoico (1.50 g, 8.1 mmol) se disolvió en DCM (7 mL) y se agregaron 2 gotas de DMF seguido en forma de porciones por adición de cloruro de oxalilo (1.23 mL). La mezcla se agitó ACTIVADA a TA después de lo cual los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo del cloruro del ácido se secó bajo vacío por 1/2 h. El sólido blanco se disolvió en DCM (5 mL) y se agregó DMF (3 mL) seguido por NaN_3 (0.58 g, 1.1 equiv.). Se agitó a TA por 35 min. Se agregó entonces terc-BuOH (0.86 mL) y la mezcla se sumergió en un baño de aceite pre-calentado a 65 °C. La mezcla se sometió a reflujo por 4h (desprendimiento de N_2). Se enfrió

nuevamente a TA, se eliminó DCM bajo presión reducida, se vertió en agua (100 mL) y el producto se extrajo en EtOAc. El extracto se lavó con $NaHCO_3$, agua y salmuera y se secó ($MgSO_4$). La concentración bajo presión reducida proporcionó un sólido cristalino amarillo ligero que se secó bajo vacío: RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.73 (m, 1H), 7.24 (td, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (br. s., 1H), 1.55 (s, 9H). MS *m/z* 155.1 (M-H-Boc).

Paso 2: El nitroareno del paso 1 (0.74 g) y HCl 4N en dioxano (5 mL) se agitaron a TA por 18h (se formó gradualmente un precipitado durante los primeros 30 min). La LCMS mostró la conversión completa. Se diluyó con éter dietílico (30 mL), se recolectó el precipitado, se lavó con éter y el sólido blanco se secó en aire (0.45 g): RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.04 - 7.14 (m, 2H).

Paso 3: el clorhidrato de anilina del paso 2 (143 mg, 0.74 mmol) y dicloropiridopirimidina **A-12** (178 mg, 0.89 mmol) se suspendieron en AcOH (3 mL) y la mezcla se agitó a 55 °C hasta el consumo completo de la anilina por LCMS (porciones adicionales de **A-13** se agregaron como sean necesarias para terminar la conversión). La mezcla de reacción se filtró para eliminar el contaminante de hidroxipirimidina insoluble (se usa AcOH para lavados) y lo filtrado anaranjado se diluyó con agua para precipitar el producto como un sólido anaranjado ligero. El material se

recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó (198 mg): RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.35 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.2 Hz, 1H). MS *m/z* 320.0 (MH^+).

Paso 4: El nitroareno del paso 3 (198 mg, 0.62 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño (II) (630 mg, 2.8 mmol) se suspendieron en EtOH (7 mL) y la mezcla se agitó a 65 °C por 2h (la LCMS mostró terminación). La mezcla de reacción se vertió en NaOH 1N y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y concentró para dar la anilina como un aceite anaranjado (176 mg): RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.99 - 7.12 (m, 1H), 6.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (td, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H). MS *m/z* 290.1 (MH^+).

Paso 5: La anilina del paso 4 (176 mg, 0.6 mmol) se disolvió en THF (4 mL) y se agregó piridina (0.2 mL, 2.4 mmol) seguido por cloruro de 3-cloro-2-metilbencensulfonilo (150 mg, 0.67 mmol). La mezcla se agitó a TA por 18h (la LCMS mostró anilina restante). Se agregaron otros 25 mg del cloruro de sulfonilo y se continuó la agitación a 55 °C por otros 7h (la LCMS mostró terminación). La suspensión beige se enfrió a TA, se hizo acídica con AcOH (0.25 mL), se diluyó con 1:1 de EtOAc-éter y el sólido se recolectó por filtración, se lavó

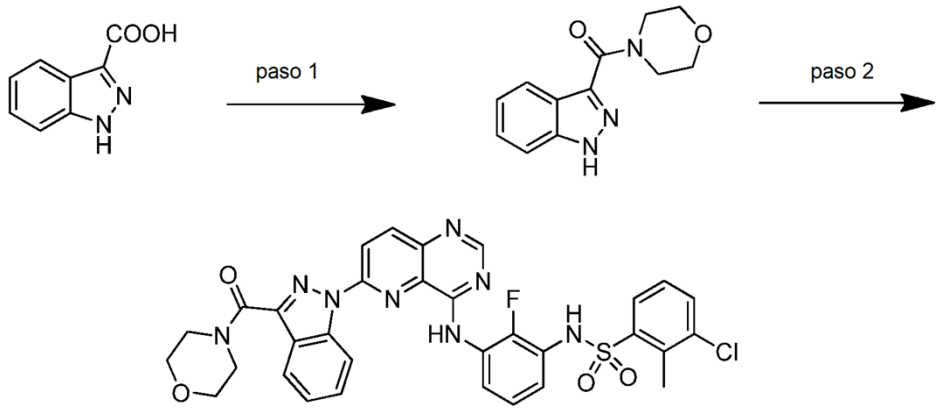
con éter y se secó (210 mg): RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.61 (br. s., 1H), 8.86 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.38 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H). MS *m/z* 480.0 (MH^+).

Paso 6 (Ejemplo **240**, Tabla **5**): el bencimidazol se acopló a la cloropiridina del paso 5 usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Ejemplo **646** (Tabla **5**) se preparó en una forma análoga usando cloruro de 2,3-diclorofenilsulfonilo en el paso 5.

Ejemplo **647** (Tabla **5**) se preparó en una forma análoga usando cloruro de 2,3-diclorofenilsulfonilo en el paso 4 y el fragmento **A31** para el paso 6.

Preparación del Ejemplo 241 (Tabla 5):

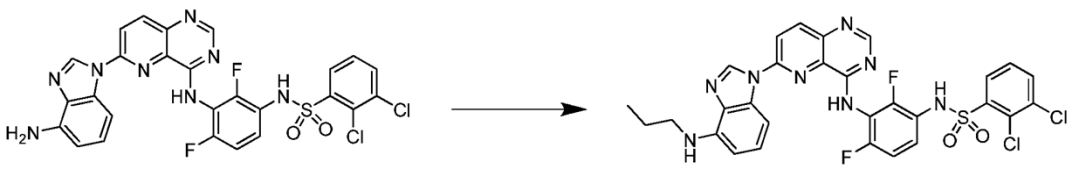


Ejemplo **241**

Paso 1: El ácido 3-indazolcarboxílico (250 mg, 1.5 mmol) se suspendió en DCM (3 mL) y se agregó cloruro de oxalilo (0.26 mL, 3 mmol) seguido por 2 gotas de DMF. La mezcla se agitó a TA por 18h (se obtuvo una suspensión lechosa). Los volátiles se removieron bajo presión reducida. El residuo se suspendió en THF (3 mL) y se agregó morfolina (0.3 mL, 3.4 mmol). Tomó lugar una reacción exotérmica conforme se forma un precipitado blanco. Después de 1h, la mezcla de reacción se diluyó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y concentró para dar una espuma blanca que se usó sin purificación adicional en el paso 2: RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.97 (m, 8H). MS *m/z* 230.1 (M-H).

Paso 2 (Ejemplo **241**): El indazol del paso 1 se acopló a la cloropiridina del paso 5 del Ejemplo **240** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 242 (Tabla 4):

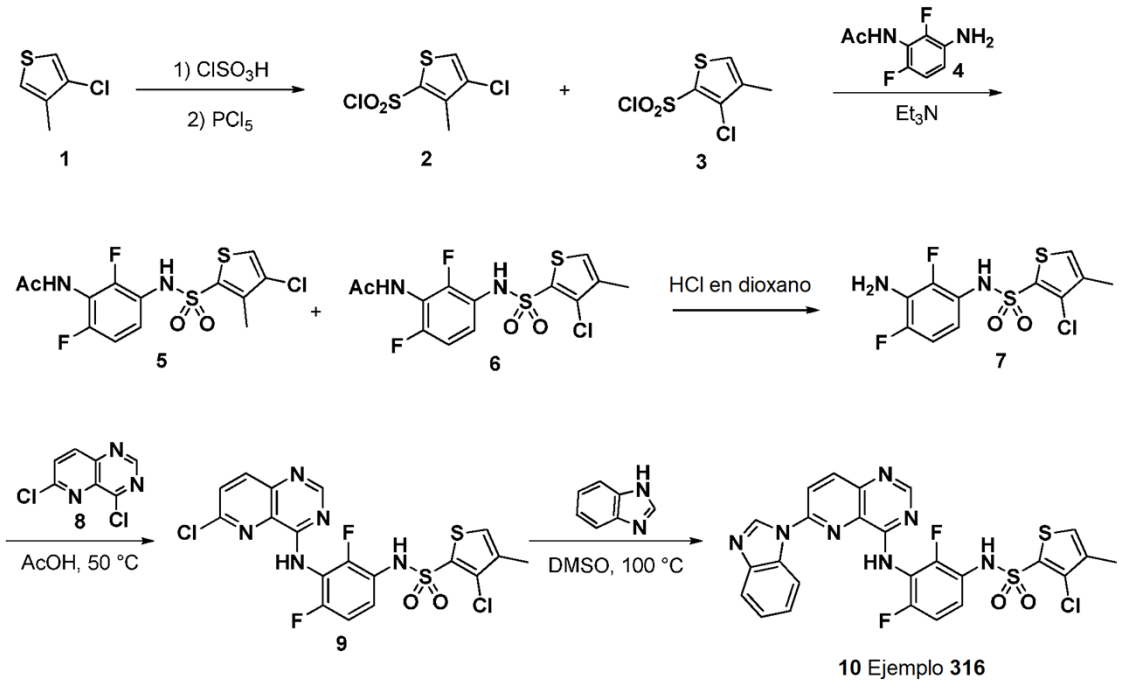


Ejemplo **99** Ejemplo **242**

El aminobencimidazol del Ejemplo **99** (50 mg, 0.082

mmol) se disolvió en THF (1 mL) y se agregó propionaldehído (14.2 mg, 0.245 mmol, 3 equivalentes). Después de agitar por 2 minutos a TA, se agregó cianoborohidruro de sodio (10.2 mg, 0.163 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA para proporcionar una mezcla de material de partida y producto. La adición de segundas porciones de propionaldehído y borohidruro de sodio no proporcionó conversión adicional de manera que la mezcla de reacción se apagó con 10% de ácido fórmico en MeOH (1 mL), se filtró y el producto se aisló por HPLC-prep usando un gradiente de 60% → 100% de MeOH-0.1% de ácido fórmico. El producto crudo se purificó una segunda vez usando HPLC-prep usando un gradiente de 30 → 100% de MeOH-0.1% de TFA para proporcionar el producto del Ejemplo **242**.

Preparación del Ejemplo 316 (Tabla 3):



Preparación de cloruro de 4-cloro-3-metiltiofen-2-sulfonilo (**2** y **3**): 3-Cloro-4-metiltiofeno **1** (1.00 g, 7.54 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (4.43 mL) y una solución de ácido clorosulfónico (1.19 mL, 17.3 mmol) en $CHCl_3$ (1.48 mL) se agregó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 10 min. Se agregó pentacloruro de fósforo (4.13 g, 18.9 mmol) a la mezcla de reacción seguido por $CHCl_3$ (7.50 mL). Esta se calentó a 50 °C por 1 h. La mezcla de reacción se agregó lentamente a la solución acuosa de $NaHCO_3$ + hielo (30.0 mL). Esta se agitó por 10 min. Se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar la mezcla del compuesto **2** y compuesto **3** de isómero mayor como un aceite (1.30 g). Esta se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS: La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilpiperazina; (ES^+) M+H = 295.1

Preparación de *N*-(3-(4-cloro-3-metiltiofen-2-sulfonamido)-2,6-difluorofenil)acetamida (**5 y 6**): A una solución de CH_2Cl_2 de una mezcla del compuesto **2** y **3** (1.30 g, 2.37 mmol) se agregó anilina **4** (400 mg, 2.15 mmol) seguido por trietilamina (904 µL, 6.45 mmol). Esta se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción se agregó lentamente a agua helada (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 10 min. El sólido precipitado se filtró, se lavó con MTBE (3 x 5 mL) y se secó bajo vacío

para dar una mezcla del compuesto **5** y **6** (900 mg) como un sólido. LCMS: (ES^+) M+H = 381.1.

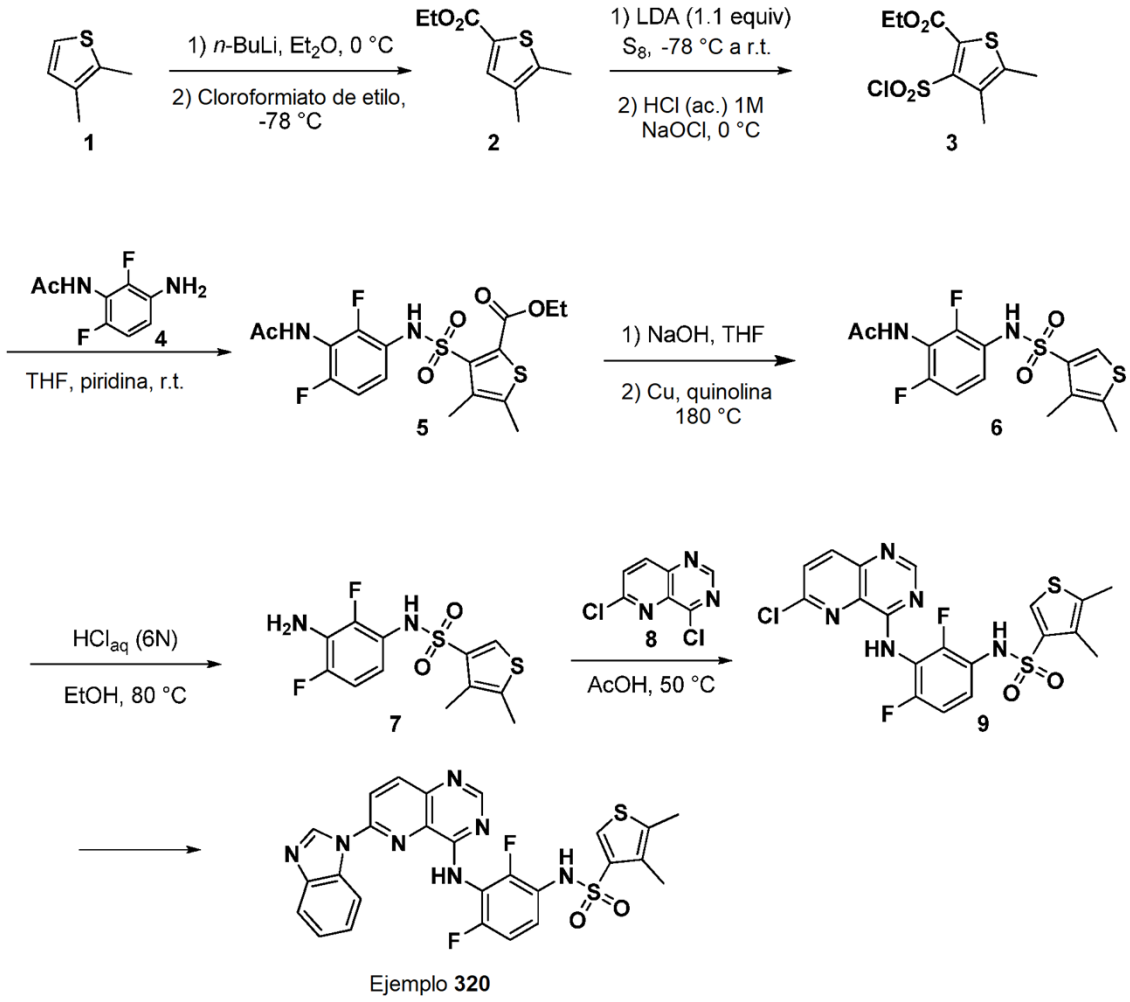
Preparación de *N*-(3-amino-2,4-difluorofenil)-4-cloro-3-metiltiofen-2-sulfonamida (**7**): La mezcla del compuesto **5** y **6** (900 mg, 2.36 mmol) se disolvió en EtOH (5.49 mL) y se agregó HCl (6.00 N en H_2O, 0.6 mL) a temperatura ambiente. Esta se calentó a 80 °C por 18 h en un baño de aceite. Los volátiles entonces se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (30 mL) y H_2O (10 mL). Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta que se obtuvo un pH = 8. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (50 g de columna en gel de sílice, EtOAc/Hexanos, 0-70% sobre 10 CV) proporcionó el compuesto del título (35 mg) el cual se purificó nuevamente (12 g de columna en gel de sílice, EtOAc/Hexanos, 20-60%) para proporcionar el compuesto del título **7** (17 mg, 1.76%, 84% de pureza) como un aceite. (ES-) M+H = 337.1; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (m, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.87 (td, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).

Preparación de 3-cloro-N-(3-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)-4-metiltiofen-2-sulfonamida (**9**): el Compuesto **7** (15.3 mg, 45.2 µmol) se

agregó al compuesto **8** (9.04 mg, 45.2 µmol) en ácido acético (200 µL). Esta mezcla se calentó a 50 °C por 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se removieron bajo presión reducida para dar el compuesto del título **9** como un aceite amarillo pálido (22 mg, crudo). Este se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. (ES^+) M+H = 502.1 y (ES^-) M-H = 500.2.

Preparación de *N*-(3-((6-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)-3-cloro-4-metiltiofen-2-sulfonamida **10** (Ejemplo **316**, Tabla **3**): bencimidazol (4.32 mg, 35.8 µmol), compuesto **9** (15.0 mg, 29.9 µmol), y carbonato de cesio (11.8 mg, 35.8 µmol) se mezclaron en DMSO (200 µL) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 80 °C por 21 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó con cromatografía de fase inversa (12 g, acetonitrilo/agua que contiene 0.1% de AmF, 20-70% sobre 15 CV) para dar el compuesto del título **10** (Ejemplo **316**, Tabla **3**) (5.30 mg, 30% de rendimiento, 93% de pureza). (ES^+) M+H = 584.3 y (ES^-) M-H = 582.3; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.44 – 8.43 (m, 1H), 8.43 – 8.36 (m, 2H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (br m, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 14.3, 8.3 Hz, 1H), 7.02 (br m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 3H).

Preparación del Ejemplo 320 (Tabla 3):



Preparación de 3-cloro-4-(clorosulfonil)tiofen-2-carboxilato de metilo (**2**): A una solución de Et_2O (8.00 mL) de 2,3-dimetiltiofeno **1** (499 µL, 4.46 mmol) se agregó butil litio (2.50 M en hexanos, 1.96 mL, 4.90 mmol) a 0 °C. Esta se agitó a 0 °C por 1 h. La mezcla se enfrió a -78 °C. Cloroformiato de etilo (476 µL, 4.90 mmol) se agregó por goteo. Esta se agitó a -78 °C por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1.00 M NH_4Cl (10 mL) y Et_2O (20.0 mL). La

mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 30 min. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 15.0 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (25 g de columna en gel de sílice, EtOAc/Hexanos, 0-30% sobre 15 CV) proporcionó el compuesto del título **2** (554 mg, 49 % de rendimiento, 73% de pureza) como un aceite verde oscuro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Preparación de 3-(clorosulfonil)-4,5-dimetiltiofen-2-carboxilato de etilo (**3**): A una solución de THF (2.99 mL) de 4,5-dimetiltiofen-2-carboxilato de etilo **2** (1.00 g, 5.43 mmol) se agregó polvo de azufre (1.67 g, 6.52 mmol). Esta se enfrió a -78 °C. Solución de diisopropilamida de litio (1.00 M en THF, 6.79 mL, 6.79 mmol) preparada recientemente se agregó a la mezcla por goteo. La mezcla se agitó a -78 °C por 30 min y después se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se enfrió descendentemente a 0 °C. CH_2Cl_2 (5.00 mL) se agregó a la mezcla seguido por HCl (1.00 M en H_2O, 5.50 mL). Esta se agitó a 0 °C por 10 min y se agregó hipoclorito de sodio (10% de solución en H_2O, 11.8 mL, 16.3 mmol) por goteo. Esta se agitó a 0 °C por 20 min y después a temperatura ambiente por 2 h. Se agregó HCl

adicional (1.00 M en H_2O, 5.50 mL) seguido por hipoclorito de sodio (10% de solución en H_2O, 5.91 mL, 8.15 mmol). Esta se agitó a temperatura ambiente por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (1.00 M en H_2O, 20.0 mL) y Et_2O (30.0 mL). Esta se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 25.0 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título crudo (1.58 g, 40% de rendimiento, 40% de pureza). La muestra de LCMS se apagó con *N*-metilpiperazina (PM de sulfonamida resultante = 346.4); (ES^+) M+H = 347.3.

Preparación de 3-(*N*-(3-acetamido-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-4,5-dimetiltiofen-2-carboxilato de etilo (**5**): Cloruro de sulfonilo crudo **3** (1.58 g, 40% de pureza, 2.15 mmol) se disolvió en THF (11.3 mL). A esta solución se agregó anilina **4** (400 mg, 2.15 mmol) a temperatura ambiente seguido por piridina (209 µL, 2.58 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30.0 mL) y agua (15.0 mL). Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15.0 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15.0 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto crudo como un aceite. La

purificación por cromatografía instantánea (40 g de columna en gel de sílice, EtOAc/Hexanos, 0-60% sobre 15 CV) proporcionó el compuesto del título como un aceite (370 mg, 40 %). (ES^+) M+H = 433.3 y (ES^-) M-H = 431.3.

Preparación de *N*-(3-(4-clorotiofen-3-sulfonamido)-2,6-difluorofenil)acetamida (**6**): el Compuesto **5** (350 mg, 809 µmol) se recuperó en THF (4.17 mL) y MeOH (1.04 mL). Se agregó NaOH (5.00 M en H_2O, 600 µL) a la mezcla. La mezcla se agitó 10 min antes de la acidificación usando HCl (10% en H_2O, 10.0 mL). Los volátiles se removieron. El residuo se azeotropeó con tolueno (3 x 10.0 mL) y se secó bajo vacío durante el fin de semana para dar 330 mg del ácido carboxílico crudo. Un vial de microondas (tamaño de 5 mL) se cargó con ácido carboxílico crudo (330 mg), acetato de cobre (II) (75.6 mg, 408 µmol) y 1,10-fenantrolina (149 mg, 816 µmol) y la mezcla se suspendió en NMP (2.79 mL)/quinolina (697 µL). El vial se lavó a chorro con nitrógeno antes de someterlo a irradiación por microondas a 180 °C por 10 min usando alta absorbancia. Lo crudo se diluyó con EtOAc (10.0 mL), se lavó con H_2O (15.0 ml), HCl (10% en H_2O, 2 x 10.0 mL) y salmuera (15.0 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título crudo **6** (310 mg) el cual se usó en el siguiente paso sin alguna purificación adicional. (ES^+) M+H = 361.2 y (ES^-) M-H = 359.2.

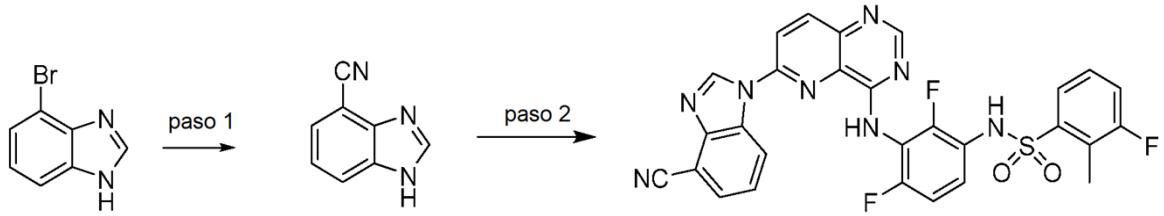
Preparación de *N*-(3-amino-2,4-difluorofenil)-4,5-dimetiltiofen-3-sulfonamida (**7**): el Compuesto **6** (290 mg, 805 µmol) se suspendió en EtOH (3.34 mL) y se agregó HCl (6.00 N en H_2O, 1.00 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se azeotropió con MeOH (3 x 10.0 mL). El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 25 g, CH_3CN/agua que contiene 0.1% de AmF, 5-50%) para dar el compuesto del título el cual se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional (139 mg, 54% de rendimiento). (ES^+) M+H = 319.1 y (ES^-) M-H = 317.2.

Preparación de *N*-(3-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)-4,5-dimetiltiofen-3-sulfonamida (**9**): Se agregó anilina **7** (130 mg, 408 µmol) al compuesto **8** (98.0 mg, 490 µmol) en ácido acético (1.05 mL). Esta mezcla se calentó a 50 °C por 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre la mezcla de hielo-agua (50.0 mL). La mezcla se agitó por 20 min. El sólido formado se filtró, se lavó con H_2O (8 x 10.0 mL) y se secó durante la noche bajo vacío para dar el sólido beige (182 mg, 85% de pureza). Este se trituró con CH_3CN/MTBE (1:25, 5 x 5.00 mL) y se secó durante la noche para dar el compuesto del título **9** como un sólido (165 mg, 80 % de rendimiento, 94 % de pureza). (ES^+) M+H = 482.3 y (ES^-) M-H =

480.4; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.19 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.55 – 8.51 (m, 1H), 8.32 – 8.24 (m, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

Preparación del Ejemplo **320** (Tabla **3**): se acopló bencimidazol a cloropiridina **9** descrita anteriormente usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 329 (Tabla 4):



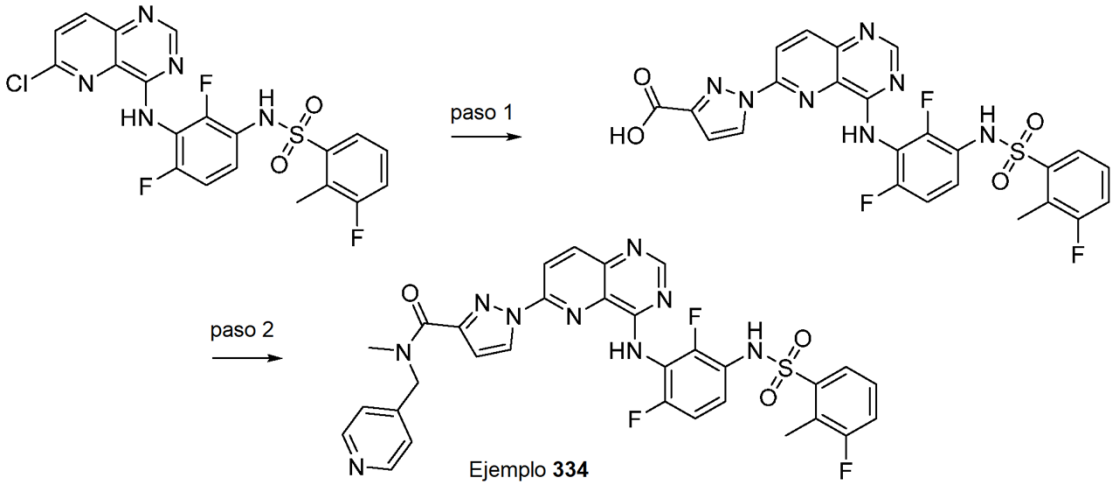
Ejemplo **329**

Paso 1: A un vial de microondas de 10 mL purgado con nitrógeno (x3) equipado con una barra agitadora magnética, se agregó 4-bromo-1H-benzo[d]imidazol (99 mg, 0.502 mmol), dicianozinc (70.8 mg, 0.603 mmol), paladio tetraquistrifenilfosfina (116 mg, 0.100 mmol) en DMF (4 mL). La reacción se calentó a 90 °C y se dejó agitar por 16h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavó con $NaHCO_3$, salmuera, se secó con Na2SO4 y después se cargó sobre Celite. El material crudo se purificó por SiO2 usando MeOH en DCM para proporcionar 1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo (31 mg, 43.1

% de rendimiento) como un sólido rosa ligero. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.04 (br. s., 1H), 8.45 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.20 - 7.44 (m, 1H). MS *m/z* 142.2 (MH^+).

Paso 2 (Ejemplo **329**, Tabla **4**): el fragmento del bencimidazol del paso 1 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 3-fluoro-2-metilfenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación de los Ejemplos 334, 335, 336 y 346 (Tabla 4):



Paso 1: el fragmento de cloropiridina **A-13** (Ar = 3-fluoro-2-metilfenilo) (40 mg, 0.083 mmol), 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (13.67 mg, 0.108 mmol), [1,1'-binaftalen]-2,2'-diol (5.97 mg, 0.021 mmol), cobre (1.32 mg, 0.021 mmol) y carbonato de cesio (40.7 mg, 0.125 mmol) se cargaron en un vial de 4 mL seguido por DMSO (700 µL). La

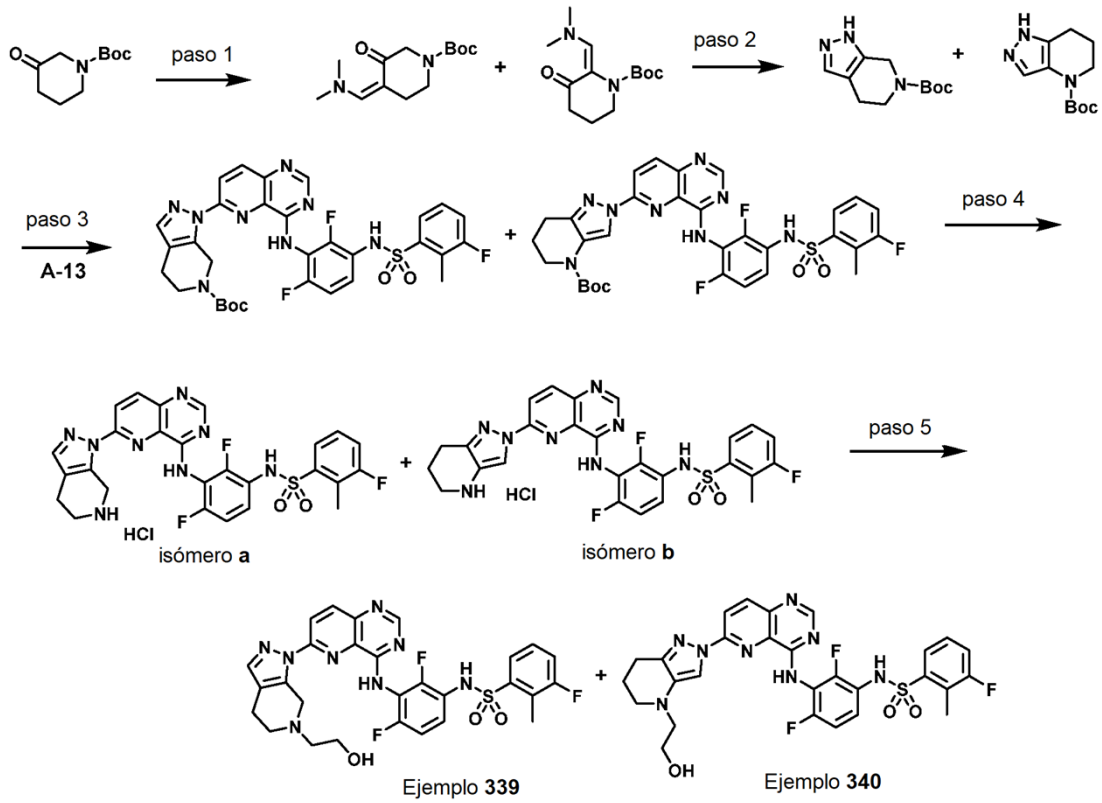
solución anaranjada/marrón se dejó agitar a 100 °C por 16h. Después de la terminación, la reacción se dejó enfriar descendentemente a temperatura ambiente y se agregó solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (125 µL, 0.50 mmol) a la mezcla de reacción que luego se agitó a 50 °C por una hora más. La mezcla de reacción se dejó enfriar descendentemente a temperatura ambiente y se transfirió en 1.5 mL de solución acuosa de HCl 1N y se observó la formación de un precipitado. El precipitado 264 formado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para obtener el producto deseado de ácido 1-(4-((2,6-difluoro-3-(3-fluoro-2-metilfenilsulfonamido)fenil)amino)-pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (43.3 mg, 0.078 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS *m/z* 556.2 (MH^+).

Paso 2: El éster activado se preparó disolviendo el ácido del paso 1 (30 mg, 0.054 mmol) y HATU (41.1 mg, 0.108 mmol) en NMP (1 mL) seguido por DIEA (56.4 µL, 0.324 mmol). La solución se agitó 2-3 minutos a temperatura ambiente y después se agregó N-metil-1-(piridin-4-il)metanamina (13.4 µL, 0.108 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Después de la terminación, la reacción se apagó por la adición de 0.5 mL de ácido fórmico, se diluyó con DMSO y purificó por HPLC (ACN/H2O/ 0.1% de ácido fórmico) para proporcionar el producto del Ejemplo **334** en la Tabla **4** (5.7 mg, 8.64 µmol, 16 % de rendimiento) como

un sólido beige. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ:10.52 (br. s., 1H), 10.13 (s, 0.5H), 10.09 (s, 0.5H), 9.39 (br. s., 0.5H), 9.33 (br. s., 0.5H), 8.58 (br. s., 2H), 8.38 - 8.53 (m, 2H), 8.32 (d, J = 9.00 Hz, 0.5H), 8.02 (d, J = 9.00 Hz, 0.5H), 7.61 (dd, J = 4.30, 7.43 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.14 - 7.43 (m, 5H), 7.08 (d, J = 2.74 Hz, 0.5H), 7.01 (d, J = 2.74 Hz, 0.5H), 5.11 (s, 1), 4.77 (s, 1H), 3.39 (s, 1.5H), 3.03 (s, 1.5H), 2.51 (s, 3H). MS *m/z* 660.2 (MH^+).

Los Ejemplos **335, 336 y 346** (Tabla **4**) se prepararon en una forma análoga usando los ésteres de pirazol comercialmente disponibles apropiados.

Preparación de los Ejemplos 339 y 340 (Tabla 4):



Paso 1: Una solución de agitación de 1-boc-3-piperidona (5.00 g, 25.1 mmol) en DMF-DMA (20.8 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. Después de la terminación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para obtener un material gomoso amarillo. Este se co-evaporó con EtOH (5.00 mL x 3) a una mezcla de productos regioisoméricos. El material se usó en el siguiente paso como un crudo: (ES^+) M+H = 225.1.

Paso 2: las mezclas de los compuestos del paso 1 y solución de hidrato de hidrazina (3.19 mL, 50.2 mmol) se mezclaron en EtOH (33.5 mL). La mezcla se calentó a 80 °C por 1 h. Cuando la LCMS mostró el consumo completo de materiales de partida, se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice con 20-60% de acetato de etilo en hexanos. El producto deseado surgió con 60%. La mezcla de los derivados de pirazol isoméricos se obtuvo como un sólido gomoso (4.04 g, 72 % de rendimiento): (ES^+) M+H = 224.1.

Paso 3: la mezcla de productos del paso 2 (335 mg, 1.50 mmol), A-13 (Ar = 3-fluoro-2-metilfenilo, 480 mg, 1.00 mmol), metal de cobre (6.36 mg, 100 µmol), 1,1'-bi-2-naftol (58.5 mg, 200 µmol) y carbonato de cesio (757 mg, 2.30 mmol) se mezclaron en DMSO (4.00 mL). La reacción se calentó a 125

°C por 3 h. Después de enfriamiento descendente a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (30.0 mL) y acetato de etilo (30.0 mL) y se filtró a través de Celite. Lo filtrado se extrajo con acetato de etilo (30.0 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice 80 g, con 50-70% de acetato de etilo en hexanos. El producto deseado surgió con 70% de acetato de etilo en hexanos como una mezcla de sólido amarillo de regioisómeros (567 mg, 85% de rendimiento): (ES^+) M+H = 667.2.

Paso 4: la mezcla de carbamatos regioisoméricos del paso 4 (567 mg, 850 µmol) se disolvió en dioxano (4.25 mL). A la solución se agregó HCl (4.0 M en dioxano, 2.13 mL, 8.50 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 días. La reacción se filtró y se lavó con dioxano. La mezcla de sales de clorhidrato regioisoméricas se obtuvo como un sólido amarillo (542 mg, rendimiento cuantitativo): (ES^+) M-HCl+H = 567.2.

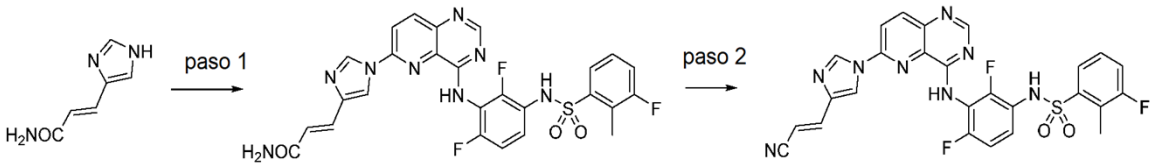
Separación de pirazoles regioisoméricos del paso 4: una mezcla de regioisómeros carbamatos del paso 3 (1.0 g, 1.5 mmol) se disolvió en dioxano (7.5 mL). A la solución se agregó HCl (4 M en dioxano, 3.75 mL, 15 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 días. La reacción se filtró y se lavó con dioxano. La mezcla

de sales de clorhidrato regioisoméricas (850 mg, rendimiento cuantitativo) se obtuvo como un sólido amarillo. El sólido se purificó por una columna de fase reversa con 0-20-40% de ACN en 10 mM de formiato de amonio, primer isómero (isómero a) vino de un 15% de ACN en 10 mM de formiato de amonio, y el segundo isómero (isómero b) vino de un 40% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. Ambos compuestos se concentraron y el residuo se trató con HCl 4M en dioxano 0.5 mL, la suspensión resultante se sonicó, y luego se filtró, proporcionando clorhidratos de isómeros a (130 mg, 15% de rendimiento) y el isómero b (230 mg, 27% de rendimiento) como sólido blancos: (ES^+) M-HCl+H = 567.2.

Paso 5 (Ejemplos **339** y **340**, Tabla **4**): la mezcla de isómeros del paso 4 (85.0 mg, 150 µmol) se disolvió en MeOH (1.50 mL). A la solución se agregó dímero de glicolaldehído (56.9 mg, 450 µmol). Después de 5 min, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (163 mg, 750 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con agua (10.0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó sobre columna de fase inversa con 0-40-60% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. El compuesto del Ejemplo **339** salió de un 20% de ACN en 10 mM de formiato de amonio y el compuesto del Ejemplo **340** surgió

a un 40% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. Después de la liofilización, el Ejemplo **339** (10 mg, 11% de rendimiento) se obtuvo somo un sólido blanco. El Ejemplo **340** (10 mg, 11% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

Preparación del Ejemplo 343 (Tabla 4):



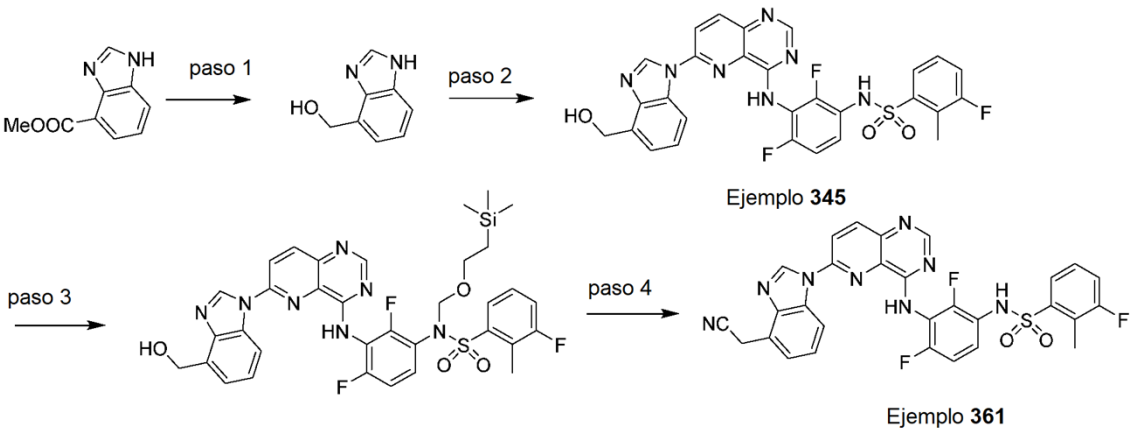
Ejemplo **343**

Paso 1: el material de partida de imidazol comercialmente disponible (el cual también se puede preparar siguiendo el procedimiento descrito en *Tet. Lett.* **2002**, 43 (1), 61) se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 3-fluoro-2-metilfenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Paso 2 (Ejemplo **343**, Tabla **4**): A un vial equipado con escintilación de 20 mL con una barra agitadora magnética, se agregó el producto del paso 1 (91 mg, 0.157 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (997 mg, 1.57 mmol). La reacción se calentó a 65 °C durante las 48h. Después de la terminación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua a la reacción lo cual causó que el producto precipitara. El producto se filtró, se lavó con agua, se recolectó y luego se secó bajo vacío durante la noche para proporcionar (E)-N-

(3-((6-(4-(2-cianovinil)-1H-imidazol-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-2-metilbencensulfonamida (63 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido beige. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.53 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 - 8.48 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 16.04 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.41 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 5.48, 8.02 Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 6.24 (d, J = 16.04 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H). MS *m/z* 563.2 (MH^+).

Preparación de los Ejemplos 345 y 361 (Tabla 4):



Paso 1: A un vial de 5 mL equipado con una barra agitadora magnética bajo una atmósfera de N_2, se agregó 4-bencimidazolcarboxilato de metilo (100 mg, 0.568 mmol) en THF anhidro (2 mL). La reacción se enfrió a 0 °C. Una solución de hidruro de aluminio y litio 1M en THF (0.44 mL, 0.437 mmol) se agregó lentamente durante 5 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó agitar por

4 horas. Otra porción de hidruro de aluminio y litio 1M en THF (0.250 mL) para empujar la reacción a terminación. La reacción se dejó agitar por otra hora. La reacción se apagó con MeOH. La reacción se cargó sobre Celite y luego se purificó sobre SiO_2 usando MeOH en DCM para dar el derivado de alcohol bencílico deseado (58 mg, 0.391 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS *m/z* 149.2 (MH^+).

Paso 2 (Ejemplo **345**): el alcohol bencílico del paso 1 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 3-fluoro-2-metilfenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

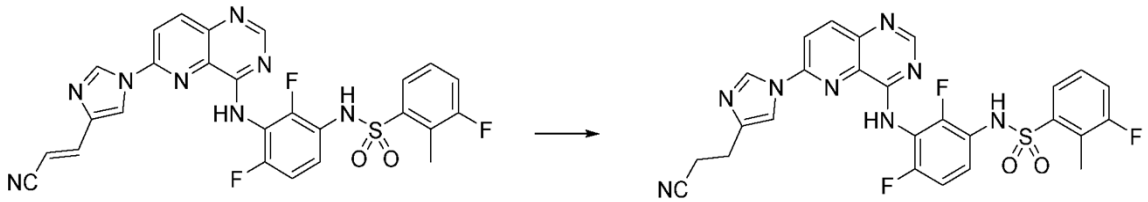
Paso 3: A un vial de escintilación de 20 mL, se agregó N-[2,4-difluoro-3-[[6-[4-(hidroximetil)bencimidazol-1-il]pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]amino]fenil]-3-fluoro-2-metil-bencensulfonamida (1.00 eq, 138 mg, 0.233 mmol) y DIEA (2.00 eq, 81 µL, 0.467 mmol) en DMF (3.1259 mL). Después, cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo, estabilizado, tech. (1.10 eq, 46 µL, 0.257 mmol) se agregó a la suspensión. La reacción se calentó a 40 °C y se dejó agitar por 24h. La reacción se apagó con NH_4Cl sat. y luego se extrajo con salmuera y EtOAc (x3). Los orgánicos se recolectaron, se secaron por $MgSO_4$, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El líquido del material crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea, de fase normal usando MeOH en DCM. Las fracciones deseadas se recolectaron

y se concentraron bajo presión reducida para dar la sulfonamida protegida deseada (153 mg, 91%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.88 (br. s., 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.49 (br. s., 3 H), 8.25 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 5.26 (br. s., 1 H), 5.07 (s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 2 H), 2.39 (d, J=2.3 Hz, 3 H), 0.82 - 0.90 (m, 2 H), -0.03 (s, 9 H). MS *m/z* 722.2 (MH^+).

Paso 4 (Ejemplo **361**): un vial de 200 mL se cargó con el producto del paso 3 (1.00 eq, 150 mg, 0.208 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.00 eq, 72 µL, 0.416 mmol) en DMF (2 mL). Después, se agregó cloruro de metansulfonilo (1.50 eq, 24 µL, 0.312 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ sat. y luego se extrajo con EtOAc (x3). Los orgánicos se recolectaron, se secaron por $MgSO_4$, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. Lo crudo se disolvió en MeCN (2 mL) y después se agregó cianuro de potasio (2.00 eq, 27 mg, 0.416 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 36h. La reacción se apagó con 10% LiCl y luego se extrajo con EtOAc (x3). Los orgánicos se recolectaron, se secaron por $MgSO_4$, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en 1mL de DCM y 1mL de TFA y se dejó

agitar a temperatura ambiente por 48h. El DCM se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en DMSO y después purificó por HPLC prep usando Agua:MeCN + 0.1% de ácido fórmico para proporcionar el análogo del Ejemplo **361** (36 mg, 0.0593 mmol, 29 %) como un sólido amarillo ligero después de la liofilización. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1 H), 9.82 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.46 - 8.55 (m, 3 H), 8.36 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 3 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.29 (td, J=9.0, 6.3 Hz, 1 H), 7.19 (t, J=9.4 Hz, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 2.50 (br. s., 3 H). MS *m/z* 601.2 (MH^+).

Preparación del Ejemplo 347 (Tabla 4):

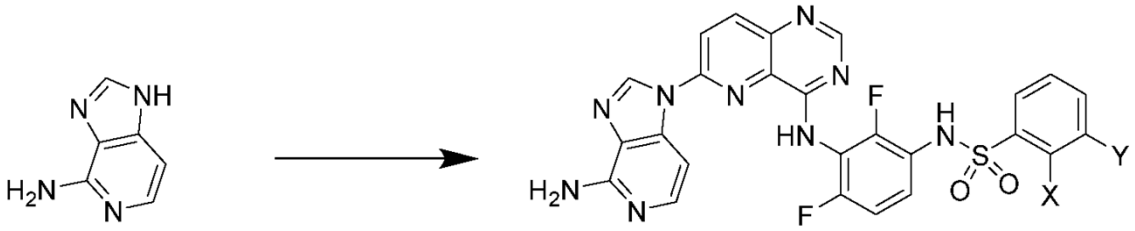


Ejemplo **343** Ejemplo **347**

A un vial de escintilación de 20 mL, se agregó el compuesto del Ejemplo **343** (50 mg, 0.089 mmol) y 5% de Pd/C (10 mg, 5.2 µmol) en MeOH (2 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16h bajo 1 atm de H_2. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y luego se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC usando Agua:MeOH +1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del Ejemplo **347** en la Tabla **4**

(17 mg, 34 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.51 (br. s., 1H), 10.00 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.43 - 8.49 (m, 1H), 8.32 - 8.43 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 2.87 (s, 4H), 2.50 (s, 3H). MS *m/z* 565.4 (MH^+).

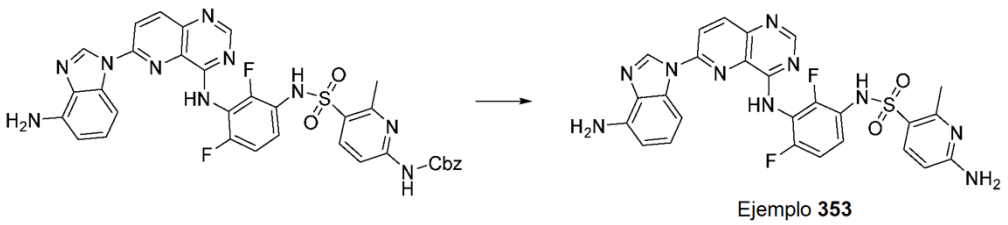
Preparación de los Ejemplos 348 y 349 (Tabla 4):



Ejemplo **348** (X, Y = Cl)
Ejemplo **349** (X = Me, Y = F)

3*H*-Imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina comercialmente disponible (CAS# 6811-77-4) se acopló a la cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**, excepto que se usaron 1.2 equivalentes de metal de Cu.

Preparación del Ejemplo 353 (Tabla 4):

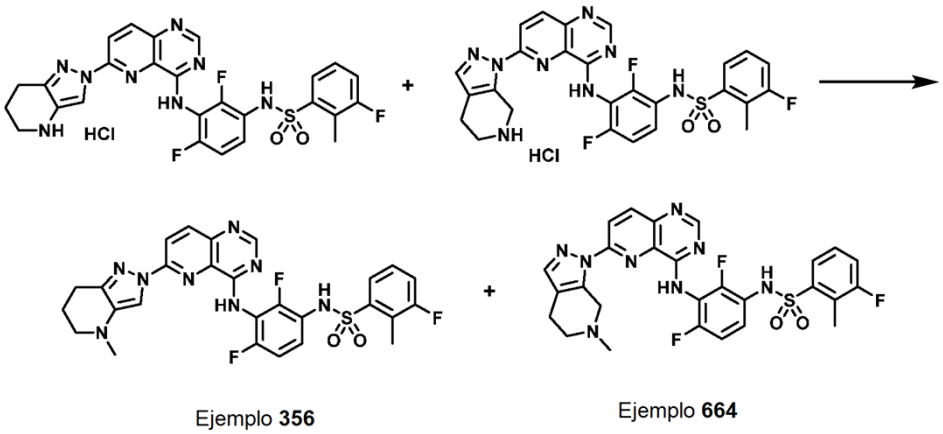


Ejemplo **353**

El derivado de aminopiridina protegido con Cbz de partida se obtuvo en la forma usual mediante acoplamiento

del fragmento de cloropiridina que contiene el fragmento **B49** (Tabla **2**) con 4-aminobencimidazol usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**. A una solución de este intermediario (12 mg, 0.0168 mmol) en MeOH (1 mL) se agregó 5% de hidróxido de paladio en carbono (23 mg, 0.0084 mmol) y se agitó bajo 1 atm de H_2 por 1h. Después de la terminación, la suspensión se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con DMSO y purificó por HPLC con MeCN en 0.1% de ácido fórmico ac. a **353** (Tabla **4**) (2.0 mg, 20 %). RMN ^{1}H (400 MHz, ácido_acético d4) δ: 9.15 (s, 1H), 8.56 - 8.84 (m, 2H), 8.42 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H). MS *m/z* 575.2 (MH^+).

Preparación de los Ejemplos 356 y 664:

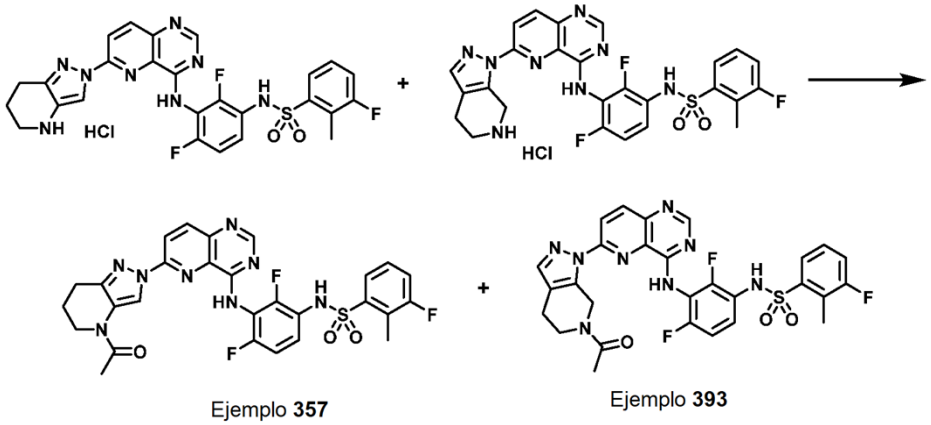


Ejemplo **356** Ejemplo **664**

Una mezcla de pirazoles regioisoméricos del paso 4 de los Ejemplos **339**/**340** (100.0 mg, 177 µmol) se disolvió en

MeOH (1.77 mL). A la solución se agregó formaldehído (65.7 µl, 883 µmol) seguido por AcOH (1 gota). Después de 5 min, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (192 mg, 883 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para eliminar el MeOH y después se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas acuosas y orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre columna inversa 30 g, con 0-30-60% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. El compuesto del Ejemplo **664** surgió a 30% de ACN en 10 mM de formiato de amonio y el compuesto del Ejemplo **356** surgió a 50% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. Después de liofilización, **664** (20 mg, 20% de rendimiento) y **356** (13 mg, 13% de rendimiento) se obtuvieron ambos como sólidos blancos.

Preparación de los Ejemplos 357 y 393 (Tabla 4):

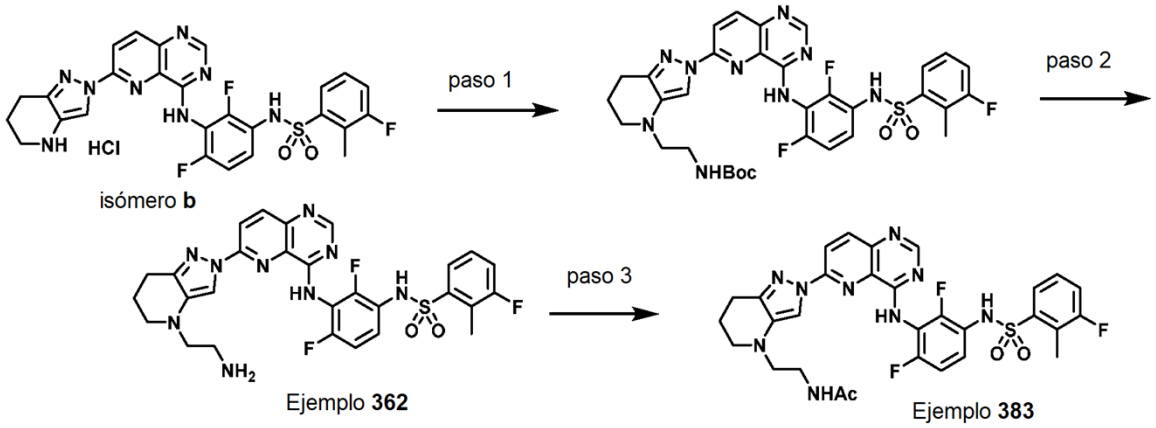


Ejemplo **357** Ejemplo **393**

Una mezcla de pirazoles regioisoméricos del paso 4

de los Ejemplos **339**/**340** (50.0 mg, 88.2 µmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (1.00 mL). A la solución se agregó anhídrido acético (4.63 µL, 48.5 µmol), seguido por *N*,*N*-diisopropiletilamina (11.6 µL, 66.2 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Ac_2O (10.0 µl) a la reacción, y se agitó por otro día. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó directamente en una columna de fase reversa (30 g), usando 0-30-60% de ACN en 10 mM de bicarbonato de amonio. El compuesto del Ejemplo **393** surgió a 30% de ACN en 10 mM de bicarbonato de amonio y el compuesto del Ejemplo **357** surgió a 40% de ACN en 10 mM de bicarbonato de amonio. Después de liofilización, **393** (10 mg, 19% de rendimiento) y **357** (20 mg, 37% de rendimiento) ambos se obtuvieron como un sólido blanco.

Preparación de los Ejemplos 362 y 383 (Tabla 4):



Paso 1: el isómero **b** del paso 4 de los Ejemplos **339**/**340** (30.0 mg, 53.0 µmol) y *N*-boc-2-aminoacetaldehído

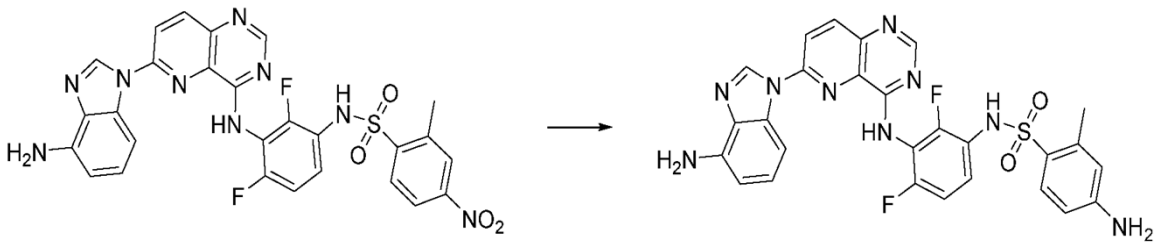
(26.6 mg, 159 µmol) se disolvieron en MeOH (530 µL). Después de 5 min, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (57.6 mg, 265 µmol) a la solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se purificó directamente en una columna de fase reversa, usando 0-40-70% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. El análogo de carbamato deseado surgió a 55% de ACN en 10 mM de formiato de amonio y las fracciones apropiadas se liofilizaron a un sólido amarillo (7.5 mg, 20% de rendimiento):(ES^+) M+H = 710.0.

Paso 2 (Ejemplo **362**, Tabla **4**): Al carbamato del paso 1 (30.0 mg, 53 µmol) en dioxano (500 µL) se agregó ácido clorhídrico (4.00 M en dioxano, 26.4 µL, 106 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó directamente en una columna de fase reversa, usando 0-20-40% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. El compuesto del Ejemplo **362** surgió a 30% de ACN en 10 mM de formiato de amonio como un sólido amarillo después de liofilización (5.10 mg, 79% de rendimiento).

Paso 3 (Ejemplo **383**, Tabla **4**): a una solución de CH_2Cl_2 (0.5 mL) y AcOH (0.05 mL) del compuesto **362** (21.5 mg, 35.3 µmol) se agregó anhídrido acético (3.7 µL, 38.8 µmol), seguido por *N*,*N*-diisopropiletilamina (9.3 µL, 52.9 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó directamente en una columna de fase reversa, usando 0-40-60% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. El compuesto del Ejemplo **383** surgió a 60% de ACN en 10 mM de formiato de amonio y se obtuvo como un sólido amarillo después de liofilización (10.8 mg, 47% de rendimiento).

Preparación del Ejemplo 369 (Tabla 4):

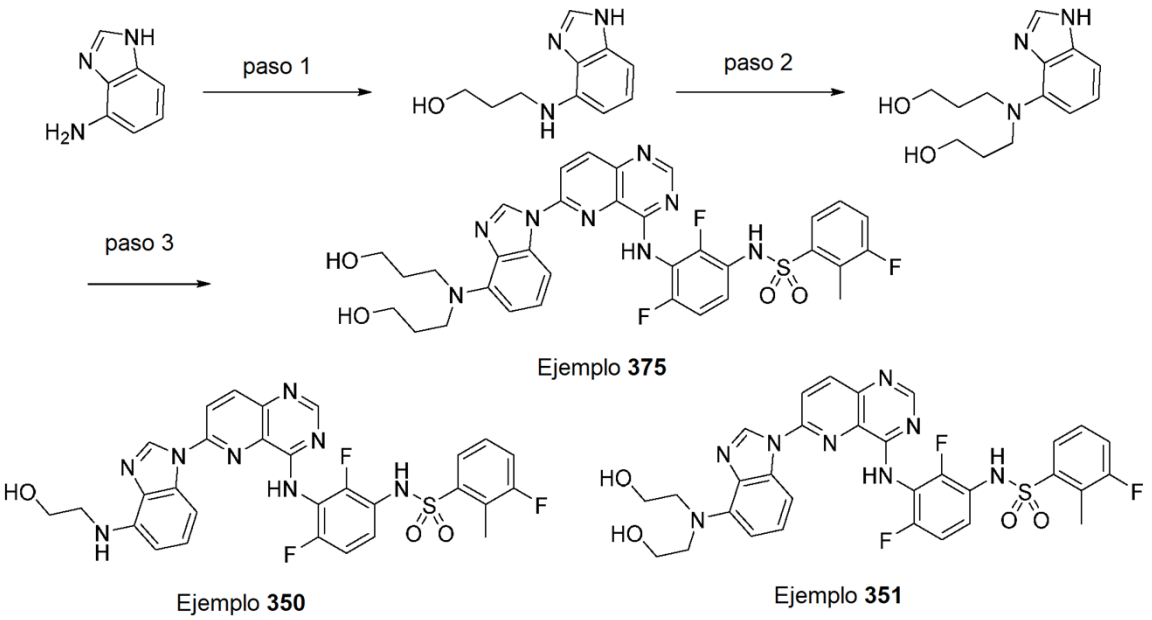


Ejemplo **368** Ejemplo **369**

A una solución del nitroareno del Ejemplo **368** (26 mg, 0.043 mmol) en MeOH/DCM 1:1 (1 mL) se agregó 5% de hidróxido de paladio en carbono (23 mg, 0.0084 mmol) y se agitó bajo 1 atm de H_2 por 16h. Después de la terminación, la suspensión se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con DMSO y purificó por HPLC con MeCN en 0.1% de ácido fórmico ac. para dar el compuesto del Ejemplo **369** (2.0 mg, 20 %). RMN ^{1}H (400 MHz, ácido acético-d4) δ: 9.18 (br. s., 1H), 8.57 - 8.84 (m, 2H), 8.42 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 - 7.69 (m, 2H), 7.29 (td, *J* =3.96, 8.12 Hz, 1H), 6.98 - 7.18 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H) MS *m/z*

574.2 (MH^+).

Preparación de los Ejemplos 375, 350 y 351 (Tabla 4):



Paso 1: 3-[terc-)Butil(dimetil)silil]oxipropanal (0.38 mL, 1.80 mmol se agregó a una solución de 1H-bencimidazol-4-amina (80 mg, 0.601 mmol) en MeOH (7.5 mL). La reacción se calentó a 50 °C por 20 min y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0.151 g, 2.40 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C por 16 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y después se agregó DCM (3 mL) seguido por TFA (3 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 30 min. El solvente se eliminó bajo presión reducida y lo crudo se disolvió en MeOH. Se agregó la resina IRA-67 y la solución se filtró a través de un tapón de algodón y luego se concentró bajo

presión reducida para proporcionar 3-(1H-bencimidazol-4-ilamino)propan-1-ol (60 mg, 53% de rendimiento). MS *m/z* 192.2 (MH^+).

Paso 2: 3-[terc-Butil(dimetil)silil]oxipropanal (98 µL, 0.471 mmol) se agregó a una solución de 3-(1H-bencimidazol-4-ilamino)propan-1-ol (60 mg, 0.314 mmol) en MeOH (3.1 mL). La reacción se calentó a 50 °C por 15 min y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó cianoborohidruro de sodio (59 mg, 0.941 mmol) y después la reacción se calentó a 50 °C y se agitó por 10 h. El análisis de LCMS mostró que todavía está una cantidad significante de material de partida. El solvente se eliminó bajo presión reducida y después se agregó DCM (3 mL) seguido por TFA (3 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 30 min y se concentró. Lo crudo se diluyó con MeOH y se agregó la resina IRA-67. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de algodón. Se agregó cianoborohidruro de sodio (3.00 eq, 59 mg, 0.941 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se dejó agitar durante el fin de semana. Después de la terminación, se agregaron TFA (1 mL) y IRA-67. La mezcla resultante se filtró y la solución se concentró. El material crudo se dejó bajo vacío por 2 días para proporcionar 3-[1H-bencimidazol-4-il(3-hidroxipropil)amino]propan-1-ol (32 mg, 41% de rendimiento). MS *m/z* 250.2 (MH^+).

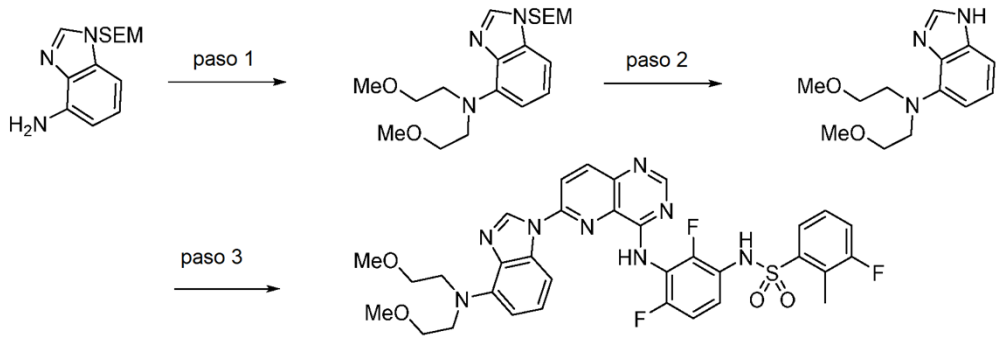
Paso 3 (Ejemplo **375,** Tabla **4**): el fragmento de

bencimidazol del paso 2 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 3-fluoro-2-metilfenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A.**

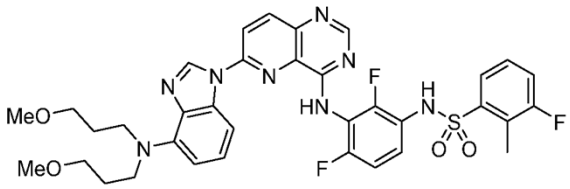
Ejemplo **350** (Tabla **4**) se preparó en una forma similar usando 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxiacetaldehído para el paso 1. El 4-aminobencimidazol monoalquilado obtenido en el paso 1 se convirtió luego al compuesto del Ejemplo **350** usando el procedimiento descrito anteriormente para el paso 3.

El Ejemplo **351** (Tabla **4**) se preparó en la misma forma como el Ejemplo **375** usando 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxiacetaldehído para ambos pasos 1 y 2.

Preparación de los Ejemplos 376 y 384 (Tabla 4):



Ejemplo **376**



Ejemplo **384**

Paso 1: Una solución de LiHMDS (1 M en THF, 0.76

mL, 0.759 mmol) se agregó a una solución de 1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-amina (descrita en el documento WO 202105591) (50 mg, 0.190 mmol) en DMF (1.9 mL). La mezcla resultante se agitó por 20 min a TA y se agregó 1-bromo-2-metoxietano (6.00 eq, 107 µL, 1.14 mmol). La reacción se agitó a TA por 45 min. Después, unos 6 eq. adicionales de 1-bromo-2-metoxietano (107 µL) y la mezcla resultante se agitaron por 2 días. Después de la terminación, una solución de NH_4Cl (saturada en agua) se agregó y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se combinaron, se secaron por $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. Lo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar N,N-bis(2-metoxietil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-amina (40 mg, 56% de rendimiento) como un aceite amarillo ligero. MS *m/z* 380.4 (MH^+).

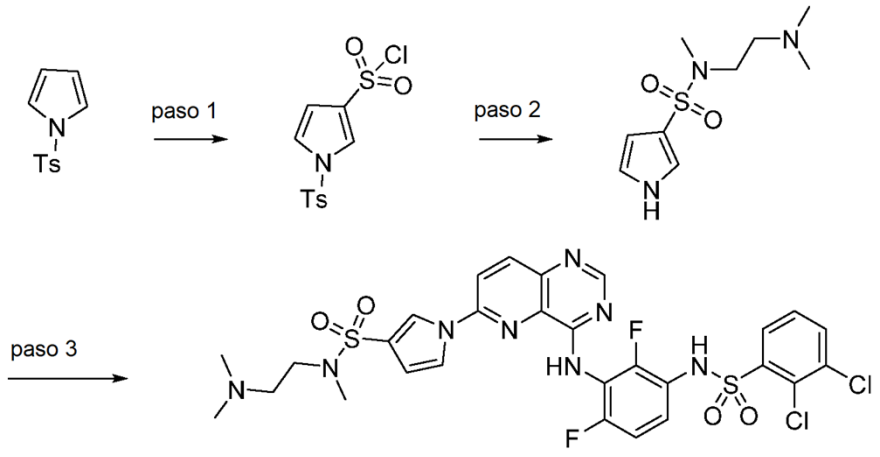
Paso 2: N,N-bis(2-Metoxietil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-amina (40 mg, 0.105 mmol) en una mezcla de TFA (1 mL) y DCM (1 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 h y se calentó a 40 °C por 1.5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida y después se disolvió nuevamente en MeOH. Se agregó la resina IRA-67 y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de

algodón. La solución se concentró bajo presión reducida para proporcionar N,N-bis(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-4-amina (26 mg, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo-marrón. MS *m/z* 250.2 (MH^+).

Paso 3 (Ejemplo **376,** Tabla **4**): el fragmento de bencimidazol del paso 2 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 3-fluoro-2-metilfenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A.**

El compuesto del Ejemplo **384** (Tabla **4**) se preparó en una forma similar usando 1-bromo-3-metoxipropano en el paso 1: MS *m/z* 278.4 (MH^+).

Preparación del Ejemplo 382 (Tabla 4):



Ejemplo **382**

Paso 1: Una solución de 1-(*p*-toluensulfonil)pirrol (5 g, 22.6 mmol) preparada como se describe en el documento WO2021/97057 página 2021 en CH_3CN seco (100 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató por goteo con ácido

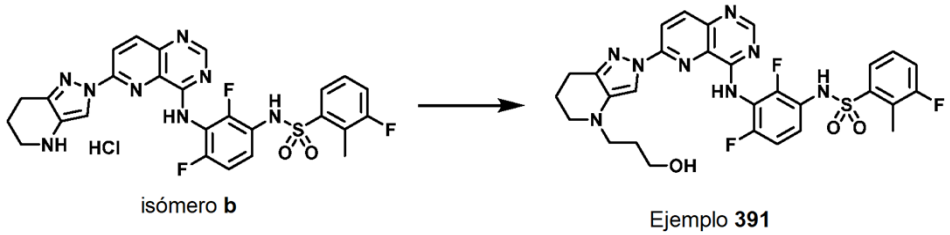
clorosulfónico (9.0 mL, 136 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 72h. Después de la terminación, la mezcla se vertió posteriormente sobre hielo/agua y ocurrió una precipitación. El sólido se filtró para proporcionar cloruro de 1-(p-tolilsulfonil)pirrol-3-sulfonilo (2.53 g, 35% de rendimiento). MS *m/z* (MH^+).

Paso 2: A un vial con una barra agitadora se agregó el cloruro de 1-(p-tolilsulfonil)pirrol-3-sulfonilo (86 mg, 0.27 mmol) del paso 1 en THF anhidro (2 mL). A esta solución, se agregaron DIEA (0.094 mL, 0.541 mmol) y N,N,N''-trimetiletilenediamina (0.042 mL, 0.325 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1h. Después de la terminación, se agregó 10% de KOH acuosa (2 mL) por goteo. La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. Después de la terminación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se agregó NH_4Cl ac. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró a sequedad para proporcionar N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida (48 mg, 77% de rendimiento) como un aceite anaranjado ligero. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 2.35 - 2.48 (m, 6 H) 2.61 - 2.85 (m, 6 H) 3.01 - 3.24 (m, 2 H) 6.46 (br. s., 1 H) 6.85 (br. s., 1 H). MS *m/z* 232.2 (MH^+).

Paso 3 (Ejemplo **382**, Tabla **4**): el fragmento de

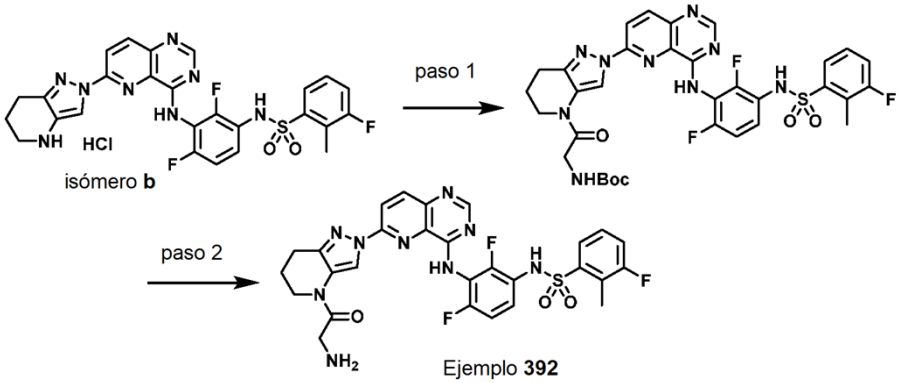
pirrol del paso 2 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 3-fluoro-2-metilfenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 391 (Tabla 4):



El isómero **b** del paso 4 de los Ejemplos **339**/**340** (28.3 mg, 49.9 µmol) se agregó a 3-hidroxipropanal (22.2 mg, 300 µmol), después se agregó DCE (1.0 mL), seguido por una gota de AcOH y triacetoxiborohidruro de sodio (65.1 mg, 300 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se purificó sobre HPLC-prep, y el compuesto del Ejemplo **391** (6.3 mg, 20% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

Preparación del Ejemplo 392 (Tabla 4):



Paso 1: el isómero **b** del paso 4 de los Ejemplos

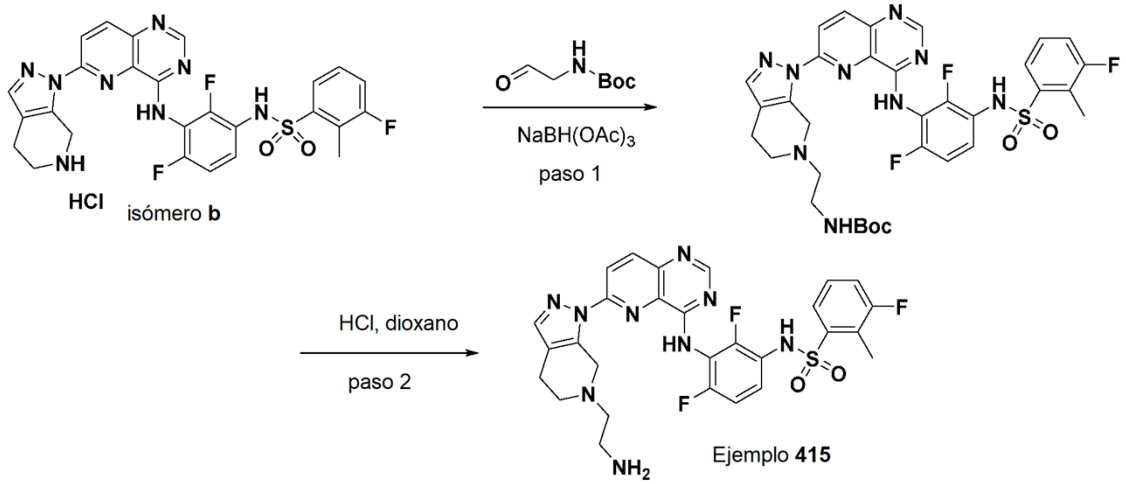
339/**340** (30.0 mg, 53.0 µmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (23.2 µL, 132 µmol) y Boc-Gly-OH (11.4 mg, 63.5 µmol) se disolvieron en DMF (600 µL). A la solución se agregó HATU (30.8 mg, 79.4 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (5.00 mL) a la reacción y el producto precipitado se filtró para proporcionar el carbamato deseado (38.0 mg, 99% de rendimiento) como un sólido beige: (ES^+) M+H = 724.3.

Paso 2 (Ejemplo **392**, Tabla **4**): a una solución de dioxano (1.00 mL) del producto del paso 1 (38.0 mg, 52.5 µmol), se agregó HCl (4 M en dioxano (131 µL, 525 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó por columna de fase inversa con 0-20-40% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. El compuesto del Ejemplo **392** surgió a 25% de ACN en 10 mM de formiato de amonio y se obtuvo como un sólido blanco después de liofilización (27.6 mg, 84% de rendimiento).

Preparación del Ejemplo 414 (Tabla 4):

El compuesto del Ejemplo **414** se preparó en una forma análoga como el compuesto del Ejemplo **392** excepto que se usó el isómero **b** del paso 4 de los Ejemplos **339**/**340**.

Preparación del Ejemplo 415 (Tabla 4):

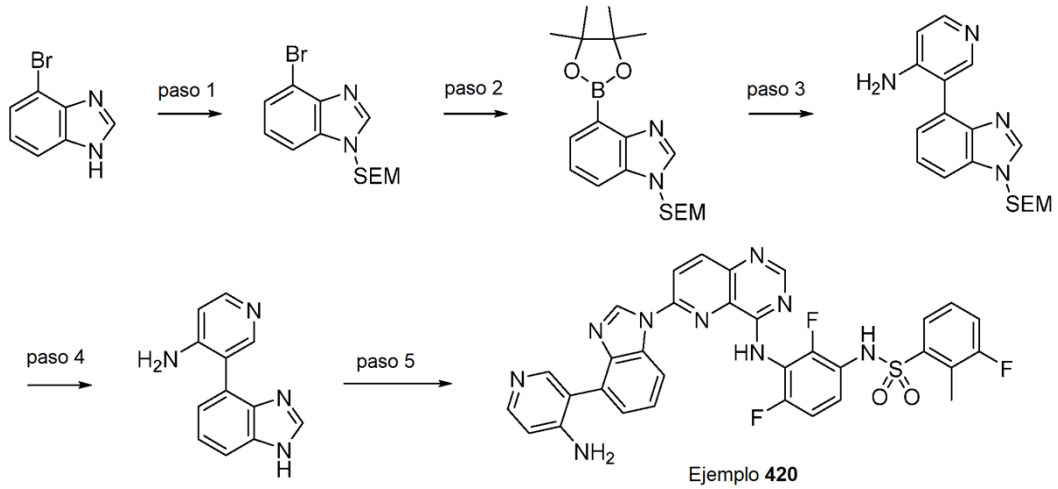


Paso 1: el isómero **b** del paso 4 de los Ejemplos **339**/**340** (15.0 mg, 26.5 µmol) y *N*-boc-2-aminoacetaldehído (13.3 mg, 79.4 µmol) se disolvieron en DCE (375 µL). Después de 5 min se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (17.3 mg, 79.4 µmol) a la solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con agua (5.00 mL) y se extrajo por DCM (5 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo crudo resultante **7a** (18.8 mg, 100 % de rendimiento) se usó directamente en el siguiente paso: (ES^+) M+H = 710.3.

Paso 2: el producto crudo del paso 1 (18.8 mg, 26.5 µmol) se disolvió en dioxano (250 µL), después se agregó HCl (4 M en dioxano, 66.3 µL, 265 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó

por columna de fase inversa con 0-20-40% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. El compuesto del Ejemplo **415** surgió a 25% de ACN en 10 mM de formiato de amonio y se obtuvo como un sólido blanco (forma de sal de ácido fórmico) después de liofilización (8.20 mg, 51% de rendimiento).

Preparación del Ejemplo 420 (Tabla 4):



Paso 1: A un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agregó 4-bromo-1H-bencimidazol (1.00 g, 5.08 mmol), cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1.1 mL, 6.09 mmol) y 60% de NaH (244 mg, 6.09 mmol) en DMF anhidro (10 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1h. Después de la terminación, la reacción se apagó con NH_4Cl sat. y después se extrajo EtOAc (x3). Los orgánicos se recolectaron se lavaron con salmuera, se separaron luego se secaron por $MgSO_4$, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se cargó sobre

Celite y luego se purificó sobre SiO_2 con EtOAc en hexanos para proporcionar 2-[(4-bromobencimidazol-1-il)metoxi]etil-trimetil-silano (1.18 g, 71 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS *m/z* 327.2 (MH^+).

Paso 2: A un vial de microondas de 5 mL secado en flama, se agregó 2-[(4-bromobencimidazol-1-il)metoxi]etil-trimetil-silano (500 mg, 1.53 mmol) y bis(pinacolato)diboro (776 mg, 3.06 mmol) en DMF (0.30 mL) bajo una atmósfera de N_2. Después, complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (279 mg, 0.382 mmol) y acetato de potasio (450 mg, 4.58 mmol) se agregaron a la solución. La reacción se roció con un balón de argón por unos pocos minutos, se selló y después se calentó a 100 °C y se dejó agitar por 16h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción cruda se usó como una mezcla cruda en el siguiente paso.

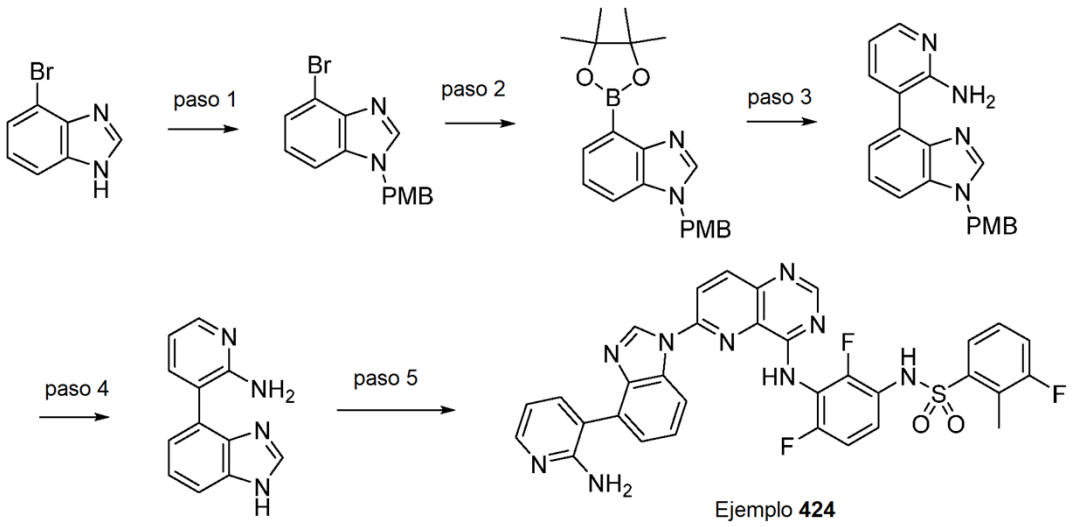
Paso 3: A la reacción cruda, se agregaron 4-amino-3-bromopiridina (34 mg, 0.20 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg, 0.0305 mmol) y carbonato de sodio (97 mg, 0.914 mmol). La reacción se roció con un balón de Argón por ~5-10min, se selló y después se calentó a 100 °C por 24h. Después de la terminación, la reacción se enfrió a temperatura

ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x3). Los orgánicos se recolectaron, se secaron por $MgSO_4$, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se cargó sobre Celite y luego se purificó sobre SiO_2 con MeOH en DCM para proporcionar 3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]piridin-4-amina (72 mg, 69 % de rendimiento) como una película marrón. MS *m/z* 341.2 (MH^+).

Paso 4: A un vial de escintilación de 20 mL, se agregó 3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-bencimidazol-4-il]piridin-4-amina (72 mg, 0.210 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (2 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16h. Después de la terminación, el solvente se eliminó bajo presión reducida y luego se secó bajo vacío para proporcionar sal de TFA de 3-(1H-bencimidazol-4-il)piridin-4-amina (68 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS *m/z* 211.2 (MH^+).

Paso 5 (Ejemplo **420**, Tabla **4**): el fragmento de bencimidazol del paso 4 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 3-fluoro-2-metilfenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 424 (Tabla 4):



Paso 1: A un vial de escintilación de 20 mL, se agregó 4-bromo-1H-bencimidazol (500 mg, 2.54 mmol), 60% de NaH (122 mg, 3.05 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (413 µL, 3.05 mmol) en DMF (5 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 2h. La reacción se apagó con NH_4Cl sat. y luego se extrajo con EtOAc (x3). Los orgánicos se recolectaron, se secaron por $MgSO_4$, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se cargó sobre Celite y luego se purificó sobre SiO_2 con EtOAc en hexanos para proporcionar 4-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]bencimidazol (735 mg, 91 % de rendimiento) como un aceite marrón. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.50 (s, 1 H), 7.57 (dd, J=8.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.29 (ddd, J=8.6, 3.1, 2.0 Hz, 2 H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 6.86 - 6.89 (m, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H). isómero_menor: 8.46 (s, 1 H),

7.70 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 7.04 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.90 (m, J=3.5 Hz, 2 H), 5.72 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H). MS *m/z* 317.2 (MH^+).

Paso 2: A un vial de microondas de 5 mL secado en flama, se agregó el bencimidazol protegido del paso 1 (200 mg, 0.631 mmol) y bis(pinacolato)diboro (320 mg, 1.26 mmol) en DMF (0.3000 mL) bajo una atmósfera de N_2. Después, complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (231 mg, 0.315 mmol) y después acetato de potasio (186 mg, 1.89 mmol) se agregaron a la solución. La reacción se roció con un balón de argón por unos pocos minutos, se selló y después se calentó a 100 °C y se dejó agitar por 24h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se extrajo se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x3). Los orgánicos se recolectaron, se secaron por $MgSO_4$, se filtraron a través de una almohadilla de celite y luego se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se cargó sobre Celite y luego se purificó sobre SiO_2 con EtOac en hexanos. Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-[(4-metoxifenil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencimidazol (82 mg, 36 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS *m/z* 365.4 (MH^+).

Paso 3: A un vial de microondas de 5 mL secado en

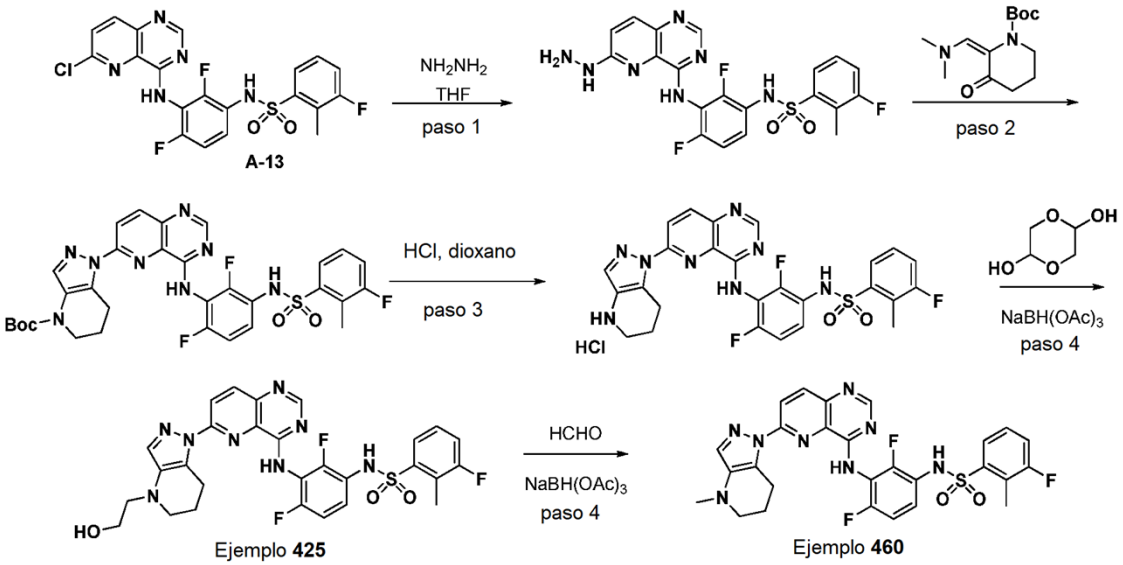
flama, se agregó 1-[(4-metoxifenil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencimidazol (56 mg, 0.154 mmol) y 2-amino-3-bromopiridina (35 mg, 0.200 mmol) bajo una atmósfera de N_2. Después, se agregaron carbonato de sodio (49 mg, 0.461 mmol) y después tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0.0154 mmol) a la solución. La reacción se roció con un balón de argón por ~5-10 min, se selló y después se calentó a 80 °C y se dejó agitar 16h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x3). Los orgánicos se recolectaron, se secaron por MgSO4, se filtraron y luego se concentró bajo presión reducida. El material crudo se cargó sobre Celite y luego se purificó sobre SiO_2 con MeOH en DCM. Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-[1-[(4-metoxifenil)metil]bencimidazol-4-il]piridin-2-amina (15 mg, 0.0445 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS *m/z* 331.2 (MH^+).

Paso 4: A un vial de escintilación de 20 mL, se agregó 3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-bencimidazol-4-il]piridin-2-amina (15 mg, 0.0445 mmol) en TFA (2 mL). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó por 96h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y después el producto se co-evaporó con Tolueno (x3) para proporcionar sal de TFA de 3-(1H-bencimidazol-4-il)piridin-2-amina (14 mg, 100%). MS

m/z 211.2 (MH^+).

Paso 5 (Ejemplo **424,** Tabla **4**): el fragmento de bencimidazol del paso 4 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 3-fluoro-2-metilfenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A.**

Preparación de los Ejemplos 425 y 460 (Tabla 4):



Paso 1: el Compuesto **A-13** (800 mg, 1.67 mmol) e hidrazina (1.00 M de solución en THF, 3.33 mL, 3.33 mmol) se mezclaron en THF (6.67 mL). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó hexanos (50 mL). El sólido formado se filtró y se lavó con hexanos (5 mL x 2). Se secó bajo circulación de aire, proporcionando 819 mg de sólido beige. El producto sólido crudo se purificó además por 0-10% de MeOH en CH_2Cl_2. El producto deseado surgió con 10% de MeOH en

DCM, proporcionando el derivado de hidrazina esperado (550 mg, 69% de rendimiento) como un sólido beige: (ES^+) M+H = 476.1.

Paso 2: el producto del paso 1 (350 mg, 736 µmol) y la amida vinilo cruda se obtuvieron en el paso 1 de los Ejemplos **339**/**340** (206 mg, 810 µmol) se mezclaron en EtOH (3.68 mL), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para eliminar el EtOH, y se agregó AcOH (5.25 mL). La reacción se agitó a 80 °C por 1 h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó por columna de fase inversa con 0-50-100% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. El derivado de pirazol deseado (85 mg, 17% de rendimiento) surgió a 90% de ACN en 10 mM de formiato de amonio como un sólido blanco después de liofilización: (ES^+) M+H = 667.2.

Paso 3: a una solución de dioxano (637 µL) del producto del paso 2 (85.0 mg, 127 µmol), se agregó HCl (4 M en dioxano, 319 µL, 1.27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó HCl (4 M en dioxano, 0.5 mL, 1.98 mmol) y también se calentó a 50 °C por otro día. La reacción se filtró y se lavó con dioxano (2.0 mL). La sal de clorhidrato deseada (70.0 mg, 97% de rendimiento) se obtuvo como un sólido beige: (ES^+) M+H = 567.3.

Paso 4 (Ejemplo **425**, Tabla **4**): la sal de

clorhidrato del paso 3 (20.0 mg, 35.3 µmol) y dímero de glicolaldehído (17.9 mg, 141 µmol) se disolvieron en DCE (500 µL). Después de 5 min se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (38.4 mg, 177 µmol) a la solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo sólido se purificó por fase inversa con 0-20-50% de ACN en 10 mM de bicarbonato de amonio. El compuesto del título **425** se obtuvo como un sólido amarillo después de liofilización (8.00 mg, 37% de rendimiento).

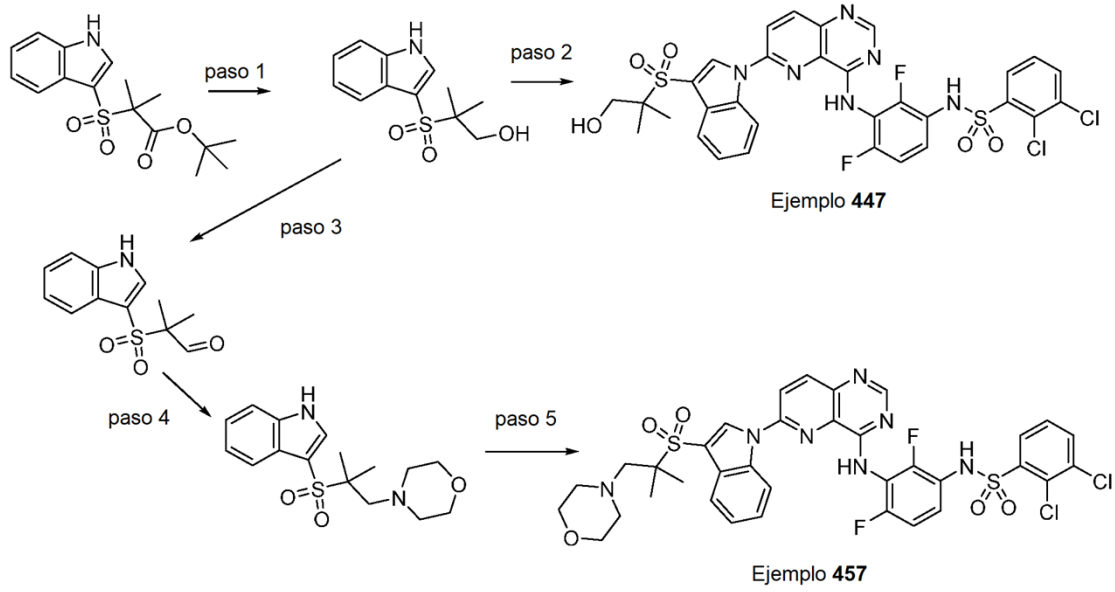
Paso 4 (Ejemplo **460**, Tabla **4**): la sal de clorhidrato del paso 3 (15.0 mg, 26.5 µmol) y formaldehído acuoso (9.86 µL, 132 µmol) se disolvieron en DCE (265 µL). A la solución se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (28.8 mg, 132 µmol) seguido por AcOH (1 gota). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se removieron bajo presión reducida. Al residuo sólido se agregó MeOH (1.00 mL) y agua (10 mL). La mezcla se filtró para obtener el sólido A, el cual se mantuvo de lado. Lo filtrado resultante se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 5). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron para proporcionar el sólido B. Los sólidos A y B se combinaron y se agregó MeOH (2 mL). La suspensión se calentó a 80 °C hasta que el sólido se disolvió. Entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró para obtener el compuesto

del Ejemplo **460** (11.3 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplos 443 y 444 (Tabla 4):

Estos dos análogos se prepararon siguiendo el Método General **G** usando 5-fluoroindol como material de partida y la amina apropiadas. Las indol sulfonamidas se acoplaron a la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A.**

Preparación de los Ejemplos 447, 456, 457 y 461 (Tabla 4):



Paso 1: el éster de 3-indolsulfona se preparó a partir de 1H-indol-3-il-tiocianato (*Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2014**, *189*, 1378) como se describe bajo el Método General **H.** A una solución de este

material (100 mg, 0.309 mmol) en DCM (3 mL) a -78 °C se agregó una solución 1M de hidruro de diisobutilaluminio (2.5 mL, 3.72 mmol) en dos porciones. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó 2h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (30 mL) y se enfrió a 0 °C. La reacción se apagó por una adición lenta de 0.15 mL de agua seguido por 0.15 mL de 15 % de hidróxido de sodio acuoso y 0.37 mL de agua. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó 15 min. Sulfato de magnesio anhidro se agregó a la solución agitada. Después de 15 min, la suspensión se filtró para eliminar las sales. La evaporación a sequedad proporcionó el alcohol correspondiente (68 mg, 87%) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.91 (br. S., 1H), 7.87 – 8.08 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 3.13 Hz, 1H), 7.43 – 7.61 (m, 1H), 7.32 – 7.43 (m, 2H),3.81 (d, *J* = 6.65 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H). MS *m/z* 254.2 (MH^+).

Paso 2 (Ejemplo **447**, Tabla **4**): la indolsulfona del paso 1 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Paso 3: A una solución agitada del alcohol del paso 1 (350 mg, 1.38 mmol) en DCM (4 mL) se trató con 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1h)-ona (1289 mg, 3.04 mmol. Después de 2 h a TA, se agregaron Na_2SO_3 ac.

saturado (1.0 mL) y $NaHCO_3$ ac. saturado (1.0 mL), y después la mezcla bifásica se agitó por 30 min. La mezcla se diluyó con DCM (3 mL), las capas se separaron, y después la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 4 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y concentraron para proporcionar el intermediario de aldehído deseado (350 mg, 96 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.86 (s, 1H), 8.88 (br. s., 1H), 7.87 - 7.98 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 3.13 Hz, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.29 -7.40 (m, 2H), 1.55 (s, 6H). MS *m/z* 250.2 (MH^-).

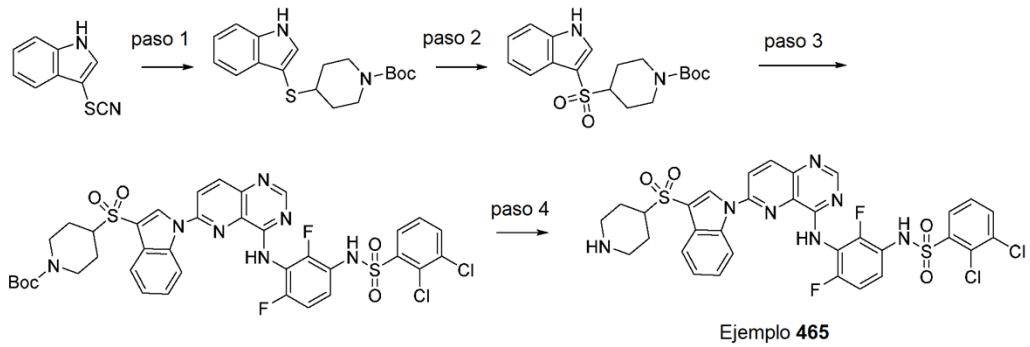
Paso 4: El aldheído del paso 3 (30 mg, 0.119 mmol) y morfolina (0.021 mL, 0.239 mmol) se mezclaron en ACN (1 mL) con una gota de ácido acético y se agitaron 16 h a 70 °C. después se agregó DCE seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0.597 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La reacción se apagó agregando $NaHCO_3$ ac. saturado (5 mL) y se agitó por 15 min. La solución se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar la aminosulfona deseada (29 mg, 75 %). MS *m/z* 286.2 (MH^-).

Paso 5 (Ejemplo **457**, Tabla **4**): la indolsulfona del paso 4 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**

para proporcionar el compuesto del Ejemplo **457**.

Otros análogos en la Tabla **4** (**456** y **461**) se prepararon en esta forma usando la amina apropiada en el paso 4.

Preparación del Ejemplo 465 (Tabla 4):



Ejemplo **465**

Paso 1: A una solución de 1H-indol-3-il-tiocianato (*Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2014**, *189*, 1378) (500 mg, 2.87 mmol) en iPrOH (15 mL) se agregó nonahidrato de sulfuro de sodio (2068 mg, 8.61 mmol) disuelto en agua 1 mL, después la mezcla resultante se agitó a 50 °C por 2h. Después de este tiempo, se agregó 1-ácido piridincarboxílico, éster 4-bromo-,1,1-dimetiletílico (1.1 mL, 5.74 mmol) y se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se separó. La capa orgánica se lavó con agua (15 mL) seguido por salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró bajo vacío para dar el sulfuro crudo, el cual se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 2: El sulfuro del paso 1 se disolvió en DCM y

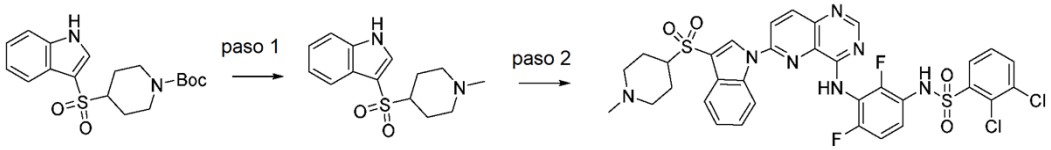
se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (1486 mg, 8.61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2h. Después de la terminación, la reacción se apagó agregando 10 mL de una solución ac. sat de $NaHCO_3$ 1:1 y 10% de Na_2SO_3 ac.. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Se agregó EtOAc y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua (15 mL) después solución saturada de salmuera (15 mL). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se filtró antes de la concentración a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice con EtOAc en hexanos para proporcionar la sulfona deseada (985 mg, 94 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:12.29 (br. s., 1H), 8.00 (d, *J* = 3.13 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.14 - 7.30 (m,2H), 3.80 - 4.08 (m, 3H), 2.72 (br. s., 2H), 1.99 (s, 1H), 1.91 (d, *J* = 10.96 Hz, 2H), 1.24 - 1.35 (m, 9H). MS *m/z* 365.2 (MH^+).

Paso 3: la indolsulfona del paso 2 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Paso 4 (Ejemplo **465**, Tabla **4**): la piperidona N-Boc-protegida del paso 3 (170 mg, 0.201 mmol) se agitó en TFA (1.0 mL, 13.1 mmol) por 30 minutos después se concentró bajo vacío. El residuo se co-evaporó con ACN para proporcionar el

Ejemplo **465** (170 mg, 93 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 - 8.52 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 - 7.99(m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 1.17, 7.83 Hz, 1H), 7.43 - 7.59 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 6.96 - 7.13 (m, 1H), 6.72 - 6.89 (m, 1H), 3.47 - 3.60 (m,1H), 3.24 (br. s., 2H), 2.78 (t, *J* = 11.93 Hz, 2H), 2.14 (d, *J* = 12.13 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 9.39 Hz, 2H). MS *m/z* 744.3 (MH^+).

Preparación del Ejemplo 467 (Tabla 4):



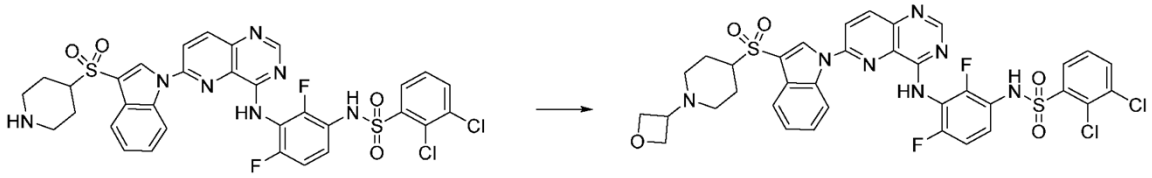
Ejemplo **467**

Paso 1: Hidruro de litio y aluminio (26 mg, 0.686 mmol) se agregó a una solución de agitación fría (0 °C) d 4-(1H-indol-3-ilsulfonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo **465**, paso 2: 50 mg, 0.137 mmol) en Et_2O 25 mL. Después de la agitación 16h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O y se enfrió a 0 °C. La reacción se apagó por una adición lenta de 0.150 mL de agua seguido por 0.150 mL de 15 % de hidróxido de sodio acuoso y 0.370 mL de agua. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó 15 min. Se agregó sulfato de magnesio anhidro a la solución agitada. Después de 15 min, la suspensión se filtró para eliminar las sales. Evaporación a

sequedad proporcionó la N-Metilpiperidinsulfona deseada (68 mg, 87%) como un sólido. MS *m/z* 279.2 (MH^+).

Paso 2: la indolsulfona del paso 1 se acopló a la cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A** para proporcionar el producto del Ejemplo **467** después de HPLC de fase inversa con ACN en 0.1% de HCOOH ac.

Preparación de los Ejemplos 468-470 y 474-479 (Tabla 4):



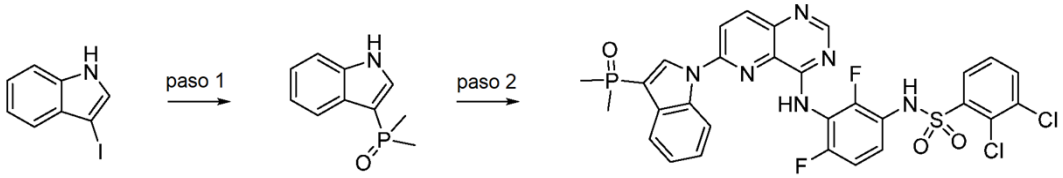
Ejemplo **465** Ejemplo **474**

El Ejemplo **465** (25 mg, 0.0291 mmol), 3-oxetanona (0.0055 mL, 0.0873 mmol) y DIEA (1 eq, 0.0051mL, 0.0291 mmol) se suspendieron en DCE (1 mL) y se agitó a 60°C por 30 min. después se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (19 mg, 0.0873 mmol) y la suspensión se agitó 16h a 60°C. Después de la terminación, el solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó sobre HPLC de fase inversa con ACN en 0.1% de HCOOH ac. para proporcionar el Ejemplo **474** (12 mg, 49 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.36 - 8.64 (m, 4H), 8.28 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.83 - 8.03 (m, 3H), 7.44 - 7.50 (m, 3H),7.42 (s, 1H), 4.38

- 4.51 (m, 2H), 4.31 (t, J = 6.06 Hz, 3H), 2.72 (br. s., 2H), 2.31 (s, 1H), 1.99 (br. s., 2H), 1.75 (m, 2H), 1.63 (m, 2H). MS *m/z* 800.3 (MH^+).

Otros ejemplos se prepararon en una forma similar usando el aldehído o cetona apropiados y se pueden encontrar en la Tabla **4** (por ejemplo, Ejemplos **468-470** y **475-479**).

Preparación del Ejemplo 472 (Tabla 4):



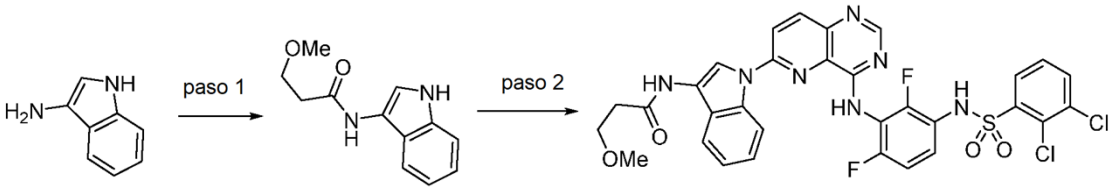
Ejemplo **472**

Paso 1: A una suspensión agitada de 3-yodoindol (600 mg, 2.47 mmol) en dioxano seco (10 mL) a temperatura ambiente se agregaron metilfosfonoilmetano (212 mg, 2.72 mmol), (9,9-dimetil-9h-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (143 mg, 0.247 mmol) y carbonato de cesio (1207 mg, 3.70 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se llenó nuevamente con argón tres veces. tris(dibencilidenacetona)dipaladio (113 mg, 0.123 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y el vial de reacción se selló. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó 16h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea SiO_2 con EtOac en hexanos para proporcionar el óxido de 3-

indolfosfina deseados (220 mg, 46 %, 50% de homogeneidad). MS *m/z* 194.2(MH^+).

Paso 2 (Ejemplo **472**, Tabla **4**): el indol del paso 2 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 483 (Tabla 4):

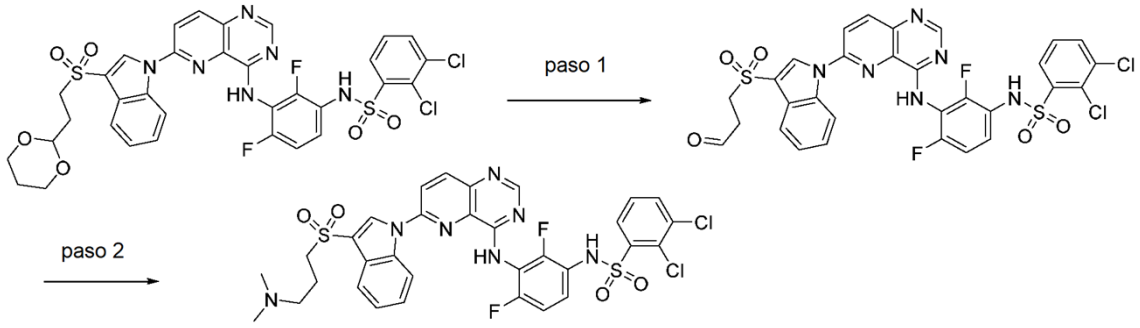


Paso 1: O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluroniohexafluorofosfato (0.173 g, 0.454 mmol) se agregó a una mezcla de ácido 3-metoxipropanoico (0.047 g, 0.454 mmol), 1H-indol-3-amina (0.030 g, 0.227 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2.4 mL, 1.36 mmol) comercialmente disponible en DMF (1.1 mL). La mezcla resultante se agitó a TA por 1.5 h. Se agregó agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se cargó sobre Celite® y después purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 30-100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar N-(1H-indol-3-il)-3-metoxi-propanamida (0.049 g, 99% de rendimiento) como un aceite marrón. MS *m/z* 219.2 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-

d_6) δ: 10.74 (br. s., 1 H), 9.81 (s, 1 H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.08 (td, J=7.4, 1.2 Hz, 1 H), 6.99 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1 H), 3.64 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.62 (t, J=6.3 Hz, 2 H).

Paso 2 (Ejemplo **483**, Tabla **4**): el indol del paso 2 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 484 (Tabla 4):



Ejemplo **484**

Paso 1: el acetal sulfona se preparó de conformidad con el Método General **H** usando el acetal de dioxano de 3-bromopropionaldehído comercialmente disponible como agente de alquilación, seguido por acoplamiento con el fragmento **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

El acetal (305 mg, 0.393 mmol) en THF (4 mL)

después se hidrolizó al aldehído correspondiente por calentamiento bajo irradiación de microondas por 10 min a 120 °C en la presencia de 1M de H_2SO_4 ac. (5 equivalentes). La reacción después se apagó con Na_2CO_3 1 M y se extrajo con EtOAc (10 mL) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para dar 2,3-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((6-(3-((3-oxopropil)sulfonil)-1H-indol-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)bencensulfonamida (188 mg, 67% de rendimiento) como una espuma amarilla: m/z = 719.2 (M+H).

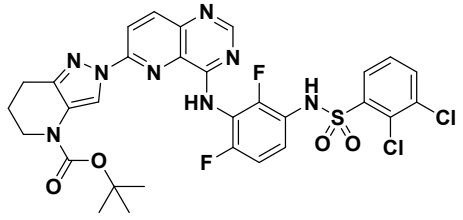
Paso 2 (Ejemplo **484**, Tabla **4**): A una solución de aldehído del paso 1 (50 mg, 0.0697 mmol) en DCE (1 mL) se agregó HCl de dimetilamina (17 mg, 0.209 mmol) y DIPEA (0.055 mL, 0.313 mmol). La reacción se agitó a TA por 15 min. Se agregó entonces triacetoxiborohidruro de sodio (44 mg, 0.209 mmol) en forma de porciones a TA. La reacción se agitó a TA y seguido por LCMS. Cuando la reacción se completó, la reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en 1 mL de DMSO. El producto se purificó por HPLC-PREP usando 20-80% de MeCN en agua + 0.01% de ácido fórmico. Las fracciones puras se recolectaron, evaporaron y liofilizaron para dar el compuesto del Ejemplo **484** (8 mg, 15%) como un sólido blanco: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 - 8.50 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.98 (m, 2H), 7.81 (d, J =

8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 3H), 7.14 - 7.25 (m, 1H), 6.97 - 7.08 (m, 1H), 3.40 - 3.46 (m, 3H), 2.54 - 2.60 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.83 - 1.92 (m, 2H); m/z = 748.4.

Preparación del Ejemplo 486 (Tabla 4):

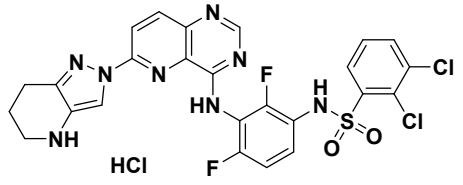
Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo **357** y usando **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo), se obtuvo el análogo del Ejemplo **486.** La caracterización de los intermediarios relevantes se proporciona abajo para cada paso:

Paso 1:



(ES^+) M+H = 703.4, (ES^-) M-H = 701.4

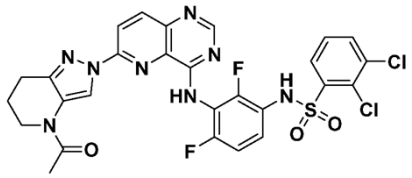
Paso 2:



Una solución de HCl (4 M en dioxano, 6.0 mL, 24.2 mmol) se agregó a una solución del compuesto **2a** (1.70 g, 2.42 mmol) en dioxano (5 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 días. Una solución de HCl (4 M en dioxano, 3.0 mL, 12.0 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h adicionales. La reacción la mezcla se filtró, y el sólido

filtrado se lavó con MTBE para dar un sólido amarillo (1.58 g, 102% de rendimiento, 62% de pureza a 254 nm). Masa para base libre (ES^+) M+H = 603.3, (ES^-) M-H = 601.3.

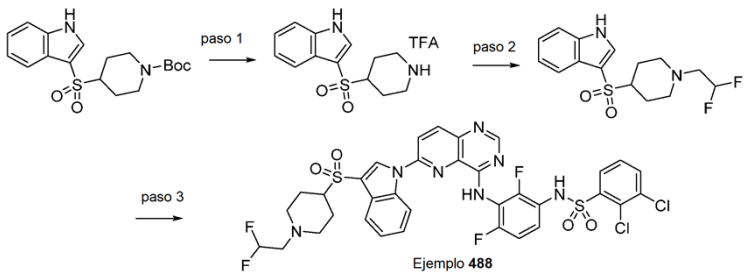
Paso 3 (Ejemplo **486**, Tabla **4**):



Ejemplo **486**

La sal de clorhidrato del paso 2 (50.0 mg, 82.9 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (22 µL, 124 µmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (1.88 mL) y AcOH (470 µL). A esta solución se agregó anhídrido acético (8.7 µL, 91.1 µmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y purificó por columna de fase inversa (acetonitrilo/10 mM de AmF en H_2O, de 0-25-55%). Las fracciones que contienen el producto deseado se liofilizaron para dar el compuesto del Ejemplo **486** como un polvo beige (12.4 mg, 23 % de rendimiento).

Preparación del Ejemplo 488 (Tabla 4):



Ejemplo **488**

Paso 1: la N-Boc-piperidina sulfona del paso 2 de

la preparación del Ejemplo **465** (100 mg, 0.274 mmol) se agitó en TFA por 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la terminación, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se coevaporó con ACN para proporcionar la sal de TFA deseada (100 mg, 96 %). MS *m/z* 265.2 (MH^+).

Paso 2: La sal de TFA del paso 1 (30 mg, 0.0793 mmol), DIEA (10.0 eq, 0.14 mL, 0.793 mmol) y 2,2-trifluorometansulfonato de difluoroetilo (10.0 eq, 170 mg, 0.793 mmol) se mezclaron en conjunto en DMSO (0.8 mL) y se agitó a 80 °C por 4 días. Después de la terminación, la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc luego se lavó con NH_4Cl ac. seguido por salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar el derivado indol deseado (20 mg, 0.061 mmol, 76 % de rendimiento) el cual se diluyó en DMSO y se usó como tal. MS *m/z* 329.2 (MH^+).

Paso 3 (Ejemplo **488**, Tabla **4**): el indol del paso 2 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

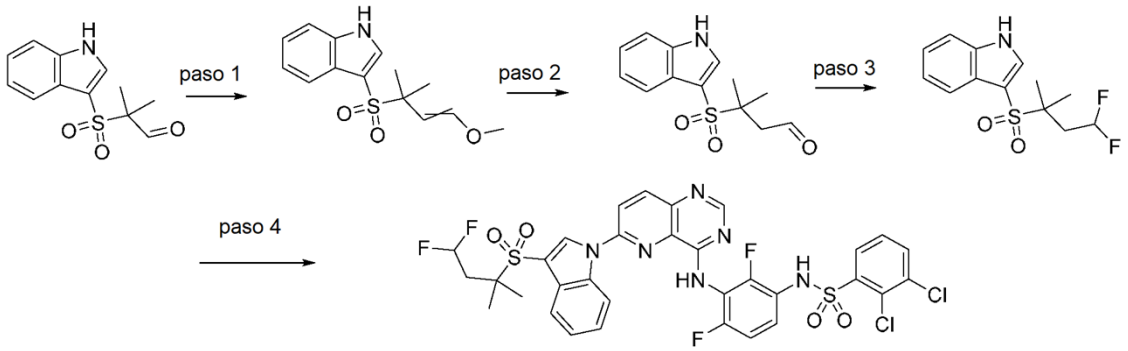
Preparación del Ejemplo 494 (Tabla 4):

Este compuesto se aisló como un producto secundario durante la purificación de HPLC-prep del análogo del Ejemplo **495** (Tabla **4**).

Preparación del Ejemplo 495 (Tabla 4):

El compuesto del Ejemplo **495** se preparó en una forma similar a otros derivados de indolsulfona (Método General **H**) excepto que se usó 2,2,2-trifluoroetiltrifluorometano sulfonato como agente de alquilación en el paso 1 para alquilation del sulfuro de indol generado *in situ*. Después del acoplamiento al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**, ambos compuestos de los Ejemplos **494** y **495** se aislaron durante el paso de purificación de HPLC-prep.

Preparación del Ejemplo 499 (Tabla 4):



Ejemplo **499**

Paso 1: nBuLi 1.6M en hexanos (2.8 mL, 4.18 mmol) se agregó por goteo a una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (477 mg, 1.39 mmol) en THF (14 mL) a 0°C. Después de 10 min, una solución de la aldheído sulfona obtenida como se describe en paso 3 de la preparación del Ejemplo **457** (350 mg, 1.39 mmol) en THF (5mL) se agregó por goteo, y, después de 10 min a 0°C, la mezcla

se vertió sobre NH_4Cl ac. sat. a 0°C. La fase orgánica se lavó con salmuera, y luego se secó ($MgSO_4$) para proporcionar después de la concentración el material crudo, el cual se purificó sobre SiO_2 con hexano/AcOEt para proporcionar el intermediario de éter de enol (389 mg, 99%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (br. s., 1H), 7.98 - 8.15 (m, 1H), 7.64 - 7.89 (m, 1H), 37 - 7.64 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 5.84. (d, *J* = 7.04 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 7.04 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.61 (s, 6H). MS *m/z* 278.2 (MH^-).

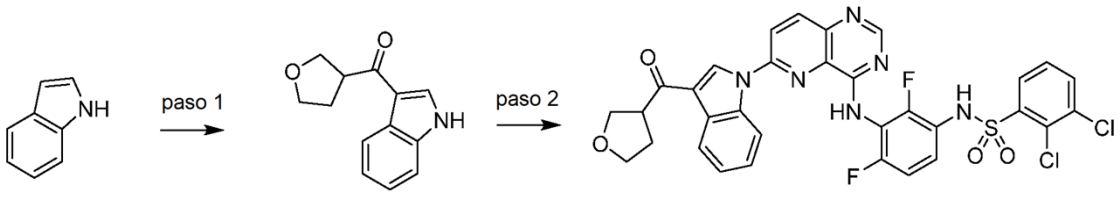
Paso 2: Una solución acuosa de HCl 6N (2.0 mL, 12.0 mmol) se agregó por goteo a una solución del éter de enol del paso 1 (389 mg, 1.39 mmol) en THF (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 16h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc luego se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. y salmuera, y luego se secó ($MgSO_4$) para proporcionar el aldehído correspondiente después de la concentración (95 mg, 0.358 mmol, 25.7 % de rendimiento) el cual se usó prontamente para el paso 3. MS *m/z* 264.2 (MH^-).

Paso 3: Bajo un baño de hielo, al aldheído del paso 2 (68 mg, 0.271 mmol) en DCM (20 mL), trifluoruro de dietilaminoazufre (0.18 mL, 1.35 mmol) se agregó lentamente por goteo y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 5 h. Después de la terminación, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se agregó lentamente por goteo a la mezcla de reacción. La capa acuosa

se extrajo con EtOAc, La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó (MgSO4), se filtró y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna on SiO_2 con EtOAc en hexanos para dar la indolsulfona deseada (22 mg, 0.0766 mmol, 21.4 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.01 (br. s., 1H), 7.98 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 3.13 Hz, 1H), 7.43 - 7.68 (m, 1H), 7.32 - 7.39(m, 2H), 5.76 - 6.58 (m, 1H), 2.38 (dt, *J* = 4.89, 17.12 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H). MS *m/z* 286.2 (MH^-).

Paso 4 (Ejemplo **499**, Tabla **4**): el indol del paso 3 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación de los Ejemplos 500 y 528 (Tabla 4):



Ejemplo **500**

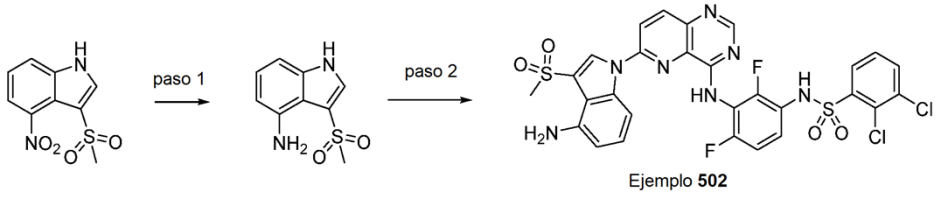
Paso 1: A un vial de 200 mL, se agregó indol (100 mg, 0.85 mmol) en 3.5 mL de DCM. La reacción se enfrió a 0 °C. Después, cloruro de dietilaluminio 25% en peso (1.8M) en tolueno (0.71 mL, 1.28 mmol) se agregó por goteo. La reacción se dejó agitar por 30 min a 0 °C. Cloruro de tetrahidrofuran-3-carbonilo (172 mg, 1.28 mmol) en 3 mL de DCM se agregó por goteo. La reacción se calentó a

temperatura ambiente y se dejó agitar por 3h. Después de la terminación, la reacción se apagó con NaOH 1M. La reacción se extrajo con agua, salmuera y DCM (x3). Los orgánicos se recolectaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se cargó sobre Celite y se purificó sobre SiO_2 con EtOAc en hexanos para proporcionar la 3-indol cetona deseada (12 mg, 0.055 mmol, 6.4 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS *m/z* 216.3 (MH^+).

Paso 2 (Ejemplo **500**, Tabla **4**): el indol del paso 1 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

El Ejemplo **528** (Tabla **4**) se obtuvo en una forma análoga usando cloruro de tiofen-2-carbonilo en el paso 1.

Preparación del Ejemplo 502 (Tabla 4):



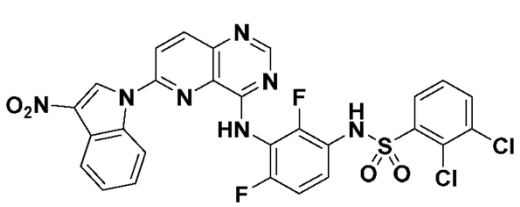
Ejemplo **502**

Paso 1: 4-nitro-3-metilsulfona indol, preparado en una forma similar como se describe en *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2014**, *189*, 1378 (230 mg, 0.957 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL). A la solución se agregó 10% de hidróxido de paladio en carbono (75 mg, 0.0957

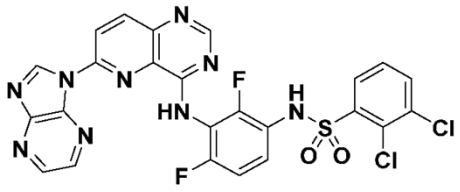
mmol) y la suspensión se agitó bajo 1 atm de H_2 por 1h. El paladio se filtró con celite y el solvente se eliminó bajo vacío para proporcionar el derivado de 4-aminoindol deseado (110 mg, 55%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.93 (br. s., 1H), 7.81 (d, *J* = 3.13 Hz, 1H), 6.88 - 7.08 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 7.04 Hz,1H), 5.57 (s, 2H), 3.25 (s, 3H). MS *m/z* 211.2 (MH^+).

Paso 2 (Ejemplo **502**, Tabla **4**): el indol del paso 1 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación de los Ejemplos 506 y 573 (Tabla 4):



Ejemplo **506**



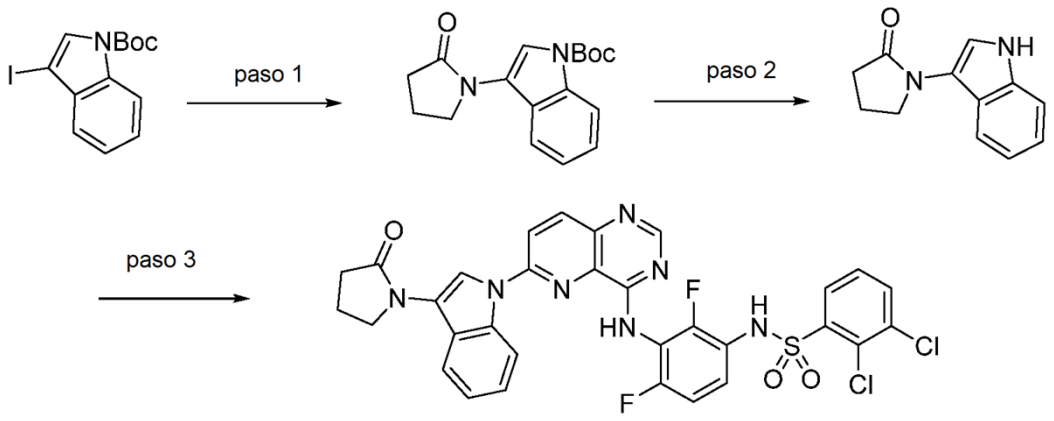
Ejemplo **573**

Ejemplo **506**: carbonato de cesio (1.50 mmol) se agregó a una mezcla de 3-nitroindol (1.50 mmol) y **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) (1 mmol) en DMSO (8.50 mL) a temperatura ambiente. Esta se calentó a 100 °C por 4 días hasta la terminación de la reacción. La reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/ agua que contiene 0.1% de AmF) para dar el compuesto deseado

del Ejemplo **506.**

Ejemplo **573:** el mismo procedimiento descrito por el Ejemplo **506** usando 1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazina proporcionó el compuesto deseado después del calentamiento a 80 °C por 24h y a 100 °C por 4 días.

Preparación del Ejemplo 511 y 532 (Tabla 4):



Ejemplo **511**

Paso 1: Se cargó un matraz con, 3-yodoindol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.146 mmol), 2-pirrolidinona (37 mg, 0.437 mmol), carbonato de cesio (0.142 g, 0.437 mmol, CuI (14 mg, 0.073 mmol) y N,N''-dimetiletilendiamina (16 µL, 0.146 mmol) en dioxano (1.5 mL). La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó por 10h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y lo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-(2-oxopirrolidin-1-il)indole-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 53% de rendimiento) como una película blanca. MS *m/z*

301.2 (MH^+).

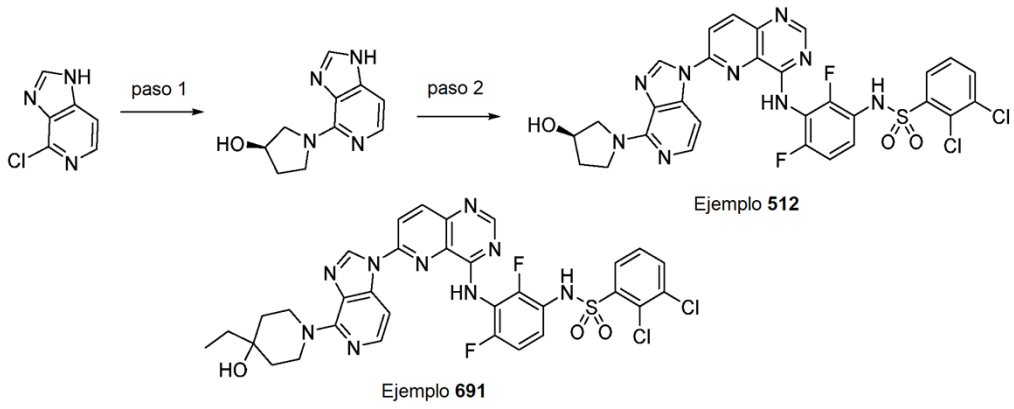
Paso 2: Ácido trifluoroacético (1 mL) se agregó a una solución de 3-(2-oxopirrolidin-1-il)indole-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0.077 mmol) en DCM (1.0 mL). El material crudo se disolvió en MeOH y MeCN y después se agregó la resina IRA-67. La solución se filtró a través de un tapón de algodón y se recolectó. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 1-(1H-indol-3-il)pirrolidin-2-ona (7.3 mg, 47 % de rendimiento). MS *m/z* 201.2 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.06 (br. s., 1 H), 7.58 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.09 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 6.98 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 3.89 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.44 (t, J=8.2 Hz, 2 H), 2.13 (quin, J=7.5 Hz, 2 H).

Paso 3 (Ejemplo **511**, Tabla **4**): el indol del paso 2 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

El análogo del anillo de 6 miembros del Ejemplo **532** (Tabla **4**) se preparó en la misma forma como el Ejemplo **511** usando 3-(2-oxo-1-piperidil)indole-1-carboxilato de terc-butilo en el paso 1 (23 mg, 21 % de rendimiento). MS *m/z* 315.2 (MH^+). El indol desprotegido después del tratamiento con TFA (paso 2) proporcionó ácido 2,2,2-trifluoroacético de 1-(1H-indol-3-il)piperidin-2-ona; (25 mg, 100 % de

rendimiento). MS *m/z* 215.0 (MH^+) el cual se convirtió al análogo del Ejemplo **532** en la manera usual (Paso 3).

Preparación de los Ejemplos 512 y 691 (Tabla 4):



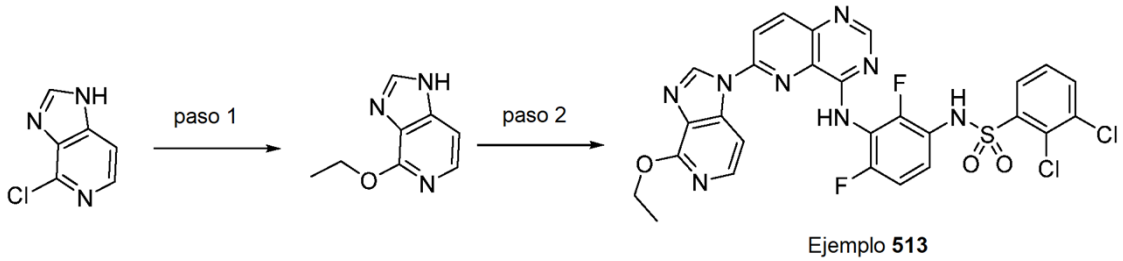
Paso 1: R-(+)-3-Pirrolidinol (0.049 mL, 0.612 mmol) se agregó a una solución de 4-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (47 mg, 0.306 mmol) en isopropanol (2.0 mL). La mezcla resultante se calentó a 125 °C y se agitó por 10h. Después de la terminación, la mezcla de reacción se concentró y lo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-20% de MeOH en DCM) para proporcionar (3R)-1-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)pirrolidin-3-ol (50 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS *m/z* 205.2 (MH^+).

Paso 2 (Ejemplo **512**, Tabla **4**): el bencimidazol del paso 1 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Ejemplo **691** (Tabla **4**): el compuesto del Ejemplo **691**

se preparó en una forma análoga reemplazando R-(+)-3-pirrolidinol por 4-etil-4-hidroxipiperidina en el paso 1.

Preparación del Ejemplo 513 (Tabla 4):



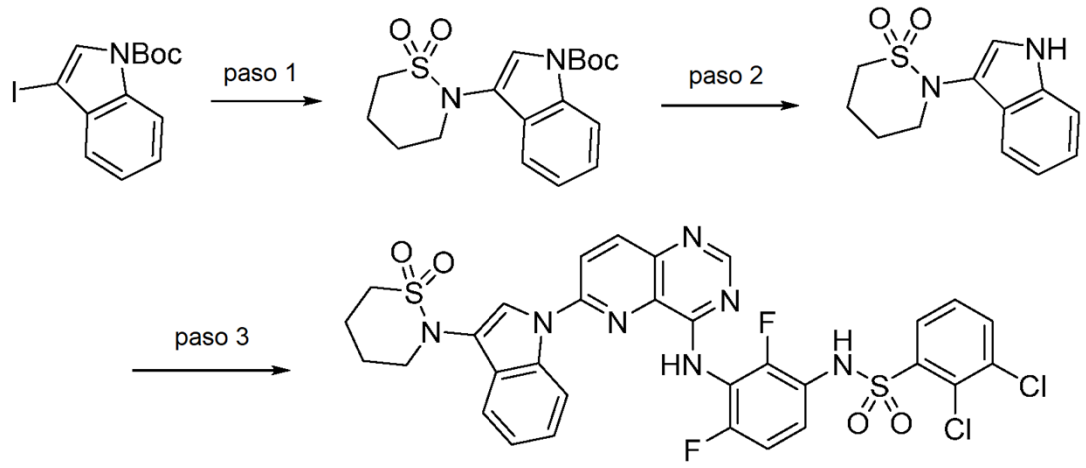
Ejemplo **513**

Paso 1: en un vial de microondas, se disolvió 4-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (60 mg, 0.391 mmol) en EtOH (1.3 mL) y se agregó una solución de sodio etóxido (21% en EtOH, 0.29 mL, 0.781 mmol). La mezcla resultante se agitó en el microondas a 125 °C por 2 h. Se agregó agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. Lo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-15% de MeOH en DCM) para proporcionar 4-etoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridina (49 mg, 0.30 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS *m/z* 164.2 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.21 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.75 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.50 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.05 Hz, 2H), 1.32 - 1.48 (m, 3H).

Paso 2 (Ejemplo **513**, Tabla **4**): el azabencimidazol del paso 1 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el

Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 514 (Tabla 4):



Ejemplo **514**

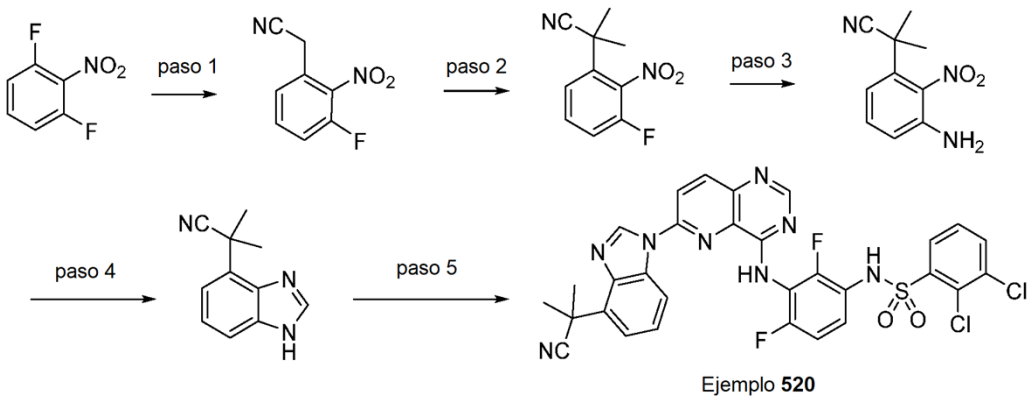
Paso 1: Se cargó un matraz con 3-yodoindol-1-carboxilato de terc-butilo (0.10 g, 0.291 mmol), 1,1-dióxido de tiazinano (0.118 g, 0.87 mmol), carbonato de cesio (0.285 g, 0.874 mmol, CuI (28 mg, 0.146 mmol) y N,N''-dimetiletilendiamina (31 µL, 0.291 mmol) en dioxano (2.0 mL). La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó por 10h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y lo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-(1,1-dioxotiazinan-2-il)indole-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 29% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS *m/z* 351.1 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.09 - 8.18 (m, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 3.76 - 3.81 (m, 2 H), 3.24 - 3.32 (m, 2 H), 2.34 -

2.44 (m, 2 H), 1.94 (m, J=5.7, 5.7 Hz, 2 H), 1.68 (s, 9 H).

Paso 2: Ácido trifluoroacético (66 µL, 0.856 mmol) se agregó a una solución de 3-(1,1-dioxotiazinan-2-il)indol-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0.086 mmol) en DCM (2.0mL). La mezcla resultante se agitó a TA por 2 h. Después de la terminación, los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se secó bajo vacío para proporcionar ácido 2,2,2-trifluoroacético de 1,1-dióxido de 2-(1H-indol-3-il)tiazinano; (30 mg, 96 % de rendimiento). MS *m/z* 251.0 (MH^+).

Paso 3 (Ejemplo **514**, Tabla **4**): El indol del paso 2 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 520 (Tabla 4):



Ejemplo **520**

Paso 1: A un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agregó 2,6-difluoronitrobenceno (1.3 mL, 12.6 mmol) y cianoacetato de etilo (1.6 mL, 15.1 mmol) en DMF (15 mL).

Después, se agregó hidruro de sodio (754 mg, 18.9 mmol) lentamente a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 15min. La reacción se apagó con HCl 1M hasta que la solución roja profunda se volvió amarilla y luego se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se separó luego se lavó con NH_4Cl ac., seguido por salmuera. La capa orgánica se secó por MgSO4, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en DMSO (9 mL) y agua (1 mL) y se transfirió a un vial de microondas de 20 mL. La reacción se calentó a 120 °C y se dejó agitar por 16h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en EtOAc luego se lavó con NH_4Cl ac. seguido por salmuera. La capa orgánica se secó por MgSO4, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por fase normal, cromatografía en columna instantánea usando hexanos:EtOAc para proporcionar el nitrilo bencílico deseado (2.12 g, 93 %) como un aceite anaranjado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.80 (td, J=7.8, 5.5 Hz, 1 H), 7.65 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 4.28 (s, 2 H). MS *m/z* 725.4 (MH^+). MS *m/z* 181.2 (MH^+).

Paso 2: a un vial de 200 mL, se agregó 2-(3-fluoro-2-nitro-fenil)acetonitrilo del paso 1 (200 mg, 1.11 mmol) e hidruro de sodio (111 mg, 2.78 mmol) en 8 mL de DMF. Después se agregó lentamente yodometano (346 µL, 5.55 mmol) a la

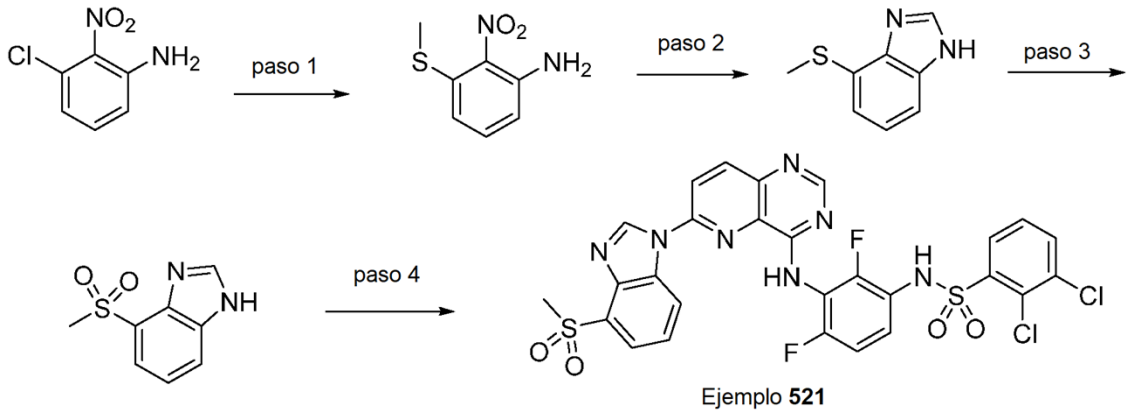
reacción. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1h. La reacción se apagó con NH_4Cl ac. y luego se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó luego se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar 2-(3-fluoro-2-nitro-fenil)-2-metil-propanonitrilo (214 mg,1.03 mmol, 92%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.78 (td, J=8.4, 5.9 Hz, 1 H), 7.68 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 1.82 (s, 6 H). MS *m/z* 209.2 (MH^+).

Paso 3: A un vial de microondas de 10 mL se agregó el derivado de fluoronitro del paso 2 (63 mg, 0.301 mmol) seguido por 1.5 mL de 28%-30% de hidróxido de amonio. La reacción se irradió en el microondas a 130 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua luego se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó por $MgSO_4$, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar la nitroanilina deseada (62.6 mg, 100%) como un aceite anaranjado. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.27 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 1.76 (s, 6 H). MS *m/z* 206.2 (MH^+).

Paso 4: se realizó la reducción y cierre de anillo del intermediario 1,2-fenilendiamina al anillo bencimidazol usando fierro y ácido fórmico siguiendo el procedimiento descrito en Paso 2 del Método **I** por el Ejemplo **524**.

Paso 5 (ejemplo **520,** Tabla 4): el derivado de bencimidazol del paso 4 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A.**

Preparación del Ejemplo 521 (Tabla 4):



Ejemplo **521**

Paso 1: 3-Cloro-2-nitroanilina (2.00 g, 11.6 mmol) se cargó en un matraz de 25 mL y se disolvió en 10 mL de DMF seco proporcionando una solución anaranjada brillante. Se agregó entonces tiometóxido de sodio (1.06 g, 15.1 mmol) como una suspensión en 5 mL de DMF y 3 mL para enjuague a temperatura ambiente proporcionando una solución rojo oscura. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se vertió en 80 mL de agua que contiene 3 mL de ácido acético y se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua después una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando DCM como

eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron, concentraron y se secaron bajo presión reducida. Se proporcionó 3-metilsulfanil-2-nitro-anilina (2.06 g, 97% de rendimiento). MS *m/z* 185.2 (MH^+). RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 7.25 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (br. s, 2H), 6.75 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

Paso 2: 3-metilsulfanil-2-nitro-anilina (1.00 g, 5.43 mmol), metal de fierro (3.03 g, 54.3 mmol), cloruro de amonio (2.90 g, 54 mmol) y 13 mL de isopropanol se introdujeron en un matraz de 100 mL seguido por ácido fórmico (12 mL, 326 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo después se sumergió en un baño de aceite pre-calentado a 80 °C. La mezcla amarilla se agitó vigorosamente a tal temperatura por 4 horas después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de Celite® usando isopropanol para enjuague. Lo filtrado se concentró a sequedad después se recuperó como una suspensión en una solución saturada de $NaHCO_3$ hasta que no es más acídica. La mezcla después se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando a gradiente de 50% a 100% de EtOAc en DCM seguido por 1% de IPA en EtOAc. Las fracciones apropiadas se combinaron,

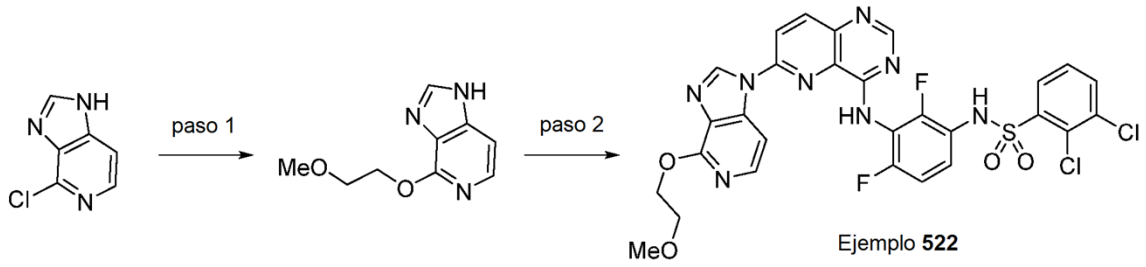
concentraron y se secaron bajo presión reducida. Se proporcionó 4-metilsulfanil-1H-bencimidazol (0.83 g, 93 % de rendimiento) como un sólido de color salmón. MS *m/z* 165.0 (MH^+). RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 12.52 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (br. s., 1H), 2.54 (s, 3H).

Paso 3: 4-metilsulfanil-1H-bencimidazol (300 mg, 1.83 mmol) se suspendió en 4 mL de MeCN al cual se agregó dietilamina (0.038 mL, 0.37 mmol). A esta mezcla se agregó una solución de Oxone®, (1.68 g, 2.74 mmol) en 7 mL de agua por goteo a temperatura ambiente. Fue notable un cambio de color. La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura por 15 minutos. Se agregaron 0.5 mL de una solución saturada de tiosulfato de sodio. La mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a cercana la neutralizad con la adición lenta de $NaHCO_3$ sólido. La mezcla luego se extrajo con EtOAc 3x y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo sólido se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando un gradiente de 70% a 100% de EtOAc en DCM después se aplicó un gradiente de 100% de EtOAc a 5% de IPA en EtOAc. Las fracciones apropiadas se combinaron, concentraron y se secaron bajo presión reducida para proporcionar 4-metilsulfonil-1H-bencimidazol (264 mg, 74 % de rendimiento).

MS *m/z* 197.0 (MH^+). RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 13.03 (br. s., 1H), 8.46 (br. s., 1H), 7.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.44 (br. s., 3H).

Paso 4 (Ejemplo **521**, Tabla **4**): el derivado de bencimidazol del paso 3 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 522 (Tabla 4):

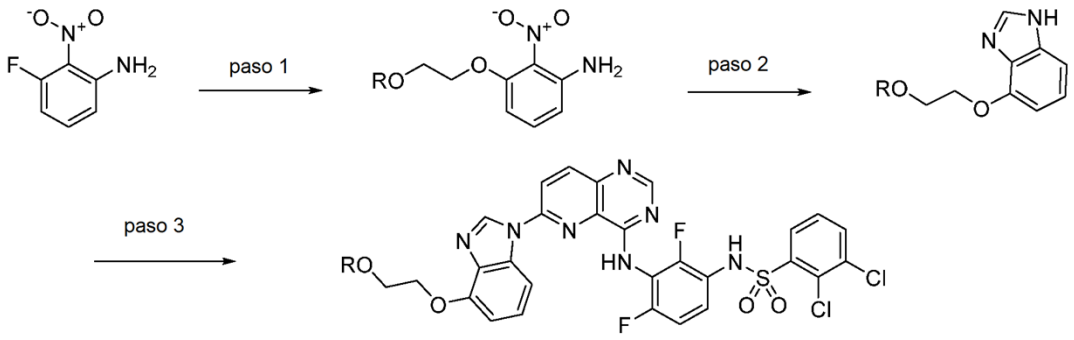


Ejemplo **522**

Paso 1: en un vial de microondas, se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 49 mg, 1.23 mmol) a 2-metoxietanol (1.1 mL, 13.3 mmol). La mezcla resultante se agitó por 30 min y se agregó 4-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (63 mg, 0.410 mmol). La mezcla resultante se calentó en el microondas a 180 °C y se agitó por 2h. Se agregó agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para proporcionar 4-(2-metoxietoxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (59 mg, 0.305 mmol, 74 % de rendimiento). MS *m/z* 194.0 (MH^+).

Paso 2 (Ejemplo **522**, Tabla **4**): el azabencimidazol del paso 1 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación de los Ejemplos 523, 538 y 598 (Tabla 4):



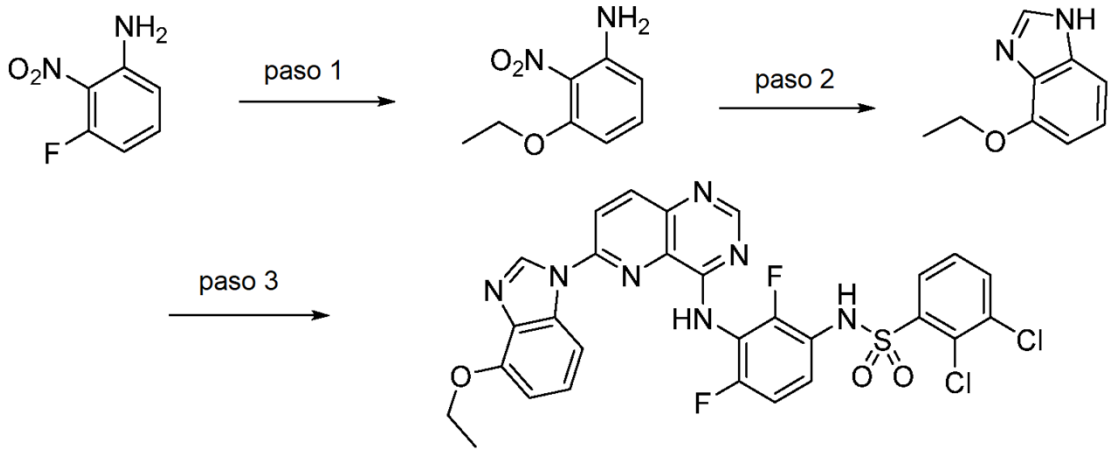
Paso 1 (R = OMe): Carbonato de potasio (0.35 g, 2.56 mmol) y 2-metoxietanol (0.40 mL, 5.12 mmol) se agregaron a una solución de 3-fluoro-2-nitro-anilina (0.10 g, 0.641 mmol) en DMF (3.2 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C por 10h. Se agregó agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. Lo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-(2-metoxietoxi)-2-nitro-anilina (52 mg, 38 % de rendimiento). MS *m/z* 213.1 (MH^+).

Paso 2: se realizó la reducción y cierre de anillo del intermediario 1,2-fenilendiamina al anillo bencimidazol usando fierro y ácido fórmico siguiendo el procedimiento descrito en Paso 2 del Método **I** por el Ejemplo **524.**

Paso 3 (Ejemplo **538,** Tabla **4**): el derivado de bencimidazol del paso 2 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A.**

El análogo del Ejemplo **523** se preparó en una forma análoga usando etileneglicol (R = H) en paso 1. El análogo del Ejemplo **598** (R = CH_2CH_2OMe) se preparó en una forma análoga usando 2-(2-metoxietoxi)etanol en el paso 1.

Preparación del Ejemplo 525 (Tabla 4):



Ejemplo **525**

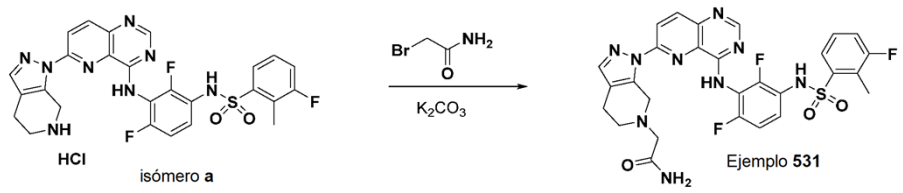
Paso 1: Una solución de etóxido de sodio (21 % en EtOH, 1.63 mL, 4.36 mmol) se agregó a una solución de 3-fluoro-2-nitro-anilina (0.23 g, 1.45 mmol) en EtOH (8 mL).

La mezcla resultante se agitó a 80 °C por 10h. La mezcla de reacción se concentró y se agregó agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. Lo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-100% de EtOAc) para proporcionar 3-etoxi-2-nitro-anilina (0.25 g, 94 % de rendimiento). MS *m/z* 183.0 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.10 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 6.42 (dd, J=8.4, 1.0 Hz, 1 H), 6.28 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1 H), 5.94 (br. s, 2 H), 4.03 (q, J=6.9 Hz, 2 H), 1.25 (t, J=7.0 Hz, 3 H).

Paso 2: Fierro (0.37 g, 6.70 mmol) y cloruro de amonio (0.36 g, 6.70 mmol) se agregaron a una mezcla de 3-etoxi-2-nitro-anilina (0.24 g, 1.34 mmol) en iPrOH (4.0 mL) y ácido fórmico (1.9 mL, 49.6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C y se agitó por 10h. La mezcla de reacción se enfrió descendentemente a TA y se filtró a través de Celite®. La solución se concentró y lo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar 4-etoxi-1H-bencimidazol (133 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS *m/z* 163.0 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.98 - 8.10 (m, 1 H), 7.97 - 8.21 (m, 2 H), 7.01 - 7.11 (m, 1 H), 6.70 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 4.23 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 1.27 - 1.50 (m, 3 H).

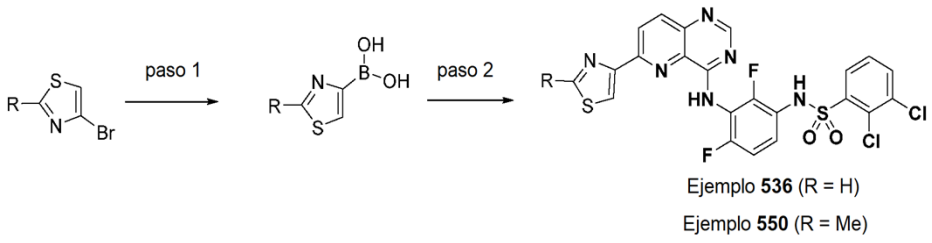
Paso 3 (Ejemplo **525**, Tabla 4): el bencimidazol del paso 1 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 531 (Tabla 4):



El isómero **b** del paso 4 de los Ejemplos **339**/**340** (24.1 mg, 40.0 µmol) se disolvió en DMF (300 µL) y se agregó carbonato de potasio (12.4 mg, 88.0 µmol) seguido por 2-bromoacetamida (6.08 mg, 43.2 µmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción se purificó por columna de fase inversa con 0-30-60% de ACN en 10 mM de formiato de amonio. El compuesto del Ejemplo **531** (9.0 mg, 36% de rendimiento) surgió a 46% de ACN en 10 mM de formiato de amonio y se obtuvo como un sólido blanco después de liofilización.

Preparación de los Ejemplos 536 y 550 (Tabla 4):

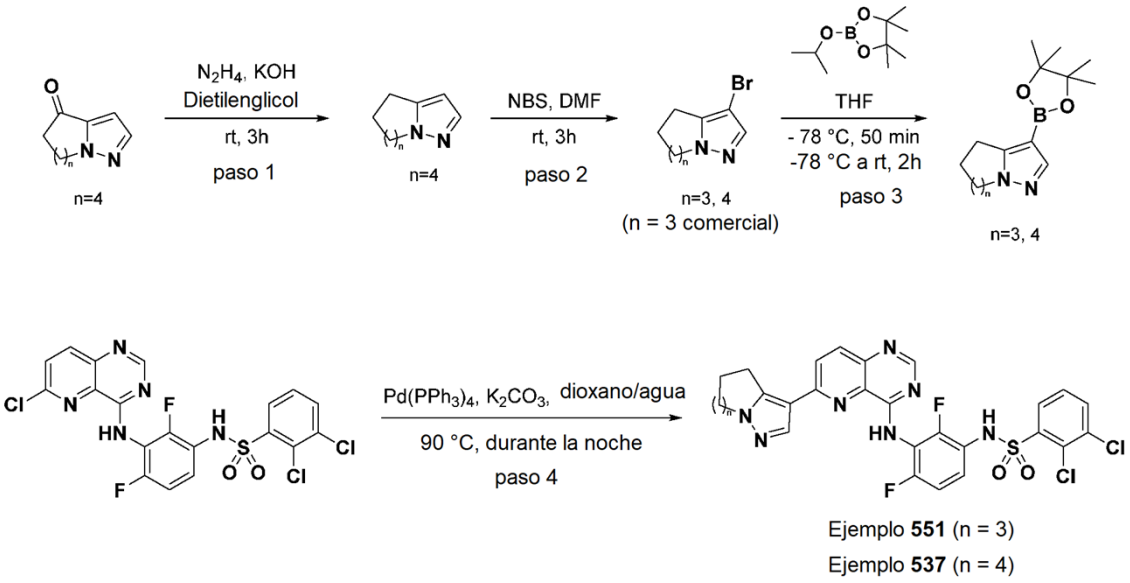


Paso 1: el bromuro de heteroarilo (1.00 mmol) se

suspendió en dioxano (5 mL) en un vial de microondas. Bis(pinacolato)diboro (1.10 mmol), acetato de potasio (1.50 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina; CataCXium (0.150 mmol) se agregaron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno por 5 min, después se agregó tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (0.030 mmol). Esta se calentó a 150 °C en un microondas (absorbancia normal) por 30 min o 90 °C en un baño de aceite por 20h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (3 x 20 mL). Lo filtrado se concentró bajo presión reducida y el ácido borónico crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Paso 2: carbonato de potasio (3.0 mmol), el ácido borónico del paso 1 (4.0 mmol) y **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) (1.00 mmol) se suspendieron en THF (10 mL) y H_2O (2.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno por 5 min, después se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.050 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un baño de aceite por 20 h y luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite usando THF (3 x 25 mL) para enjuagues. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar los compuestos de los Ejemplos **536** y **550** (Tabla **4**) después de la purificación por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua que contiene 0.1% de AmF).

Preparación de los Ejemplos 537 y 551 (Tabla 4):



Paso 1 (n = 4): Solución de hidrato de hidrazina al 50-60% (114 µL, 3.60 mmol) se agregó a una solución agitada de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-4(5H)-ona (100 mg, 720 µmol) en dietilenglicol (1.00 mL). La solución resultante se agitó a 100° C por 1h para dar el intermediario de hidrazona (PM=150.18). La reacción después se eliminó del calor, y se agregó hidróxido de potasio (166 mg, 2.52 mmol) cuidadosamente a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 100° C por 2 h, después 120 °C por otros 3h. Después de enfrió, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó a pH=5 con ácido clorhídrico acuoso (1N), y se extrajo con Et_2O (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x20 mL) y luego se secaron sobre $MgSO_4$ se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar

la pirazolopiridina esperada (22.0 mg, 25 %) como un aceite amarillo ligero crudo, usado en el siguiente paso sin purificación: (ES+) M+H =123.1. RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.00 – 5.98 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), etilenglicol remanente.

Paso 2 (n = 4): A una solución agitada del producto del paso 1 (800 mg, 6.55 mmol) en DMF (8 mL) se agregó N-bromosuccinimida (1.20 g, 6.61 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó y monitoreó por LCMS. Se observó conversión completa después de 3h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró y concentró para proporcionar el derivado de bromo deseado (1.11 g, 84% de rendimiento), el cual se usó en el siguiente paso sin purificación: (ES+) M+H =203.1.

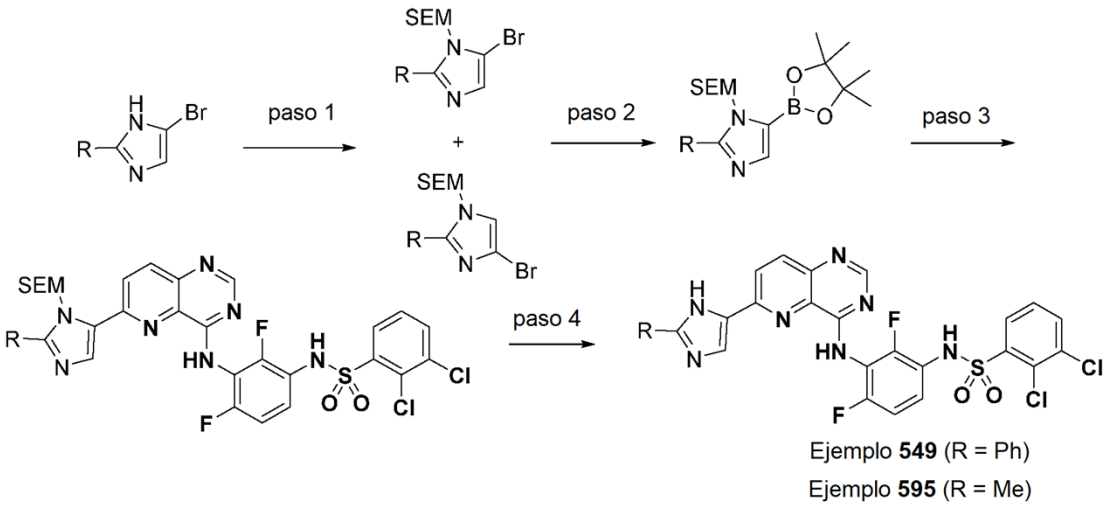
Paso 3 (n = 3 o 4): a una solución agitada de bromuro comercialmente disponible (n = 3) o el producto del paso 2 (n = 4) (1.00 mmol) en THF (4.00 mL) se agregó n-butil litio (2.5 M en hexano, 2.00 mmol) a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C por 50 min. Se agregó entonces 2-Isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.00 mmol) a -78 °C y la suspensión

resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 2h. Después de la terminación de la reacción, los solventes se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc (10 mL) y lo filtrado se evaporó para proporcionar los ésteres de boronato, los cuales se usaron en el siguiente paso sin purificación adicional:

Paso 3 (n = 3): 51% de rendimiento, (ES+) M+H =235.5. Paso 3 (n = 4): rendimiento cuantitativo, (ES+) M+H =248.9

Paso 4 (n = 3 o 4): Ésteres de boronato del paso 3 (1.00 mmol), carbonato de potasio (3.00 mmol) y **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) (1.20 mmol) se mezclaron en dioxano (10 mL) y agua (3.2 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se desgasificó 10 min con nitrógeno, después se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (50.0 µmol). La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante la noche. Después de la terminación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto crudo después se purificó por cromatografía de fase inversa (gradiente de elución de 10-50% de MeCN/H2O (0.1% de 10 mM de amortiguador de formiato de amonio, el producto surgió a aproximadamente 45% de MeCN). Las fracciones de interés se recolectaron y liofilizaron para dar los compuestos deseados.

Preparación de los Ejemplos 549 y 595 (Tabla 4):



Paso 1 (R = Me): A una solución agitada de 4-bromo-2-metil-1H-imidazol (200 mg, 1.22 mmol) en THF (3.93 mL) enfriada a 0 °C se agregó 60% de dispersión de hidruro de sodio en aceite mineral (51.1 mg, 1.28 mmol). Después de adición, la mezcla se agitó por 30 min a 0 °C bajo nitrógeno atmósfera. Después, una solución de (2-clorometoxietil)trimetilsilano (251 µL, 1.28 mmol) se agregó por goteo. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche bajo nitrógeno. La reacción se apagó agregando agua (10 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Lo crudo después se purificó mediante cromatografía de fase normal (columna de

40 g, 0-60% de EtOAc en hexanos, 40 mL/min) para proporcionar los bromoimidazoles protegidos como una mezcla de isómeros (248 mg, 70% de rendimiento: (ES^+) M+H =293.1.

RMN ^1H **isómero 1** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.87 – 0.79 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

RMN ^1H **isómero 2** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.87 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.89 – 0.81 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

Paso 2 (R = Me): A una solución agitada de la mezcla de bromuros del paso 1 (130 mg, 446 µmol) en THF (1.79 mL) se agregó *n*-butil litio (2.50 M en hexanos, 393 µL, 982 µmol) a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C por 50 min. Se agregó entonces 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (204 µL, 982 µmol) a -78 °C y la suspensión amarilla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. Los solventes después se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 mL), se filtró a través de Celite, y lo filtrado se evaporó para proporcionar el éster de boronato crudo (186 mg) como un aceite amarillo. Se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3 (R = Me): El éster de boronato del paso 2 (58.0 mg, 171 µmol), carbonato de potasio (60.4 mg, 429 µmol) y compuesto **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) (73.8 mg,

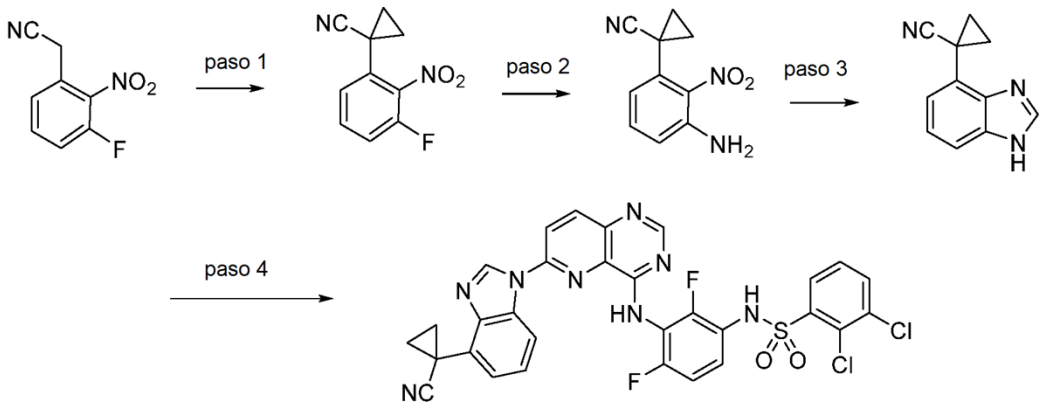
143 µmol) se mezclaron en dioxano (1.42 mL) y agua (459 µL) a temperatura ambiente. La solución resultante se desgasificó 10 min con nitrógeno, después se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (8.34 mg, 7.14 µmol). La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante la noche. Después de la terminación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto crudo se diluyó en una mezcla de CH_2Cl_2/hexanos y se sonicó, resultando en un precipitado amarillo, el cual se filtró para dar un sólido amarillo. Este se usó directamente en el siguiente paso: (ES^+) M+H = 392.3

Paso 4 (R = Me): A una solución agitada del compuesto crudo del paso 3 (90.0 mg, 130 µmol) en THF (1.30 mL) se agregó lentamente una solución de ácido clorhídrico concentrado (39.5 µL, 1.30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 48h. Después de concentración en el evaporador rotatorio, se agregó CH_2Cl_2 y la capa acuosa se neutralizó con Na_2CO_3 acuoso hasta que no se liberó más gas. La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (4 × 10 mL), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. Lo crudo se purificó además por cromatografía de fase inversa (columna de 12 g, gradiente de elución de 5-25% de MeCN/H2O (0.1% de 10 mM de amortiguador

de formiato de amonio, 12 mL/min, el producto surgió con 20 % de MeCN). Las fracciones de interés se recolectaron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del Ejemplo **595** (0.43 mg, 0.59 % de rendimiento).

Ejemplo **549**, Tabla **4**): siguiendo la misma secuencia de las reacciones como se describe anteriormente para el compuesto del Ejemplo **595**, y usando el 2-fenil-4-bromoimidazol apropiado en el paso 1 proporcionó el compuesto del Ejemplo **549** como un sólido amarillo pálido.

Preparación de los Ejemplos 552 (Tabla 4):



Ejemplo **552**

Paso 1: el derivado de fenilacetonitrilo se obtuvo como se describe en paso 1 del Ejemplo **520** (200 mg, 1.11 mmol) y se cargó DMSO (4 mL) en un matraz de 25 mL. Después se agregó difenil(vinil)sulfonio-trifluorometansulfonato (479 mg, 1.32 mmol) seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.37 ml, 2.48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a tal temperatura

por 16 horas. Después de la terminación, se agregó una solución acuosa de NH_4Cl y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea a través de una columna de gel de sílice usando EtOAc en hexanos para proporcionar el derivado de ciclopropano deseado (138 mg, 60% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47 - 7.59 (m, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 2H), 1.69 - 1.85 (m, 2H), 1.29 - 1.39 (m, 2H). MS *m/z* 207.2 (MH^+).

Paso 2: la aminación del producto del paso 1 se realizó como se describe en paso 3 del Ejemplo **520** para proporcionar la nitroanilina deseada (62.6 mg, 100%) como un aceite anaranjado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.27 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 1.76 (s, 6 H). MS *m/z* 206.2 (MH^+).

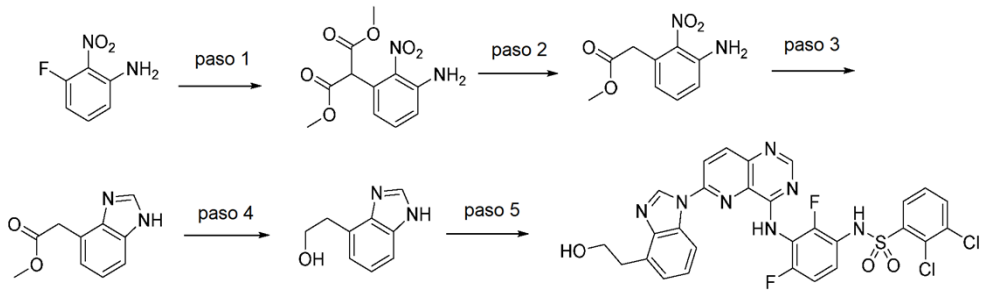
Paso 3: se realizó la reducción y cierre de anillo del intermediario 1,2-fenilendiamina al anillo bencimidazol usando fierro y ácido fórmico siguiendo el procedimiento descrito en Paso 2 del Método **I** por el Ejemplo **524**.

Paso 4 (ejemplo **552**, Tabla **4**): el derivado de bencimidazol del paso 3 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación de los Ejemplos 553 (Tabla 4):

4-Metilimidazol se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** (Ar = 2,3-diclorofenilo) usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A** para dar una mezcla de regioisómeros a partir de la cual se aisló por HPLC-prep el isómero mayor y menos polar (Ejemplo **553**).

Preparación de los Ejemplos 556 (Tabla 4):



Ejemplo **556**

Paso 1: Carbonato de cesio (8.35 g, 25.6 mmol) se cargó en un matraz de 50 mL y se suspendió en 6 mL de DMSO. Dimetilmalonato (2.7 mL, 30.7 mmol) se agregó entonces a temperatura ambiente. Después de 10 minutos de agitación la suspensión espesa, 3-fluoro-2-nitro-anilina (800 mg, 5.12 mmol) se agregó proporcionando una mezcla anaranjada a roja brillante la cual se agitó a 70 °C por 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente luego se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera luego se

secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando un gradiente de 5% a 50% de acetato de etilo en hexanos. Se proporcionó 2-(3-amino-2-nitrofenil)malonato de dimetilo (1.225 g, 89% de rendimiento): MS *m/z* 269.1 (MH^+). RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 7.29 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.47 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.67 (s, 6H).

Paso 2: 2-(3-amino-2-nitrofenil)malonato de dimetilo (1.37 g, 5.11 mmol) y cloruro de litio (260 mg, 6.13 mmol) se cargaron en un vial de 40 mL y se disolvió en 6 mL de DMSO y 0.6 mL de agua. La mezcla rojo brillante se calentó a 150 °C por 2.5 horas después de tal tiempo el color se ha vuelto un poco más oscuro. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente luego se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla bifásica se filtró a través de una almohadilla corta de Celite® para eliminar los insolubles que crean emulsiones y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo además 3 veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con agua dos veces y una vez con salmuera luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo rojo brillante se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando un gradiente de 15% a 50% de EtOAc en hexanos. Las fracciones apropiadas se combinaron, concentraron y se secaron bajo presión reducida. Se proporcionó 2-(3-amino-2-nitro-

fenil)acetato de metilo (749 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido anaranjado brillante: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 7.24 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.54 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

Paso 3: 2-(3-amino-2-nitro-fenil)acetato de metilo (545 mg, 2.59 mmol) se cargó en un matraz de 100 mL que contiene una barra agitadora magnética. Se agregó entonces 5% de paladio sobre carbón vegetal (109 mg, 0.051 mmol) y la mezcla se suspendió en 14 mL de metanol. Se agregó ortoformiato de trietilo (0.91 mL, 5.45 mmol) seguido por 2 gotas de ácido acético. El matraz de reacción se colocó bajo presión reducida después se introdujo hidrógeno. Esta operación se repitió dos veces más luego la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 24 horas bajo una atmósfera de balón de hidrógeno. 0.2 mL de Et_3N se agregó a la mezcla para neutralizar el AcOH después se filtró a través de una almohadilla corta de celite, enjuagando con metanol. Lo filtrado se concentró a sequedad después el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente 1:1 de EtOAc/DCM a 100% de EtOAc a 10% de IPA en EtOAc. Las fracciones apropiadas se combinaron, concentraron luego se secaron bajo presión reducida para proporcionar 2-(1H-bencimidazol-4-il)acetato de metilo (299 mg, 61% de rendimiento). MS *m/z* 191.2 (MH^+). RMN ^{1}H mostró una mezcla de tautómeros de 0.6 a 0.4: RMN ^{1}H

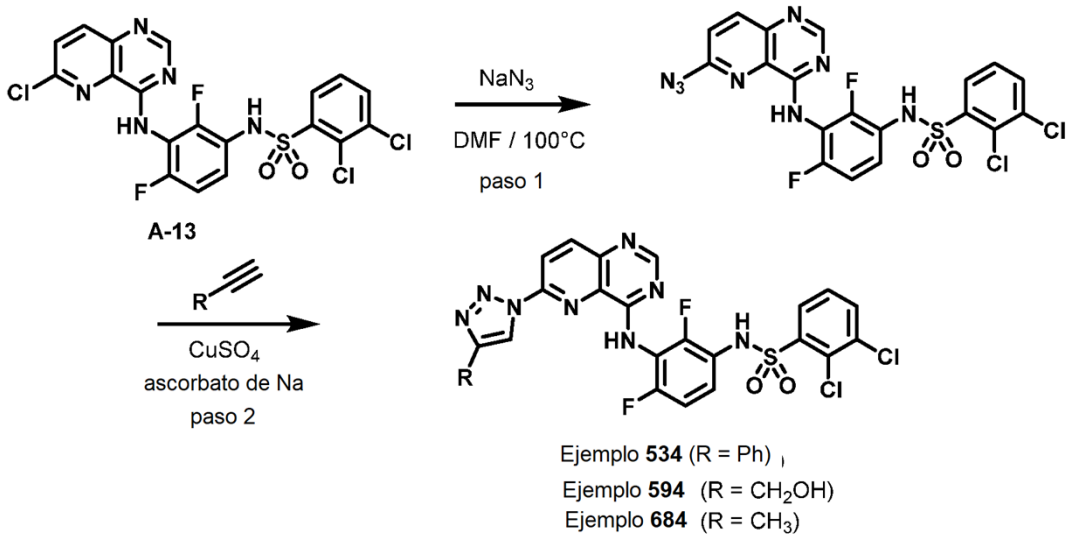
(DMSO-d6) δ: 12.50 (br. s., 0.4H), 12.44 (br. s., 0.6H), 8.21 (s, 0.4H), 8.17 (s, 0.6H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 0.4H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 0.6H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 0.6H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 0.4H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 4.00 (s, 1.2H), 3.97 (s, 0.8H), 3.62 (s, 1.2H), 3.60 (s, 1.8H).

Paso 4: Una solución de 2-(1H-bencimidazol-4-il)acetato de metilo (40 mg, 0.21 mmol) en 2 mL de THF anhidro se enfrió en un baño de hielo/agua y se dejó agitar por 5 minutos. Una solución de THF 1M de hidruro de litio y aluminio (0.25 mL, 0.25 mmol) se agregó entonces por goteo. Algo de desprendimiento de gas fue notable y la solución amarillo clara se volvió una suspensión beige lechosa. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. 3-4 gotas de una solución saturada de cloruro de amonio se agregaron a la mezcla. Después de 5 minutos de agitación, se agregó 100 mg de decahidrato de sulfato de sodio. Después de otros 10 minutos de agitación, la mezcla se diluyó con 2-3 mL de EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®, eliminando el material insoluble. Lo filtrado se concentró al residuo el cual se pasó través de un tapón de gel de sílice usando una solución a 30% de IPA en EtOAc como eluyente. Lo filtrado se concentró a sequedad y el aceite tostado resultante se cristalizó después del secado bajo presión reducida para proporcionar 2-(1H-bencimidazol-4-il)etanol (34.5 mg, 100 %

de rendimiento) como un sólido tostado el cual se usó sin purificación adicional. MS *m/z* 163.0 (MH^+).

Paso 5 (ejemplo **556**, Tabla **4**): el derivado de bencimidazol del paso 4 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación de los Ejemplos 534, 594 y 684 (Tabla 4):



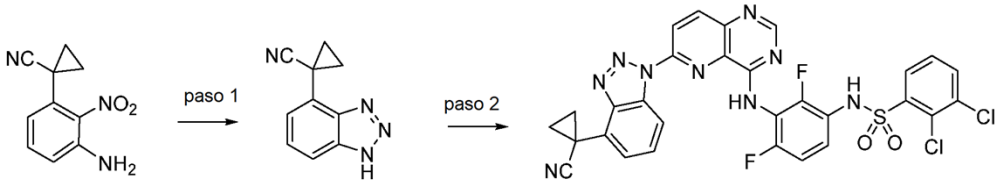
Paso 1: NaN_3 (190 mg, 2.90 mmol) y cloropiridina **A-13** (1.00 g, 1.94 mmol) se mezclaron en DMF (5.0 mL) a temperatura ambiente. Esta se calentó a 100 °C en un baño de aceite por 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (100 mL). El sólido formado se filtró y se lavó con H_2O. El sólido se secó bajo circulación de aire para dar el compuesto del título como un sólido marrón (970 mg, 96% de rendimiento): (ES^+) M+H = 523.2, (ES^-) M-H = 521.2

Paso 2 (Ejemplo **534,** Tabla **4**): Al derivado de azida del paso 1 (1.0 mmol) y fenilacetileno (2.0 mmol) en DMSO (5.0 mL) se agregaron simultáneamente (por goteo) una solución de sulfato de cobre (II) anhidro (319 mg, 2.0 mmol) en agua (1.5 mL) y L-ascorbato de (+)-sodio (2.0 mmol) en agua (1.5 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente hasta la terminación de la reacción. La mezcla se diluyó con MeOH (20 mL). La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del Ejemplo **534** como un sólido blanco (15% de rendimiento).

Paso 2 (Ejemplo **594,** Tabla **4**): se siguió el mismo procedimiento como el Ejemplo **534** usando prop-2-in-1-ol. El compuesto del Ejemplo **594** se obtuvo como un sólido beige (17% de rendimiento).

Paso 2 (Ejemplo **684,** Tabla **4**): se siguió el mismo procedimiento como el Ejemplo **534** pero usando un balón lleno con gas de prop-1-ino el cual se burbujeó a través de la mezcla por 10 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo balón de gas de prop-1-ino. La purificación por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua que contiene 0.1% de AmF, 40-70%) proporcionó el compuesto del Ejemplo **684** como un sólido blanco (15% de rendimiento).

Preparación del Ejemplo 610 (Tabla 4):

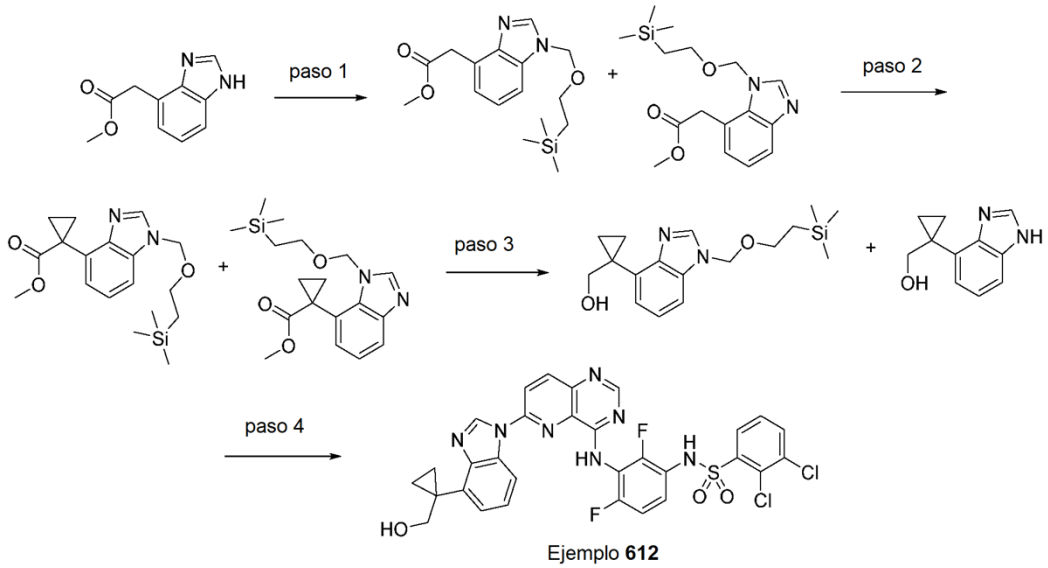


Ejemplo **610**

Paso 1: el material de partida de nitroanilina, se obtuvo como se describe en los pasos 1 y 2 por el Ejemplo **552** se convirtió al benzotriazol deseado como se describe en paso 3 bajo el Método General **J** por el Ejemplo **600.**

Paso 2 (Ejemplo **610, Tabla 4):** el derivado de benzotriazol del paso 1 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A.**

Preparación del Ejemplo 612 (Tabla 4):



Ejemplo **612**

Paso 1: 2-(1H-bencimidazol-4-il)acetato de metilo

preparado como se describe en Ejemplo **556** (303 mg, 1.59 mmol)(del paso 3) se disolvió en 10 mL de DMF después se agregó carbonato de potasio (661 mg, 4.78 mmol) seguido por SEM-Cl (0.42 mL, 2.39 mmol) por goteo durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar a la misma temperatura por 16 horas. La mezcla se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio después se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua después salmuera luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando un gradiente de 20% de acetato de etilo en hexanos a 100% de EtOAc. Las fracciones apropiadas se combinaron, concentraron y se secaron bajo presión reducida. Se proporcionó 2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]acetato de metilo (260 mg, 51% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

Paso 2: Una mezcla de 2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]acetato de metilo y 2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)acetato de metilo (265 mg, 0.83 mmol) se cargó en un matraz de 25 mL. Se agregó una solución de trifluorometansulfonato de difenil(vinil)sulfonio (479 mg, 1.32 mmol) en DMSO (4 mL) seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0.37 mL,

2.48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a tal temperatura por 17 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua que contiene un poco de NH_4Cl y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando un gradiente de 20% a 100% de EtOAc en hexanos seguido por 5% de IPA en EtOAc. Las fracciones apropiadas se combinaron, concentraron y se secaron bajo presión reducida. Se proporcionó 1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)ciclopropan-1-carboxilato de metilo y 1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)ciclopropan-1-carboxilato de metilo como una mezcla inseparable de isómeros (250 mg, 87% de rendimiento), aceite amarillo pálido. MS *m/z* 347.2 (MH^+).

Paso 3: Una solución de los ésteres de metilo del paso 2 (275 mg, 0.79 mmol) en 4 mL de THF anhidro se enfrió en un baño de hielo/agua y se dejó agitar por 5 minutos. Una solución de THF 1M de hidruro de litio y aluminio (0.95 mL, 0.95 mmol) se agregó entonces por goteo. Fue notable algo de desprendimiento de gas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó

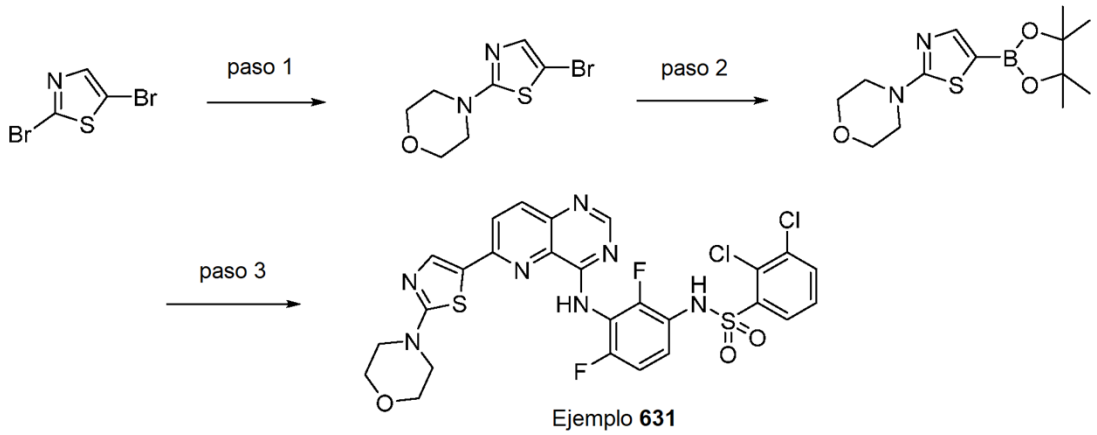
por 23 horas. Decahidrato de sulfato de sodio (0.7g) se agregó a la mezcla la cual se dejó agitar por otra hora. La mezcla luego se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®, enjuagando con EtOAc. Lo filtrado luego se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando un gradiente de 100% de EtOAc a 30% de IPA en EtOAc.

El primer producto para eluir es [1-[1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]ciclopropil]metanol (132 mg, 52% de rendimiento). MS *m/z* 319.2 (MH^+). RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 8.33 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.98 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 2.7 Hz, 4H), 0.83 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.08 (s, 9H).

El segundo producto para eluir es [1-(1H-bencimidazol-4-il)ciclopropil]metanol (47 mg, 31 % de rendimiento). MS *m/z* 186.9 ($M-H^-$).

Paso 4 (Ejemplo **612** (Tabla **4**): el derivado de bencimidazol del paso 3 (segundo producto) se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación de los Ejemplos 613 y 631 (Tabla 4):



Ejemplo **631**

Ejemplo **613**

Paso 1: una mezcla de 2,5-dibromotiazol (200 mg, 0.823 mmol), morfolina (0.22 mL, 2.46 mmol) y trietilamina (0.35 mL, 2.47 mmol) en THF anhidro (4 mL) en un tubo sellado se calentó a 170 °C por 1 h bajo irradiación de microondas. Cuando la reacción se completó, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó sobre una columna de sílice usando 0-50% de EtOAc en hexanos. Las fracciones se recolectaron y evaporaron para dar 4-(5-bromotiazol-2-il)morfolina (148 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 249.0 (m+H).

Paso 2: una solución de 4-(5-bromotiazol-2-il)morfolina (148 mg, 0.594 mmol) en THF anhidro (3 mL) se enfrió a -78 °C y se agregó nBuLi en hexanos 2.5 M (0.28 mL,

0.712 mmol) por goteo. La solución amarilla ligera se agitó a -78 °C por 30 min y se agregó iPrOBPin (0.18 mL, 0.891 mmol) por goteo. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó a tal temperatura por 2 h. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se usó como tal para la siguiente reacción.

Paso 3: a un vial de microondas con una barra de agitación se agregó 2,3-dicloro-N-(3-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2,4-difluorofenil)bencensulfonamida **A-13** (61 mg, 0.118 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)morfolina crude del paso 2 (35 mg, 0.118 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (19 mg, 0.0236 mmol) y K_2CO_3 (82 mg, 0.590 mmol) en dioxano desoxigenado:agua (5:1, 1 mL). La mezcla de reacción roja oscura se desoxigenó por otros 10 min. La reacción se selló y sumergió en un baño de aceite pre-calentado de 100 °C. La reacción se agitó a tal temperatura por 16 h. La reacción se enfrió descendentemente a TA y se filtró a través de una almohadilla de celite. La torta de filtro se lavó con EtOAc. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 1 mL de DMSO y se purificó sobre un HPLC-PREP usando 20-70% de MeCN en agua + 0.01% de ácido fórmico. Las fracciones puras se recolectaron, evaporaron y liofilizaron para dar el análogo del Ejemplo **631** de la Tabla **4** (24 mg, 28% de rendimiento) como un sólido amarillo ligero: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br. s., 1H), 9.57 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.30

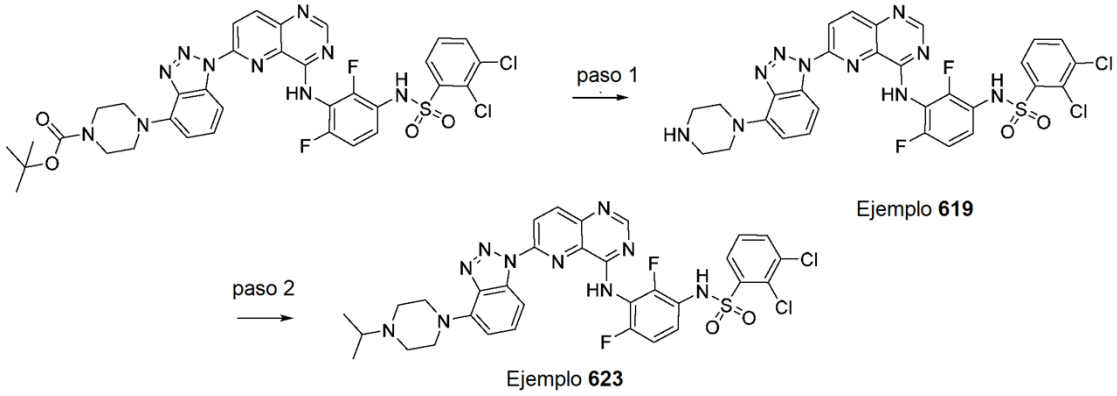
(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 - 8.15 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 1H), 3.75 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.53 (t, J = 4.2 Hz, 4H); m/z = 652.2

El Ejemplo **613** (Tabla **4**) se preparó en una forma similar, reemplazando morfolina por N-metilpiperazina en el paso 1

Preparación del Ejemplo 614 (Tabla 4):

El intermediario de nitroanilina (R = $OMeCH_2CH_2$) del paso 1 en la preparación del Ejemplo **538** se convirtió a el fragmento de benzotriazol **A455** siguiendo el protocolo descrito en el Método **J**. El derivado de benzotriazol después se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación de los Ejemplos 619 y 623-625 y 627 (Tabla 4):



Paso 1: La piperazina N-Boc-protegida preparada

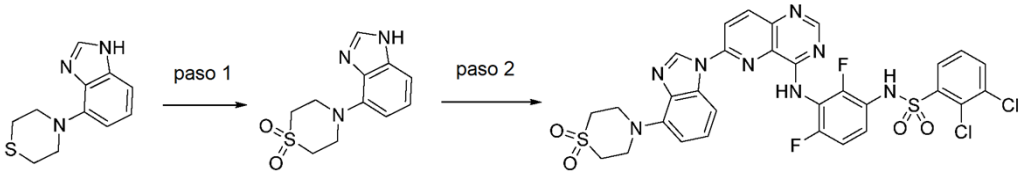
como se describe en Método J (300 mg, 0.383 mmol) se disolvió en TFA (5.0 mL, 65.3 mmol) y se agitó a TA por 30min. Después de la terminación de la reacción, el TFA se co-evaporó con ACN para proporcionar el Ejemplo **619** (298 mg, 97 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.35 (br. s., 1H), 8.76 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 1.50, 7.75 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.07 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.03 - 7.15 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 9.26 Hz, 1H), 3.87 (m., 4H). MS *m/z* 683.2 (MH^+).

Paso 2: A una suspensión de la sal de ácido trifluoroacético anterior del paso 1 (60 mg, 0.0658 mmol) en DCE-ACN 1:1 (2 mL) se agregó trietilamina (0.046 mL, 0.329 mmol) seguido por acetona (11 mg, 0.197 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (21 mg, 0.0987 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se diluyó con DMSO y purificó por HPLC (MeOH+ 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico) para proporcionar el Ejemplo **623** (12 mg, 24 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.43 (s, 1H), 8.77 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 8.47 - 8.57 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.13 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.07 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.25 Hz, 1H),

7.10 (br. s., 1H), 6.84 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 3.78 (br. s., 4H), 2.87 (d, J = 15.38 Hz, 5H), 1.10 (d, J = 6.50 Hz, 6H). MS *m/z* 725.4 (MH^+).

Los Ejemplos **624**, **625** y **627** se prepararon siguiendo un procedimiento similar, usando el aldehído apropiado en el paso de aminación reductiva 2.

Preparación del Ejemplo 628 (Tabla 4):

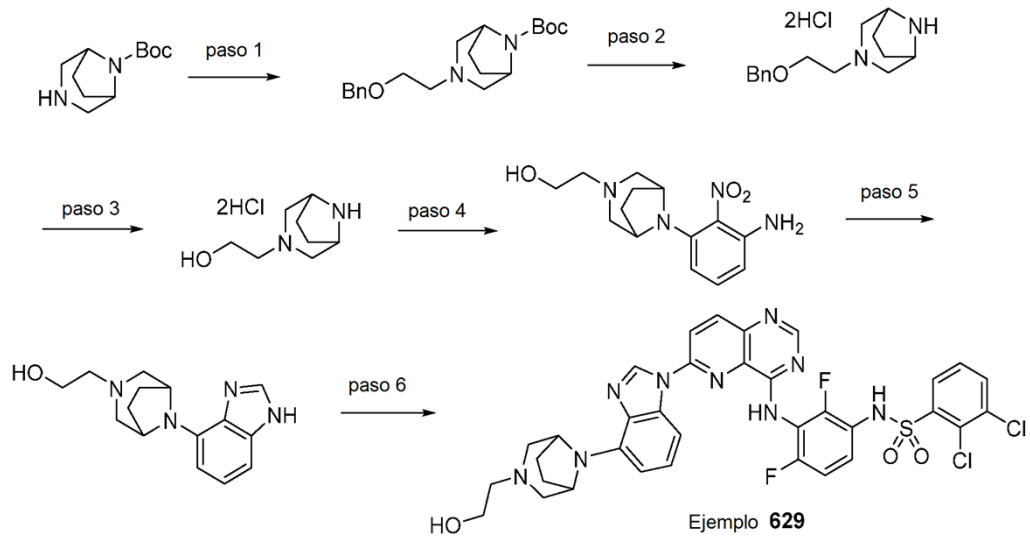


Ejemplo **628**

Paso 1: el fragmento de 4-tiomorfolinbencimidazol de partida se preparó siguiendo el Método **I**. Una solución de oxone® (1.42 g, 2.32 mmol) en agua (10 mL) se agregó a una solución de 4-(1H-bencimidazol-4-il)tiomorfolina (0.127 g, 0.579 mmol) en metanol (20 mL). La mezcla resultante se agitó a TA por 17 h. La mezcla se concentró al vacío y lo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-25% de MeOH en DCM) para proporcionar 1,1-dióxido de 4-(1H-bencimidazol-4-il)-1,4-tiazinano (0.126 g, 87 % de rendimiento) como un sólido. MS *m/z* 252.2 (MH^+).

Paso 2: (Ejemplo **628** (Tabla **4**): el derivado de bencimidazol del paso 2 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 629 (Tabla 4):



Paso 1: 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-Butilo (0.70 g, 3.30 mmol) y carbonato de potasio (1.14 g, 8.24 mmol) se cargaron en un matraz de 25 mL y se suspendió en 10 mL de MeCN. Se agregó entonces 2-bromoetiléter bencílico (0.57 mL, 3.63 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 22 horas después a 40 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Los sólidos se eliminaron por filtración y lo filtrado se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de 0% a 40% de EtOAc en hexanos. Las fracciones apropiadas se concentraron luego se secaron bajo presión reducida para proporcionar 3-(2-benciloxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato

de terc-butilo (678 mg, 59% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS *m/z* 347.4 (MH^+). RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 7.24 - 7.39 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 3.99 (br. s., 2H), 3.51 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.60 - 1.82 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

Paso 2: 3-(2-benciloxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (673 mg, 1.94 mmol) se cargó en un matraz de 100 mL y se disolvió en 5 mL de dioxano. Una solución 4N de HCl en dioxano (1.94 mL, 7.76 mmol) se agregó entonces por goteo. Después de 1 hora de agitación, otra porción de la solución de HCl se agregó (2.91 mL, 11.64 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C. Después de otras 2 horas de agitación a tal temperatura, una goma se ha separado del fondo del matraz. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y concentró a sequedad. El residuo se disolvió en metanol y concentró a sequedad una vez más luego se secó bajo presión reducida. Se proporcionó diclorhidrato de 3-(2-benciloxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano; (620 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido gomoso blanco el cual se usó como tal. MS *m/z* 247.3 (MH^+). RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 11.36 (br. s., 1H), 10.10 (br. s., 1H), 9.64 (br. s., 1H), 7.33 - 7.40 (m, 4H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.18 (br. s., 2H),

3.88 (br. s., 2H), 3.58 - 3.75 (m, 2H), 3.21 (br. s., 2H), 2.34 (br. s., 2H), 2.02 (br. s., 2H) (2H oculto bajo un pico de agua).

Paso 3: A una solución de diclorhidrato de 3-(2-benciloxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano; (615 mg, 1.93 mmol) en un matraz de 100 mL en 15 mL de metanol se agregó 10% de paladio sobre carbón vegetal (205 mg, 0.193 mmol). El matraz se colocó bajo presión reducida después se llenó con hidrógeno. Esta operación se repitió 3 veces más luego la mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de balón de hidrogeno durante el fin de semana. El matraz se lavó a chorro con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. Lo filtrado se concentró y se secó bajo presión reducida. Se proporcionó diclorhidrato de 2-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)etanol; (406 mg, 92 % de rendimiento). MS *m/z* 157.2 (MH^+). RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 11.14 (br. s., 1H), 10.07 (br. s., 1H), 9.68 (br. s., 1H), 5.08 (br. s., 1H), 4.16 (br. s., 2H), 3.81 (br. s., 2H), 3.03 (br. s., 2H), 2.33 (br. s., 2H), 2.03 (br. s., 2H) (4H oculto bajo un pico de agua).

Paso 4: 2-(8-(3-amino-2-nitrofenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)etan-1-ol se preparó como se describe en paso 1 del Método General **I** por ejemplo **524**: MS *m/z* 293.2 (MH^+). RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 7.00 (t, J = 8.2

Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.30 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.45 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 10.7, 2.6 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.75 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.75 (m, 2H).

Paso 5: 2-[8-(3-amino-2-nitro-fenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]etanol (228 mg, 0.78 mmol) se suspendió en IPA (5 mL) y ácido fórmico (1.8 mL, 46.8 mmol). A la mezcla rojo brillante se agregó cloruro de amonio (417 mg, 7.80 mmol) y metal de fierro (436 mg, 7.80 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se sumergió en un baño de aceite pre-calentado a 80 °C por 2 horas. La temperatura del baño de aceite se redujo a 60 °C y la reacción se dejó proceder durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se filtró a través de una almohadilla de celite, enjuagando con IPA. Lo filtrado se concentró a sequedad y el residuo se recuperó en 5 mL de agua. Se agregó NaOH 1N hasta que se obtuvo un pH básico. La mezcla después se extrajo completamente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice partiendo con una mezcla de 99% de EtOAc/1% de Et_3N a una mezcla de 50% de IPA/49% de EtOAc/1% de Et_3N como

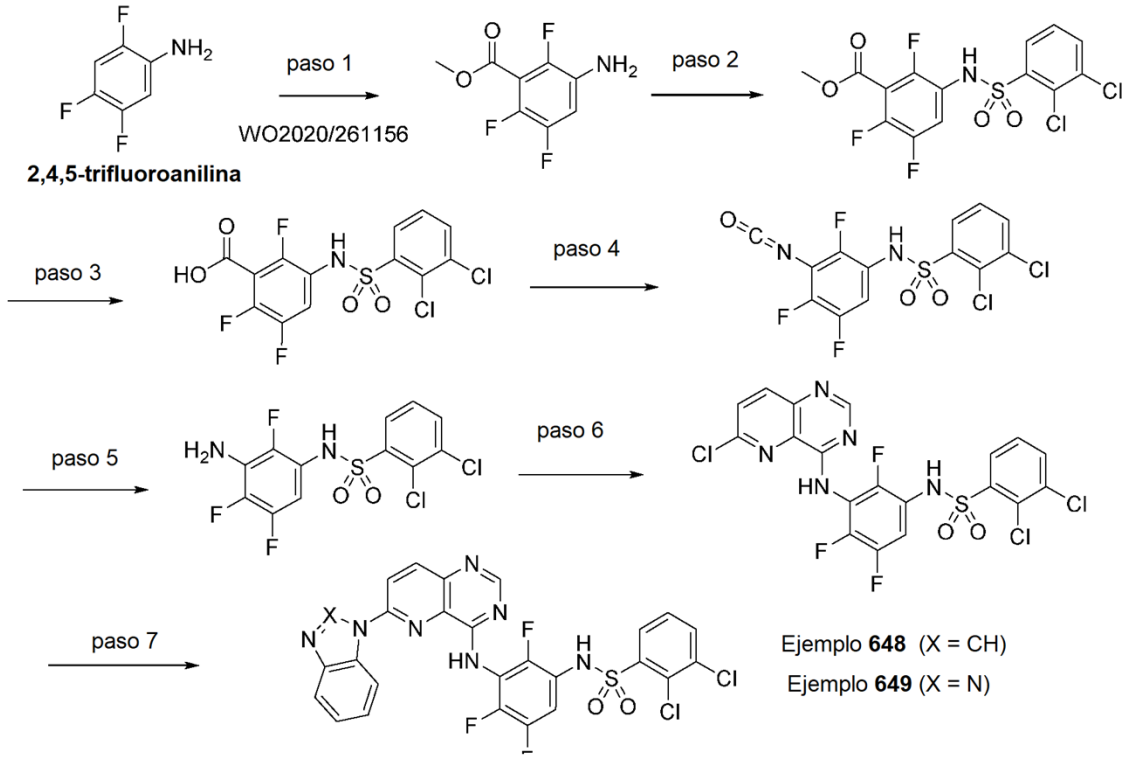
gradiente. Las fracciones apropiadas se combinaron, concentraron luego se secaron bajo presión reducida. Se proporcionó 2-[8-(1H-bencimidazol-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il]etanol (161 mg, 76 % de rendimiento) como una espuma roja. MS *m/z* 273.2 (MH^+).RMN ^1H (DMSO-d6) δ: 12.22 (br. s., 1H), 7.98 (s, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.00 (br. s., 2H), 4.25 (br. s., 1H), 3.44 (dt, J = 5.7, 4.1 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 10.6, 2.3 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.87 - 1.96 (m, 2H), 1.79 - 1.87 (m, 2H).

Paso 6 (Ejemplo **629**, **Tabla 4)**: el derivado de bencimidazol del paso 5 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 634 (Tabla 4):

La N-Boc-piperazina mono-protegida se usó para preparar el fragmento de bencimidazol de conformidad con método **I**. El derivado de bencimidazol después se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**. El grupo protector N-Boc después se eliminó bajo condiciones estándares usando TFA y el producto del Ejemplo **634** aislado por HPLC-prep.

Preparación de los Ejemplos 648 y 649 (Tabla 5):



Paso 1: se realizó carbometoxilación de 2,4,5-trifluoroanilina como se describe en la patente WO2020/261156.

Paso 2: A una solución de 3-amino-2,5,6-trifluorobenzoato de metilo (2.72 g, 13.26 mmol) en DCE/piridina (1:1, 16 mL) se agregó cloruro de 2,3-diclorobencensulfonilo (3.91 g, 15.91 mmol) en forma de porciones TA. La reacción se calentó a 70 °C por 16h. La reacción se monitoreó por LCMS. Cuando la reacción se completó, se apagó con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron

y evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando 0-30% de EtOAc en hexanos. Las fracciones se recolectaron y evaporaron para dar 3-((2,3-diclorofenil)sulfonamido)-2,5,6-trifluorobenzoato de metilo (5.14 g, 91% de rendimiento) como un sólido marrón ligero: m/z = 412.0.

Paso 3: A una solución de 3-((2,3-diclorofenil)sulfonamido)-2,5,6-trifluorobenzoato de metilo del paso 2 (5.14 g, 12.41 mmol) en 30 mL de THF:MeOH (5:1) se agregó 2M KOH (37 mL, 74.5 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante la noche. Cuando la reacción se completó, se evaporó a sequedad y al residuo se agregó agua (30 mL) y éter dietílico (30 mL). La capa acuosa se lavó con éter (20 mL) dos veces. La capa acuosa se acidificó con HCl 1M a pH = 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para dar ácido 3-((2,3-diclorofenil)sulfonamido)-2,5,6-trifluorobenzoico (4.50 g, 91% de rendimiento) como un aceite anaranjado ligero. El compuesto se usó como tal en el siguiente paso: m/z = 398.0.

Paso 4: A una solución de ácido 3-((2,3-diclorofenil)sulfonamido)-2,5,6-trifluorobenzoico del paso 3 (4.50 g, 11.24 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agregó trietilamina (1.71 mL, 12.37 mmol) y azida de difenilfosforilo (2.91 mL, 13.50 mmol) a TA. La reacción se

calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió descendentemente a TA y se agregó agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron en un residuo amarillo oscuro. El material crudo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando 0-50% de EtOAc en hexanos. The las fracciones se recolectaron y evaporaron para dar 2,3-dicloro-N-(2,4,5-trifluoro-3-isocianatofenil)bencensulfonamida (2.29 g, 51% de rendimiento) como un sólido marrón: m/z = 391.0.

Paso 5: A una solución de 2,3-dicloro-N-(2,4,5-trifluoro-3-isocianatofenil)bencensulfonamida del paso 4 (1.35 g, 3.39 mmol) en THF (17 mL) se agregó LiOH 4M acuoso (17 mL). El recipiente de presión se atornilló y se calentó a 100 °C por 1 h en un baño de aceite. Cuando la reacción se completó, se apagó con NH_4Cl sat. se agregó EtOAc y las capas se dejaron separar. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL) dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para dar N-(3-amino-2,4,5-trifluorofenil)-2,3-diclorobencensulfonamida (1.09 g, 86% de rendimiento) como un sólido marrón. El compuesto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.59 (br. s., 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.89

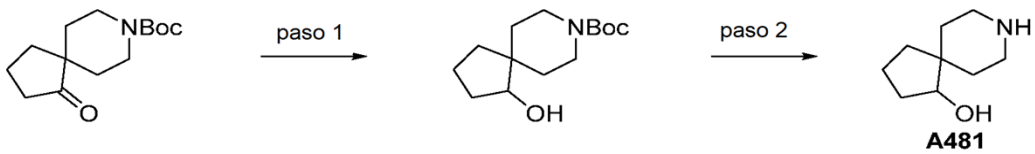
(dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.43 (m, 1H), 5.72 (s, 2H). m/z = 369.0.

Paso 6: A una solución de N-(3-amino-2,4,5-trifluorofenil)-2,3-diclorobencensulfonamida del paso 5 (300 mg, 0.808 mmol) en AcOH glacial (1 mL) se agregó 4,6-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (162 mg, 0.808 mmol) a TA. La reacción se calentó a 50 °C y se monitoreó por LCMS. Cuando la reacción se completó, se evaporó a sequedad para dar 2,3-dicloro-N-(3-((6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil)bencensulfonamida (451 mg, 98% de rendimiento) como una espuma amarilla ligera. El compuesto se usó como tal en la siguiente reacción.

m/z = 536.0

Paso 7 (Ejemplos **648** y **649 Tabla 5):** siguiendo el procedimiento general descrito por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A** usando catálisis de cobre/BINOL, el acoplamiento de la cloropiridina del paso 6 a bencimidazol proporcionó el compuesto del Ejemplo **648** (Tabla **5**). Reemplazando bencimidazol por benzotriazol proporcionó el compuesto del Ejemplo **649** (Tabla **5**)

Preparación del Ejemplo 655 (Tabla 4):



A481

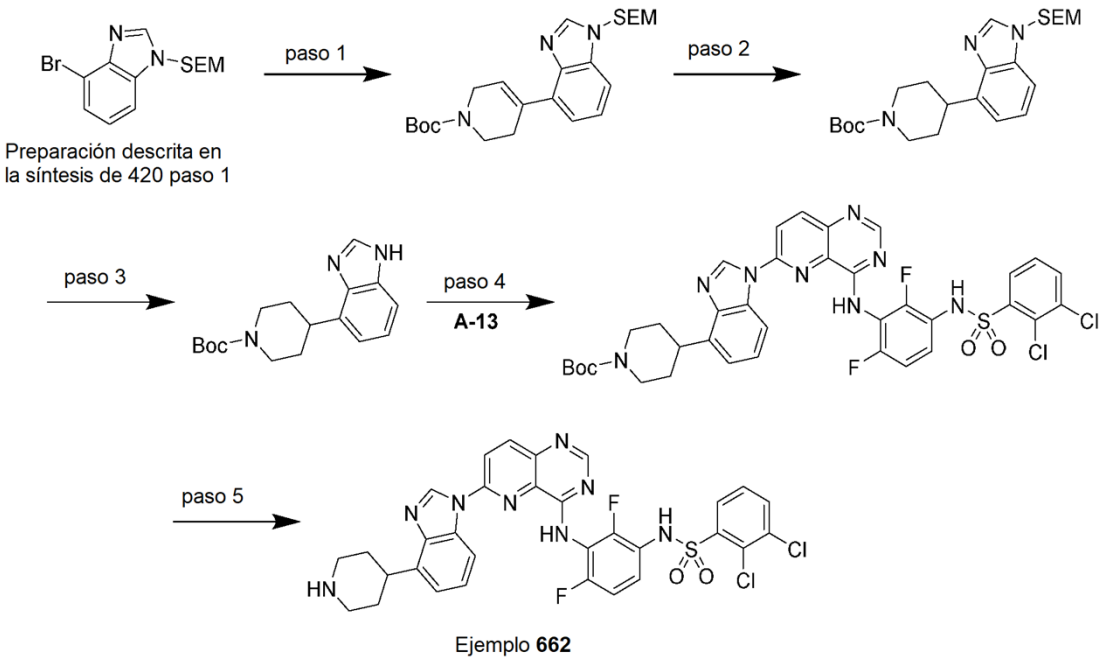
Paso 1 (procedimiento de la patente CN

105503725): Borohidruro de sodio (0.10 g, 2.67 mmol) se agregó a una solución de 4-oxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de terc-butilo (0.34 g, 1.33 mmol) en THF (6.7 mL). La mezcla resultante se calentó a 75 °C y se agitó por 10h. La TLC mostró el consumo del material de partida. Se agregó agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para proporcionar 4-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de terc-butilo (0.27 g, 79% de rendimiento) Lo crudo se usó sin alguna purificación para el paso siguiente.

Paso 2: Ácido trifluoroacético (0.81 mL, 10.6 mmol) se agregó a una solución de 4-hidroxi-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de terc-butilo (0.27 g, 1.06 mmol) en DCM (6.7 mL) La mezcla resultante se agitó a TA por 10h. La mezcla de reacción se concentró (azeotropió con tolueno) y se secó bajo vacío para proporcionar el fragmento **A481** (0.28 g, 99% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS *m/z* 156.2 (MH^+).

El Fragmento **A481** se convirtió al compuesto del Ejemplo **655** (Tabla **4**) siguiendo el Método General **I**.

Preparación del Ejemplo 662 (Tabla 4):



Paso 1: 2-[(4-bromobencimidazol-1-il)metoxi]etil-trimetil-silano preparado en el paso 1 del Ejemplo **420** (101 mg, 0.31 mmol) se pesó en un vial de 4 mL después se agregó 1-boc-4-piperidona (71 mg, 0.36 mmol) seguido por p-toluenosulfoncarbohidrazida (68 mg, 0.355 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (6.4 mg, 0.006 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (12 mg, 0.025 mmol) y *t*-butóxido de litio (62 mg, 0.77 mmol). Finalmente se agregó dioxano (2 mL) y se burbujeó argón a través de la mezcla por 3-4 minutos. El vial se tapó y se calentó a 110 °C. La solución inicialmente de color tostado se volvió una suspensión verde pálida lechosa dentro de 30 minutos. La mezcla de

reacción se dejó agitar a tal temperatura por 24 horas después se agregaron otra porción de 1-boc-piperidinona (35 mg, 0.18 mmol) y p-toluensulfoncarbohidrazida (34 mg, 0.18 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la reacción se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente después se dividió entre EtOAc y una solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando un gradiente de 10% a 50% de EtOAc en hexanos. La concentración y secado bajo presión reducida de las fracciones apropiadas proporcionó 4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (89 mg, 0.21 mmol, 67 % de rendimiento) como una película pálida amarilla. MS *m/z* 430.4 (MH^+).

Paso 2: 4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (89 mg, 0.21 mmol) se cargó en un matraz de 25 mL junto con 5% de paladio sobre carbón vegetal (22 mg, 0.01 mmol). El matraz se lavó a chorro con nitrógeno después se agregó entonces metanol (4 mL). El matraz se colocó bajo presión reducida llenado con

hidrógeno. Esta operación se repitió dos veces más luego la mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de balón de hidrógeno a temperatura ambiente por 6 horas a temperatura ambiente y por 16 horas a 40 °C. Otra porción de 5% de paladio sobre carbón vegetal se agregó (22 mg, 0.01 mmol) y la reacción se dejó agitar a 40 °C por otras 24 horas bajo hidrógeno. El matraz se lavó a chorro con nitrógeno y la mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®, enjuagando con metanol. Lo filtrado luego se concentró a sequedad luego se secó bajo presión reducida. Se proporcionó 4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 100% de rendimiento) el cual se usó como tal. MS *m/z* 432.4 (MH^+).

Paso 3: 4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-4-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (89 mg, 0.21 mmol) se disolvió en 2 mL de THF en un vial de 200 mL y a la solución se agregó una solución de THF 1M de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1.0 mL, 1.03 mmol) a temperatura ambiente. El vial se tapó y la mezcla se calentó a 65 °C por 17 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente luego se diluyó con EtOAc y se lavó una vez con una solución diluida de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo dos veces después las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera

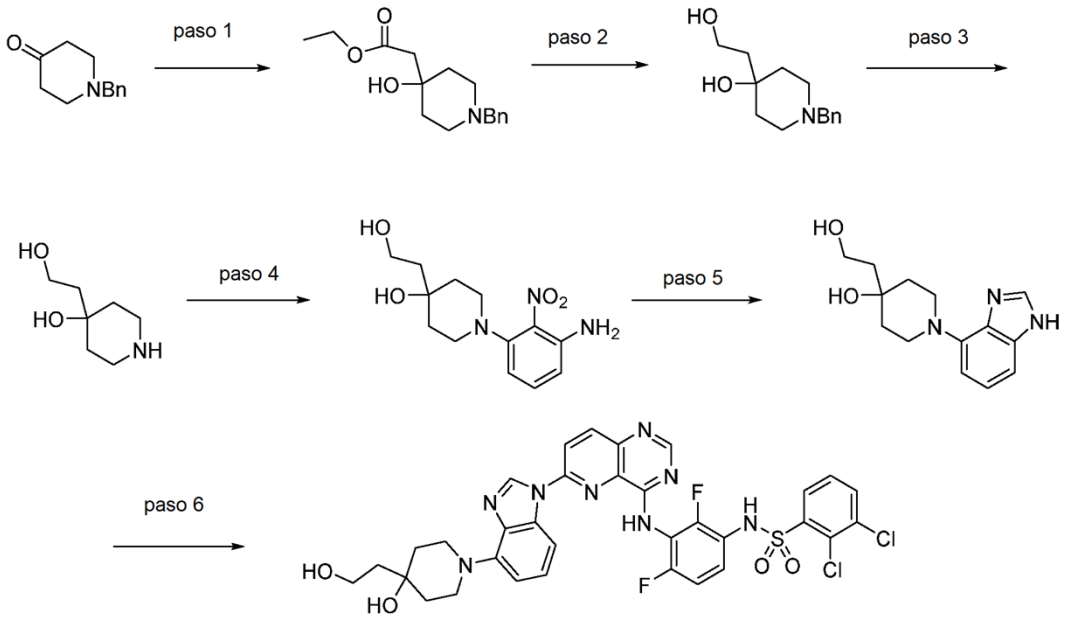
y se secaron sobre $MgSO_4$. El residuo se obtuvo después de la filtración y concentración, se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando un gradiente de 100% de EtOAc a 14% de IPA en EtOAc. Las fracciones apropiadas se combinaron, concentraron y se secaron bajo presión reducida. Se proporcionó 4-(1H-bencimidazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (29 mg, 0.0972 mmol, 47 % de rendimiento). MS *m/z* 302.2 (MH^+).

Paso 4: 4-(1H-bencimidazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (27 mg, 0.09 mmol) se cargó en un vial de 4 mL junto con 2,3-dicloro-N-[3-[(6-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-2,4-difluoro-fenil]bencensulfonamida (40 mg, 0.08 mmol), cobre (0.25 mg, 0.004 mmol), carbonato de cesio (63 mg, 0.194 mmol) y (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol (1.1 mg, 0.004 mmol). Se agregó entonces DMSO (0.6 mL). El vial se tapó y la mezcla se calentó a 100 °C con agitación por 2 horas. La mezcla de reacción después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se transfirió lentamente en un matraz que contiene 3 mL de agua y 0.15 mL de AcOH (desprendimiento de gas). La suspensión resultante se homogeneizó por sonicación, después los sólidos se recolectaron por filtración en un papel filtro en un embudo Buchner. Los sólidos luego se lavaron con un poco de agua y se secaron bajo presión reducida. Se proporcionó 4-[1-[4-[3-[(2,3-

diclorofenil)sulfonilamino]-2,6-difluoro-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]bencimidazol-4-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (61 mg, 100% de rendimiento). MS *m/z* 781.2 (MH^+).

Paso 5: 4-[1-[4-[3-[(2,3-diclorofenil)sulfonilamino]-2,6-difluoro-anilino]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]bencimidazol-4-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (61 mg, 0.08 mmol) se disolvió en 1 mL de DCM. Se agregó entonces TFA (0.50 mL, 6.53 mmol) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó agitar por 4 horas. La mezcla se diluyó con 2 mL de tolueno luego se concentró al residuo bajo presión reducida. El residuo se recuperó en 2 mL de MeCN y se basificó con unas pocas gotas de NH_4OH conc.proporcionando una suspensión marrón. Esta suspensión se concentró una vez más y el residuo se recuperó en 2 mL de DMSO al cual se agregó 0.1 mL de ácido fórmico. La solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa y purificó por HPLC-prep (3 inyecciones, gradiente 30% a 100% de MeOH en agua, 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron para eliminar MeOH. El producto se liofilizó de MeCN/agua. Se proporcionó 2,3-dicloro-N-[2,4-difluoro-3-[[6-[4-(4-piperidil)bencimidazol-1-il]pirido[3,2-d]pirimidin-4-il]amino]fenil]bencensulfonamida (17 mg, 28 % de rendimiento).

Preparación del Ejemplo 671 (Tabla 4):



Ejemplo **671**

Paso 1: Una solución de acetato de etilo (2.4 mL, 24.1 mmol) en THF (30 mL) se agregó por goteo a una solución 2.0M de LDA (13 mL, 26.1 mmol) en THF a -78 °C. La mezcla se agitó a tal temperatura por 30 min. Una solución de 1-bencil-4-piperidona (3.80 g, 20.1 mmol) en THF (25 mL) se agregó por goteo a -78 °C, después la mezcla se calentó a -40 °C y se agitó por 3 h. La mezcla se almacenó en un congelador a -30 °C por 14 horas. Después se apagó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL) a -30 °C, después se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). El extracto orgánico combinado se secó (Na_2SO_4), concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice usando MeOH y DCM (0-30%) para obtener 2-(1-

bencil-4-hidroxi-4-piperidil)acetato de etilo (3.99 g, 72 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS *m/z* 278.2 (MH^+).

Paso 2: 2-(1-bencil-4-hidroxi-4-piperidil)acetato de etilo (3.00 g, 10.8 mmol) se disolvió en THF (45 mL). Se agregó hidruro de aluminio y litio (411 mg, 10.8 mmol) en cuatro porciones a temperatura ambiente después de lo cual la mezcla se agitó por 1 h. La reacción se apagó con agua (10 mL), después se agregó una solución acuosa de NaOH al 10% (15 mL) y se agitó por 30 min. La suspensión espesa luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y lo filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, concentró y se secó bajo presión reducida para proporcionar 1-bencil-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-ol (2.45 g, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS *m/z* 236.2 (MH^+).

Paso 3: 20% de hidróxido de paladio en carbono (0.0385 eq, 200 mg, 0.285 mmol) se pesó en un RBF de 50 mL. El matraz se lavó a chorro con nitrógeno. Una solución de 1-bencil-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-ol (1.74 g, 7.39 mmol) en metanol (20 mL) se canuló al matraz. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 horas bajo una atmósfera de balón de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® la cual se enjuagó con metanol (3 x 20 mL). Lo filtrado combinado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(2-

hidroxietil)piperidin-4-ol (1.27 g, 95 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS *m/z* 146.0 (MH^+).

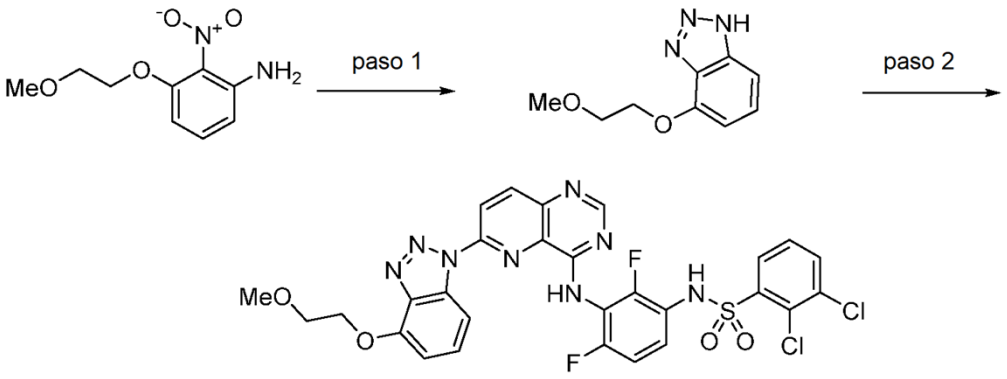
Paso 4: 4-(2-hidroxietil)piperidin-4-ol (384 mg, 2.11 mmol) se agregó a una suspensión de 3-fluoro-2-nitro-anilina (300 mg, 1.92 mmol) y K_2CO_3 (2.00 eq, 533 mg, 3.85 mmol) en acetonitrilo (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C por 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (15 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite® enjuagando con EtOAc. Lo filtrado se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando un gradiente de 60% a 100% de EtOAc en hexanos. Las fracciones apropiadas se combinaron, concentraron y se secaron bajo presión reducida. Se proporcionó 1-(3-amino-2-nitro-fenil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-ol (120 mg, 22% de rendimiento) como una goma roja. MS *m/z* 282.2 (MH^+).

Paso 5: 1-(3-amino-2-nitro-fenil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-ol (120 mg, 0.427 mmol) se cargó en un matraz de 50 mL junto con polvo de fierro (238 mg, 4.27 mmol) y cloruro de amonio (228 mg, 4.27 mmol). Se agregaron entonces IPA (5 mL) y ácido fórmico (0.97 mL, 25.6 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se sumergió en un baño de aceite pre-calentado a 90 °C. Después de 2 horas de agitación, la temperatura del baño de aceite se redujo a 65 °C y la reacción se dejó proceder durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y

luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®, enjuagando con IPA. Lo filtrado se concentró a sequedad y el residuo se recuperó en 5 mL de agua. Se agregó NaOH 1N hasta que se obtuvo un pH básico. La mezcla después se extrajo completamente con EtOAc caliente. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo luego se secó bajo presión reducida. Se proporcionó 1-(1H-bencimidazol-4-il)-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-ol (91 mg, 81 % de rendimiento) como una goma marrón. MS *m/z* 262.2 (MH^+).

Paso 6 (Ejemplo **671**, Tabla **4**): el derivado de bencimidazol del paso 5 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 679 (Tabla 4):



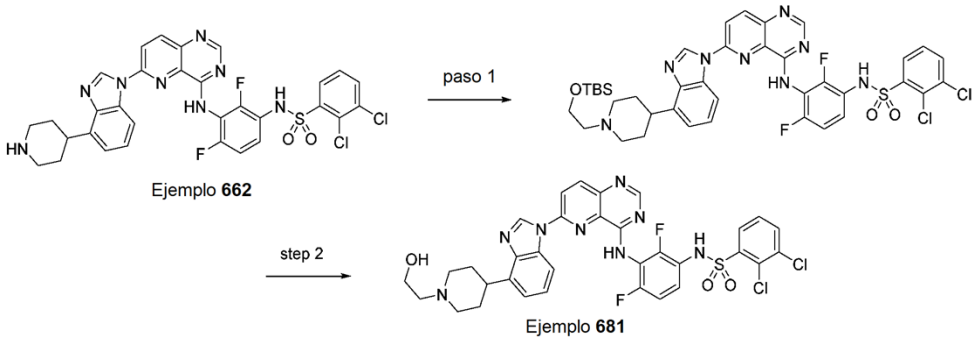
Ejemplo **679**

Paso 1: el producto del paso 1 del Ejemplo **538** se

convirtió al fragmento de benzotriazol **A503** usando el Método **J**.

Paso 2 (Ejemplo **679**, Tabla **4**): el derivado de benzotriazol del paso 1 se acopló al intermediario de cloropiridina **A-13** usando catálisis de cobre/BINOL como se describe por el Ejemplo **1** (paso 4) en el Método General **A**.

Preparación del Ejemplo 681 (Tabla 4):



Paso 1: el compuesto del Ejemplo **662** (17 mg, 0.022 mmol) se suspendió en 2 mL de DCE y 0.5 mL de MeCN. Se agregó trietilamina (0.016 mL, 0.11 mmol) seguido por (terc-butildimetilsililoxi)acetaldehído (8 mg, 0.04 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (9.5 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante el fin de semana. Entonces se concentró descendentemente a un residuo el cual se usó como tal para el paso subsecuente. MS *m/z* 839.4 (MH^+).

Paso 7 (Ejemplo **681**, Tabla **4**): el producto del paso 1 (18 mg, 0.021 mmol) se suspendió en THF (2 mL). Una solución de THF 1M de fluoruro de tetra-N-butilamonio (0.11

mL, 0.107 mmol) se agregó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó por 2 días. Otra porción de la solución de TBAF 4 (0.021 mL, 0.021 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante el fin de semana. La solución amarilla luego se diluyó con agua y EtOAc. Se agregó una solución lechosa de sulfato de calcio (200 mg en 4 mL de agua). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con agua después una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se disolvió en 3 mL de DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y purificó por cromatografía de fase inversa usando un gradiente de 15% a 45% de MeCN en agua (0.1% de ácido fórmico). Las fracciones apropiadas se combinaron y liofilizaron de MeCN/agua para dar el compuesto del Ejemplo **681** (6.8 mg, 0.0083 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Actividad biológica

(a) Ensayos de Actividad de Cinasa para BRAF, CRAF y ARAF

Preparación del compuesto: se suspendieron muestras sólidas de cada sustancia en viales de 3.69 ml (1 dram) en DMSO (Fisher Scientific) a una concentración de solución base de 20 mM. Las soluciones base se mantuvieron a -20 °C y protegidas de la luz. Si la solubilidad del compuesto a 20 mM parece ser un problema, la concentración inicial de la

solución base de DMSO se cambió a 10 mM o 5 mM.

Se usaron reacciones enzimáticas *in vitro* para evaluar la actividad intrínseca de los compuestos contra BRAF, CRAF y ARAF. Para BRAF y CRAF, se incubaron 0.375 nM de cinasas etiquetadas con GST purificadas (cat# B4062-10UG y cat# R1656-10UG respectivamente de Millipore Sigma) con 75 nM de sustrato MEK1 sin cinasa (cat# 40075; BPS Bioscience) en el presencia de 10 µM de ATP ultrapuro (cat# V9102; Promega; parte V915A) con y sin el compuesto de prueba en un amortiguador que contiene HEPES 50 mM, pH 7.5, MgCl2 10 mM, EDTA 1 mM, Brij-35 al 0.01 % y DTT 2 mM. Se realizaron reacciones separadas con el sustrato MEK1 y ATP como control en blanco. ARAF, las reacciones de cinasa fueron rigurosamente iguales con la excepción de que la concentración de cinasa se elevó a 3.75 nM (cat# 1768-0000-1; Biología de reacción).

Para el tratamiento del compuesto, se colocaron 5 µl/pocillo de solución de sustancia de prueba en una placa proxy de 384 pocillos (Perkin Elmer) y se mezclaron con reacciones de cinasa concentradas 2x. La serie de diluciones se seleccionó de modo que nueve concentraciones cubren un intervalo de 100 nM a 0.01 nM. Si es necesario (si el compuesto presenta una potencia intrínseca baja), la concentración inicial de 100 nM se cambia a 1 µM o 0.5 µM y se llevan a cabo diluciones adicionales en consecuencia. La

concentración final de DMSO en el ensayo se estableció en 0.05%

Las reacciones de cinasa BRAF y CRAF se llevaron a cabo durante un total de 2 horas a 30 °C y luego se detuvieron mediante dilución a la mitad en reactivo ADP-Glo (cat# V9102; Promega; parte V912C). Luego, las reacciones se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de agregar un volumen de reactivo de detección de cinasa (cat# V9102; Promega; parte V917A). Luego las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la detección de luminiscencia en un lector de placas Synergy Neo2 (Biotek). El efecto de cada dilución de compuesto sobre la actividad cinasa BRAF y CRAF se expresó como % de inhibición y se calculó de la siguiente manera. Primero, el control interno de inhibición del 100% (promedio de luminiscencia en reacciones de cinasa que comprenden solo el sustrato MEK1 muerto de cinasa) se restó de cada punto de datos. Se estableció el promedio de los controles de DMSO (vehículo) (establecido como 0 % de inhibición) y se usó para calcular el % de inhibición:

$$\% \text{ de inhibición} = 100*(1-((\text{Señal de luminiscencia}_{compuesto})/(\text{Señal de luminiscencia}_{DMSO})))$$

Las reacciones de la cinasa ARAF se llevaron a cabo durante un total de 2 horas a 30 °C y luego se detuvieron mediante la adición de EDTA a una

concentración final de 40 mM. Luego se detectaron las reacciones usando el kit AlphaLISA® *SureFire® Ultra*™ p-MEK 1/2 (Ser218/222) (PerkinElmer). Las reacciones se realizaron con 5 µl de reacción de cinasa de conformidad con las especificaciones del fabricante en placas proxy de 384 pocillos (Perkin Elmer) seguido de incubación durante la noche de las reacciones AlphaLISA® a temperatura ambiente en una cámara humidificada. Una vez completadas las reacciones de detección, las señales se registraron en un lector de placas Synergy Neo2 (Biotek) equipado con filtros AlphaLISA®. El efecto de cada dilución de compuesto sobre la señal de pMEK generada por reacciones ARAF se expresó en % de inhibición y se calculó de la siguiente manera. Se incluyó en cada placa un control interno de inhibición del 100% (promedio de luminiscencia en reacciones de cinasa que comprenden sustrato MEK1 muerto de cinasa) para medir el fondo de pMEK y se restó de cada punto de datos. También se estableció el promedio de los controles de DMSO (vehículo) (establecido como 0 % de inhibición) y se usó para calcular el % de inhibición:

$$\% \text{ de inhibición} = 100*(1-((\text{señal pMEK}_{\text{compuesto}})/(\text{señal pMEK}_{\text{DMSO}})))$$

Los valores de IC_{50} se obtuvieron trazando los valores de inhibición de la cinasa y ajustando las

curvas de dosis-actividad usando una función log (agonista) contra la respuesta - pendiente variable (cuatro parámetros) usando la plataforma GraphPadPrism (V7.0) o Dotmatics Screening Ultra. Los estándares incluidos en el ensayo de cinasa ARAF fueron Belvarafenib (MedChem Express cat# HY-109080; CAS# 1446113-23-0), LXH254 (MedChem Express cat# HY-112089; CAS# 1800398-38-2) y BGB283 (cat# HY-18957; CAS# 1446090-79-4).

Todas las sustancias reportadas en este documento de este modo son inhibidores de cinasa competitivos de ATP BRAF, CRAF y ARAF, como lo demuestra la inhibición directa de la actividad enzimática *in vitro*. Las potencias de inhibición de BRAF y CRAF de los compuestos se listan en la Tabla 3-5, mientras que las potencias de inhibición de la cinasa ARAF de análogos representativos se listan en la Tabla A. Los ejemplos preferidos, tal como se definen en las modalidades, muestran valores de BRAF IC_{50} <10 nM y los ejemplos aún más preferidos tienen valores de BRAF IC_{50} < 1 nM. Los ejemplos preferidos tal como se definen en las modalidades muestran valores CRAF IC_{50} < 50 nM y los ejemplos aún más preferidos tienen valores CRAF IC_{50} < 10 nM.

Tabla A. Resultados de inhibición de cinasa ARAF

Ejemplo	IC_{50} de Cinasa (nM) ARAF
84	**
99	***
101	**
119	**
248	**
251	**
313	**
327	**
342	**
353	**
355	***
363	**
385	**
394	**
399	**
432	**
509	**
524	**
578	**
580	**

582	*
583	**
588	**
608	**
615	**
621	**
679	**
680	***
Belvarafenib	*
BGB283	*
LXH254	*

Para el ensayo de cinasa bioquímica ARAF, * indica una IC_{50} >10 nM, ** indica un intervalo de IC_{50} de 1 a 10 nM y *** indica una IC_{50} <1 nM.

(b) Métodos de cultivo celular general

Todas las líneas de células cancerosas (A375, A101D, A2058, RKO, HT29 SK-MEL 30, IPC298, HepG2, HCT-116, Lovo, SW620, SW480, NCI-H358, NCI-H2122, Calu-6, NCIH2087, NCIH1755, NCIH1666 y Mewo) se obtuvieron de ATCC y cultivron en medio RPMI-1640 (Gibco) suplementado con 5% de suero bovino fetal inactivado por calor (FBS, Wisent) a 37°C bajo 5% de CO_2. Las células se mantuvieron en matraces T175 (Greiner). Se pasaron eliminando el medio de cultivo, lavándolas una vez en 10 ml de solución salina amortiguada

con fosfato (PBS; Wisent) a temperatura ambiente e incubando a 37 °C con 2 ml de tripsina al 0.05 % (Thermo-Fisher). Luego se inactivó la tripsina agregando medio de crecimiento completo y luego las células se volvieron a sembrar en una placa de cultivo T175 a la dilución apropiada. Todas las líneas celulares se analizaron de forma rutinaria para detectar contaminación por micoplasma. El tipo de tejido y el estado mutacional de cada línea celular se pueden encontrar en la Tabla B.

Tabla B. Tipo de tumor y estado mutacional de la trayectoria RAS-ERK de líneas celulares cancerosas (CCL) usadas para pERK y perfiles antiproliferativos de sustancias descritas en esta solicitud.

Línea celular	Tipo de tejido	Estado Mutacional
A375	Piel	BRAF V600E
A101D	Piel	BRAF V600E
A2058	Piel	BRAF V600E
RKO	Colon	BRAF V600E
HT29	Colon	BRAF V600E
NCIH2087	Pulmón	BRAF L597V; KRAS Q61K
NCIH1755	Pulmón	BRAF G469A
NCIH1666	Pulmón	BRAF G466V
SK-MEL30	Piel	NRAS-Q61K
IPC298	Piel	NRAS-Q61L

HepG2	Hígado	NRAS-Q61L
HCT-116	Colon	KRAS G13D
Lovo	Colon	KRAS-G13D
SW620	Colon	KRAS-G12V
SW480	Colon	KRAS G12D
NCI-H358	Pulmón	KRAS-G12C
NCI-H2122	Pulmón	KRAS-G12C
Calu-6	Pulmón	KRAS Q61K
Mewo	Piel	NF1 LOF

(c) Medición de Inhibición de Fosfo-ERK en Líneas Celulares de Cáncer Humano Cultivadas mediante el AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204)

Se condujo análisis de AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204) en células sembradas en 100 µL de medio de crecimiento completo RPMI-1640 en placas transparentes de fondo plano de 96 pocillos (Costar) a una densidad indicada en la Tabla C. Las células se mantuvieron durante la noche a 37 °C en una atmósfera de CO_2 al 5 % antes del tratamiento con series de diluciones de los compuestos durante una hora. La densidad celular en células/cm^2 corresponde al número de células dividido por el área de un pocillo de una placa de 96 pocillos (0.143 cm^2).

Tabla C. Para cada línea celular cancerosa, número de células sembradas por pocillo.

Línea celular	Número de células/pocillo
A375	15,000
NCIH2087	30,000
NCIH1755	30,000
NCIH1666	30,000
SK-MEL30	24,000
IPC298	20,000
HepG2	20,000
HCT-116	22,000
Lovo	20,000
SW620	30,000
SW480	15,000
NCI-H358	20,000
NCI-H2122	24,000
Calu-6	15,000
Mewo	20,000

En una serie de diluciones, se añadieron a las células 100 µl/pocillo de una dilución de la sustancia de ensayo preparada en medio de crecimiento RPMI-1640 completo. La serie de diluciones se seleccionó de modo que diez concentraciones cubren un intervalo de 10 µM a 0.33 nM. Si

es necesario, la concentración inicial de 10 µM se aumenta a 100 µM o se reduce a 1 µM (como en el caso de las células A375 y H1666, que en general son más sensibles a los compuestos) y se lleva a cabo una dilución adicional en consecuencia. La concentración final de DMSO en el ensayo se estableció en 0.5%.

Después del tratamiento, se eliminó el medio y las células se lisaron en 50 µl de amortiguador de lisis AlphaScreen Ultra 1X (Perkin Elmer). Las reacciones AlphaLISA® *SureFire*® *Ultra*™ p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204) (PerkinElmer) se realizaron con 5 µL de lisado celular de conformidad con las especificaciones del fabricante en placas proxy de 384 pocillos (Perkin Elmer) seguido de incubación durante la noche de las reacciones a temperatura ambiente en una cámara humidificada. Una vez completadas las reacciones, las señales se registraron en un lector de placas EnVision (Perkin Elmer) usando la configuración AlphaLISA® incorporada.

El efecto de cada dilución de compuesto sobre la señal de pERK se expresó en % de inhibición y se calculó de la siguiente manera. Se incluyó en cada placa un control interno de inhibición del 100 % (trametinib 1 µM, cat#. HY-10999; MedChem Express; CAS# 871700-17-3) y se usó como medida del fondo de pERK. Primero, se restó el valor obtenido para trametinib de cada punto de datos. Se

estableció el promedio de los controles de DMSO (vehículo) (establecido como 0 % de inhibición) y se usó para calcular el % de inhibición:

$$\% \text{ de inhibición} = 100*(1-((\text{señal pERK}_{\text{compuesto}})/(\text{señal pERK}_{\text{DMSO}})))$$

La capacidad de cada compuesto para inhibir la señal de pERK se expresó como un valor de IC_{50} obtenido trazando los valores de inhibición para cada punto de datos de una serie de diluciones y ajustando las curvas obtenidas usando una función de log(agonista) contra respuesta - pendiente variable (cuatro parámetros) usando GraphPadPrism (V7.0) o la plataforma Dotmatics Screening Ultra.

Cuando está presente, la inducción paradójica de pERK se infiere a partir de los valores de % de inhibición negativos observados en las curvas pERK IC_{50} de un compuesto. Para clasificar un compuesto como inductor paradójico de pERK, el % de inhibición del punto de datos mínimo de la curva de dosis-actividad ($\%Y_{MIN}$) se estableció en menos de -20 %, lo que se considera dentro de la variación esperada del ensayo (por ejemplo, se considera que un compuesto con $\%Y_{MIN}$ = -30% o -50% o -150% produce una inducción paradójica de la trayectoria. Se considera que un compuesto que muestra una curva IC_{50} con un Y_{MIN} = -10% no produce una activación paradójica de la trayectoria). Por lo tanto, se dice que un compuesto inhibe la trayectoria sin inducción paradójica en

una línea celular determinada cuando se cumplen los siguientes criterios:

1. El % de inhibición con la dosis más alta probada (30 µM, 10 µM o 1 µM) excedió el 50 %.

2. El $\%Y_{MIN}$ de las curvas IC_{50} fue mayor que -20%; donde Y_{MIN} corresponde al punto de datos que tiene el valor más bajo en la curva IC_{50} de tal compuesto.

Un experto en la técnica sabe bien que se espera alguna variación de los valores de inhibición en tales experimentos. Los valores Y_{MIN} de ±20% se consideran dentro del error experimental y no son significativos. Por lo tanto, se considera que solo los compuestos con valores negativos superiores a la variación del ensayo (aprox. >20%) inducen una activación paradójica de la cascada de señalización y no están incluidos dentro del alcance de la presente descripción. La Figura 1 proporciona una visualización de las curvas de IC_{50} para un compuesto que induce la activación de la trayectoria paradójica (PLX4720, disponible comercialmente en Selleck Chemicals; CAS# 918505-84-7) y compuestos representativos como se describe en el presente documento que exhiben el perfil libre de inducción inesperado y distinto.

La Figura 1 muestra curvas representativas de dosis-respuesta de inhibición de IC_{50} para compuestos como se describe en el presente documento que no inducen

la inducción paradójica de la señalización pERK (Y_{MIN} >-20%) en células HCT116 con mutación RAS (Ejemplos **99, 113, 128, 139, 140**) y un compuesto (PLX4720) que provoca una fuerte inducción de la trayectoria en la misma línea celular (Y_{MIN} ~-600%).

Significativamente, los presentes compuestos no inducen la activación paradójica de la trayectoria de conformidad con los criterios descritos anteriormente. Se puede ilustrar una ilustración adicional de esta propiedad altamente deseable usando análisis de inmunotransferencia como se describe a continuación y se representa en la Figura 2 para el compuesto libre de inducción (Ejemplo **99)** y el inductor PLX4720.

Para análisis de inmunotransferencia se sembraron 500,000 células HCT-116 en 1 ml de medio de crecimiento RPMI-1640 completo en placas transparentes de fondo plano de 24 pocillos (Costar). Las células se mantuvieron durante la noche a 37 °C en una atmósfera de CO_2 al 5 % antes del tratamiento con series de diluciones de los compuestos durante una hora. Luego, las células se lavaron una vez en PBS y se analizaron en 250 µl de amortiguador de lisis Igepal (Tris-HCl 50 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, Igepal-CA630 al 1 %, EDTA 1 mM, glicerol al 10 %) suplementado con leupeptina, aprotinina, PMSF, cóctel inhibidor de fosfatasa (Sigma)

y Na_3VO_4 a 4 °C durante 15 minutos con balanceo suave. Luego, los extractos celulares se aclararon mediante centrifugación a 20,000 g a 4 °C durante 10 minutos. Los lisados aclarados luego se transfirieron a hielo en tubos nuevos y luego se hirvieron en amortiguador de carga de muestra (Tris-HCl 100 mM, pH 6.8, SDS al 4 %, azul de bromofenol al 0.2 %, glicerol al 20 %, β-mercaptoetanol 200 mM) durante 5 minutos antes de fraccionamiento por SDS-PAGE y transferencia a membranas de nitrocelulosa (PALL). Las membranas se bloquearon durante 1 hora en solución salina amortiguada con Tris Tween-20 al 0.2% (TBST; Tris-HCl 10 mM, pH 8.0, Tween-20 al 0.2%, NaCl 150 mM) que contiene BSA al 2% (Sigma) y luego se incubaron a 4 °C durante la noche con una dilución de los siguientes anticuerpos primarios preparados en TBST: anti-pERK (dilución 1:2000; Sigma-Aldrich; número de catálogo M9692), ERK anti-total (dilución 1:1000; Cell Signaling Technology; número de catálogo 4695), anti-pMEK (dilución 1:1000; Cell Signaling Technology; número de catálogo 9121) y anti-MEK total (dilución 1:1000; Cell Signaling Technology; número de catálogo 9122). Se prepararon HRP anti-ratón y HRP anti-conejo (Jackson Immunoresearch Labs; número de catálogo 115-035-146 y 111-035-144, respectivamente) en

TBST en diluciones 1:5000 y 1:10000, respectivamente. Las inmunotransferencias se revelaron mediante exposición a películas de rayos X después de un minuto de incubación en reactivo ECL.

La Figura 2 muestra los resultados del análisis de inmunotransferencia de células HCT-116 con mutación RAS tratadas con un compuesto representativo (Ejemplo **99**; paneles superiores) que no induce la inducción paradójica de la señalización de pERK o pMEK y, en comparación, un compuesto (PLX4720; paneles inferiores) que induce la trayectoria en la misma línea celular. Las señales totales de MEK y ERK total también se analizaron mediante inmunotransferencia para garantizar una carga igual de muestras de proteínas en todas las condiciones. Las concentraciones de compuestos en micromolar se indican encima de los paneles de inmunotransferencia. El intervalo de concentración usado para el tratamiento fue el mismo para el Ejemplo 99 y PLX4720.

Los compuestos de los Ejemplos **1** a **691** muestran actividad de inhibición de pERK en la línea celular HCT-116 mutada en Ras G13D de colon como se muestra en las Tablas 3-5. Además, también se demostró que algunos ejemplos muestran una inhibición paradójica sin inducción de la señalización de pERK en la línea celular de colon SW480 que alberga el alelo G12D de KRAS (Tablas 3-5). Más

aún, también se analizaron algunos ejemplos de las Tablas 3-5 para determinar la inhibición de pERK en células A375 que comprenden la mutación conductora $BRAF^{V600E}$ y se encontró que también fueron activos (Tabla D-1 y D-2). Todos los compuestos de los Ejemplos **1** - **691** mostraron valores de pERK IC_{50} en la línea celular HCT116 que fueron <30 µM. Los compuestos preferidos tenían valores de IC_{50} de 1-10 µM, los compuestos más preferidos tienen valores de IC_{50} de 0.5-1 µM, mientras que los compuestos aún más preferidos tienen valores de IC_{50} <0.5 µM.

También se probaron compuestos representativos como se definen en el presente documento en células tumorales adicionales para determinar su actividad de inhibición de pERK y mostraron una actividad de inhibición de pERK de buena a muy buena en líneas celulares cancerosas que portan varios alelos NRAS, KRAS y NF1 y representativos de una gran diversidad de tipos de tejidos (es decir, SK-MEL 30, IPC298, HepG2, HCT-116, Lovo, SW620, SW480, NCI-H358, NCI-H2122, Calu-6 y Mewo; véase Tabla D-1 y D-2 y véase la Tabla B para conocer los genotipos). La actividad de inhibición de pERK de los compuestos es más fuerte en líneas celulares cancerosas que tienen varios alelos BRAF (A375, A101D, A2058, RKO, HT29, NCIH2087, NCIH1755 y NCIH1666) (Tabla D-1 y D-2).

Tabla D (D-1 y D-2). Valores de IC_{50} de pERK sin inducción y valores de EC_{50} anti-proliferativos para compuestos seleccionados en un panel de líneas celulares de cáncer con mutaciones RAS (véase la Tabla B para conocer los genotipos) y el mutante A375 de $BRAF^{V600E}$.

D-1.

Ej.	A375	A2058	HT-29	RKO	A101D	SK-MEL30	IPC298	HepG2	HCT116
	pERK	pERK	pERK	pERK	pERK	pERK	pERK	pERK	pERK
	Prolif.	Prolif.	Prolif.	Prolif.	Prolif.	Prolif.	Prolif.	Prolif.	Prolif.
84						+++ (13)	++ (18)	++ (5)	++ (4.8)
84	***	***	***	***	***	***	***	***	***
99						+++ (-1)	++ (-2)	+++ (7)	++ (-0.3)
99	***	***	***	***	***	***	***	***	**
101						+++ (0)	++ (2)	+++ (11)	++ (-11)
101	***	***	***	***	***	***	***	***	**
119						+++ (8)	++ (29)	++ (7)	++ (-8.9)
119	***	***	***	***	***	***	***	***	**
251						++ (9)	++ (7)	++ (7)	++ (-6.3)
251	***	***	***	***	***	***	***	***	***
299						ND	ND	ND	++ (-6.5)
299	***	***	***	***	***	***	***	***	***
385						+++ (3)	++ (17)	++ (-3)	++ (-9)
385	***	***	***	***	***	***	***	***	***
432						+++	++ (11)	+++ (3)	++ (-6)

						(-3)			
432	***	***	***	***	***	***	***	***	***
509						+++ (-9)	+++ (13)	++ (9)	++ (0)
509	***	***	***	***	***	***	***	***	***
524						+++ (-13)	++ (13)	++ (2)	++ (-3)
524	***	***	***	***	***	***	***	***	**
578						+++ (2)	++ (14)	+++ (20)	++ (-4)
578	***	***	***	***	***	***	***	***	***
582						+++ (6)	++ (2)	++ (-7)	++ (-9)
582	***	***	***	***	***	***	***	***	***
588						++ (-7)	++ (7)	++ (10)	++ (-4)
588	***	***	***	***	***	***	***	***	**
608						+++ (11)	++ (9)	++ (7)	++ (-7)
608	***	***	***	***	***	***	***	***	***
615						+++ (5)	++ (8)	++ (4)	++ (5)
615	***	***	***	***	***	***	***	***	***
679						+++ (1)	++ (13)	+++ (26)	++ (0)
679	***	***	***	***	***	***	***	***	***
680						+++ (-8)	++ (-13)	++ (1)	++ (8)
680	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Belv.						+++ (-45)	++ (-63)	++ (-36)	++ (-46)
Belv.	***	ND	***	***	ND	***	***	***	**

Para los resultados del ensayo pERK, + denota un pERK IC_{50} > 0.3 µM, ++ denota un intervalo de pERK IC_{50} de 0.03 a 0.3 µM, +++ denota un pERK IC_{50} < 0.03 µM. Para los resultados del ensayo de proliferación, * denota una EC_{50} de proliferación > 3 µM, ** denota un intervalo de EC_{50} de

proliferación de 0.3-3 µM, *** denota una EC_{50} de proliferación < 0.03 µM. N/A: no disponible. Belv.: Belvarafenib.

D-2.

Ej.	Lovo	NCI-H358	SW620	Calu6	NCI-H2122	SW480	Mewo	NCIH2087	NCIH1755
	pERK Prolíf.	pERK Prolíf.	pERK Prolíf.	pERK Prolíf.	pERK Prolíf.	pERK Prolíf.	pERK Prolíf.	pERK Prolíf.	pERK Prolíf.
84	++ (17)	++ (3)	++ (-6)	++ (6)	++ (9)	++ (21)	++ (-1)	+++ (6)	+++ (30)
84	**	**	**	**	**	**	**	**	***
99	++ (-15)	++ (11)	++ (-11)	++ (-12)	++ (-3)	++ (-7)	++ (-7)	+++ (15)	+++ (-8)
99	***	***	**	**	**	**	***	**	***
101	++ (10)	+++ (23)	++ (4)	++ (-6)	++ (-9)	++ (-3)	++ (-17)	+++ (19)	+++ (-3)
101	***	***	**	**	**	**	***	ND	***
119	++ (0)	++ (-4)	++ (3)	++ (6)	++ (5)	++ (-1)	++ (-6)	+++ (17)	+++ (25)
119	***	**	***	**	**	**	**	**	**
251	++ (15)	++ (-15)	++ (-12)	++ (3)	++ (3)	++ (14)	++ (3)	++ (2)	+++ (-2)
251	**	***	**	**	*	**	**	**	**
299	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
299	***	***	***	***	**	***	**	***	**
385	++ (8)	++ (-11)	++ (-18)	++ (-7)	++ (20)	++ (-3)	++ (-14)	+++ (-1)	+++ (2)
385	***	***	***	***	**	**	***	**	***
432	++ (3)	++ (3)	++ (-12)	+++ (10)	++ (11)	++ (6)	++ (8)	+++ (12)	+++ (0)
432	***	***	**	***	**	**	***	**	**

509	++ (-11)	++ (-9)	++ (-12)	++ (4)	++ (-3)	++ (4)	++ (-13)	+++ (14)	+++ (2)
509	***	***	**	**	**	**	***	**	**
524	++ (-5)	++ (-13)	++ (-4)	++ (-13)	++ (13)	++ (0)	++ (-5)	+++ (3)	++ (-13)
524	***	***	**	**	**	**	***	***	**
578	++ (-5)	++ (25)	++ (3)	++ (-18)	++ (30)	++ (5)	++ (3)	+++ (11)	+++ (5)
578	***	***	**	**	**	**	***	***	***
582	+++ (25)	++ (0)	++ (-13)	++ (1)	++ (21)	++ (6)	++ (-4)	+++ (-8)	+++ (-7)
582	***	***	***	**	**	**	***	***	**
588	++ (11)	++ (-15)	+ (-13)	++ (4)	++ (-4)	++ (3)	++ (-1)	+++ (5)	+++ (-16)
588	***	***	**	**	**	**	***	**	**
608	+++ (25)	++ (1)	++ (-4)	++ (-5)	++ (10)	++ (7)	++ (-12)	+++ (5)	+++ (1)
608	***	***	***	***	**	**	***	***	**
615	+++ (25)	++ (4)	++ (6)	+++ (-7)	++ (24)	++ (2)	++ (15)	+++ (-10)	+++ (7)
615	***	***	***	**	**	*	**	**	***
679	++ (-12)	++ (8)	++ (29)	++ (-11)	++ (2)	++ (-6)	++ (-11)	+++ (-2)	+++ (-7)
679	***	***	*	**	**	**	***	ND	***
680	++ (-17)	++ (8)	++ (-5)	++ (6)	+ (-18)	++ (2)	++ (-8)	+++ (-5)	+++ (4)
680	***	***	**	***	**	**	***	***	**
Belv.	+++ (-12)	++ (-122)	++ (-151)	++ (-39)	++ (-9)	++ (-100)	++ (-116)	+++ (6)	++ (-79)
Belv.	***	**	**	***	**	**	**	***	*

Para los resultados del ensayo pERK, + denota un pERK IC_{50} > 0.3 µM, ++ denota un intervalo de pERK IC_{50} de

0.03 a 0.3 µM, +++ denota un pERK IC_{50} < 0.03 µM. Para los resultados del ensayo de proliferación, * denota una EC_{50} de proliferación > 3 µM, ** denota un intervalo de EC_{50} de proliferación de 0.3-3 µM, *** denota una EC_{50} de proliferación < 0.03 µM. N/A: no disponible. Belv.: Belvarafenib.

Para las líneas celulares cancerosas con mutaciones RAS, los valores $\%Y_{min}$ para las curvas pERK IC_{50} estuvieron todos por encima del -20 % y se consideró que mostraban una inducción mínima o nula y, por lo tanto, los compuestos no causan una activación paradójica detectable de la trayectoria en este panel de líneas de células cancerosas. Por el contrario, los resultados comparativos para la molécula Belvarafenib (obtenida de MedChem Express cat# HY-109080; CAS# 1446113-23-0) muestran una inducción de leve a fuerte de la trayectoria en las mismas líneas celulares (Y_{MIN} < -30% en 10 de las 13 líneas celulares mutantes RAS analizadas).

(d) Medición de la Inhibición de la Proliferación de Líneas Celulares de Cáncer Humano (CCL) Cultivadas usando el reactivo CellTiter-Glo®

Se condujo el análisis de viabilidad de CellTiter-Glo® en células sembradas en 100 µL de medio de crecimiento completo RPMI-1640 en placas opacas blancas de fondo plano de 96 pocillos (Greiner o Croning) a una densidad indicada

en la Tabla E (para cada CCL, número de células sembradas por pocillo de una placa de 96 pocillos para realizar el ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo®). La densidad celular en células/cm^2 correspondería al número de células dividido por el área de un pocillo de una placa de 96 pocillos (0.32 cm^2). Las células se mantuvieron durante la noche a 37 °C en una atmósfera de CO_2 al 5 % antes del tratamiento con series de diluciones de los compuestos durante 3 días.

Tabla E. Número de células sembradas por pocillo de una placa de 96 pocillos para realizar el ensayo de viabilidad celular de CellTiter-Glo®

Línea celular	**Número de células/pocillo**
A375	2000
A101D	2000
A2058	2000
RKO	2000
HT29	2000
NCIH2087	3600
NCIH1755	3600
NCIH1666	3600
SK-MEL30	2400
IPC298	2000
HepG2	7200
HCT-116	1500
Lovo	4800
SW620	3600

SW480	4800
NCI-H358	2400
NCI-H2122	4800
Calu-6	2400
Mewo	2400

En una serie de diluciones, se añadieron 100 µl/pocillo de dilución de sustancia de prueba preparada en medio de crecimiento RPMI-1640 completo a las células sembradas inicialmente en 100 µl de medio de crecimiento. La serie de diluciones se seleccionó de modo que diez concentraciones cubren un intervalo de 10 µM a 0.33 nM. Si es necesario (como en el caso de las células A375, que fueron más sensibles a los compuestos), la concentración inicial de 10 µM se reduce a 1 µM y se lleva a cabo una dilución adicional en consecuencia. La concentración final de DMSO en el ensayo se estableció en 0.5%.

Después de 3 días de incubación, los medios de crecimiento se eliminaron mediante aspiración y se agregaron a cada pocillo 60 µL de reactivo CellTiter-Glo® diluido (10 µL de reactivo CellTiter-Glo® + 50 µL de PBS). Se permitió que las células se lisaran y se equilibraran en el reactivo CellTiter-Glo® mediante una incubación de 5 minutos en un agitador de placas seguido de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se adquirieron señales de luminiscencia en un lector de placas Synergy Neo2 (Biotek).

El efecto de cada dilución de compuesto sobre la proliferación de líneas celulares cancerosas se expresó en % de inhibición y se calculó de la siguiente manera. Se incluyó en cada placa un control interno de inhibición del 100 % (1 µM de trametinib; cat>#. HY-10999; MedChem Express; CAS# 871700-17-3) y se usó como medida del fondo de señal de CellTiter-Glo®. El valor obtenido para trametinib se restó de cada punto de datos. Se estableció el promedio de los controles de DMSO (vehículo) (establecido como 0 % de inhibición) y se usó para calcular el % de inhibición:

% de inhibición = 100*(1-((señal CellTiter-Glo®$_{compuesto}$)/ (señal CellTiter-Glo®$_{DMSO}$)))

La capacidad de cada compuesto para inhibir la proliferación se expresó como un valor de EC_{50} obtenido trazando los valores de efecto para cada punto de datos de una serie de diluciones y ajustando las curvas obtenidas usando una función log(agonista) versus respuesta - pendiente variable (cuatro parámetros) usando la plataforma GraphPadPrism (V7.0) o Dotmatics Screening Ultra.

Como se muestra en las Tablas D-1 y D-2, las sustancias activas muestran actividad antiproliferativa en varias líneas celulares cancerosas mutantes NRAS, KRAS y NF1 que son representativas de una gran diversidad de tipos de tejidos (es decir, SK-MEL 30, IPC298, HepG2, HCT-116, Lovo, SW620, SW480, NCI-H358, NCI-H2122, Calu-6 y

Mewo; Tabla D-1 y D-2 y véase la Tabla B para los genotipos). La actividad antiproliferativa típicamente es incluso más fuerte en las líneas celulares que portan mutaciones conductoras BRAF (A375, A101D, A2058, RKO, HT29, NCIH2087, NCIH1755 y NCIH1666) (Tabla D-1 y D-2). Es de destacar que los valores de IC_{50} de reducción de pERK y los valores de EC_{50} de la actividad anti-proliferativa de las sustancias en líneas celulares mutadas en KRAS y BRAF se correlacionan razonablemente bien entre sí (Tabla D-1 y D-2). Por tanto, los presentes compuestos son eficaces contra varios tipos de tumores y pueden usarse en éstas y otras indicaciones. Esto demuestra la utilidad de los compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento de diferentes tipos de tumores.

(e) Establecimiento de tumores de xenoinjerto

Se adquirieron ratones hembra NU (NCr) -Foxn1nu, de 6 a 8 semanas de edad, con un peso aproximado de 18 a 22 g, de Charles River Laboratories. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con las regulaciones del Consejo Canadiense de Cuidado de Animales y la Universidad de Montreal. Los animales fueron alimentados con una dieta estándar para roedores y se les suministró agua a albedrío. Se cultivaron células tumorales A375, HCT-116, A101D, A2058, RKO, HT29 SK-MEL 30, Calu-6, HepG2, Lovo, NCI-H2122, NCIH1666 y NCIH1755 en

RPMI-1640 10% FBS a 37 °C a 5 % de CO_2. Después de la tripsinización, las células se lavaron una vez en PBS y, después de la centrifugación final, se resuspendieron, se contaron y se ajustaron en volumen hasta una concentración final de 10 x 10^6 células/mL (A375 y HCT116) o 30 x 10^6 células/mL (A101D, A2058, RKO, HT29 SK-MEL 30, Calu-6, HepG2, Lovo, NCI-H2122, NCIH1666 y NCIH1755). Luego, la suspensión celular se mezcló en una proporción de 50:50 con matrigel (Corning), lo que llevó el conteo de células a 5 x 10^6 células/mL (A375 y HCT116) o 15 x 10^6 células/mL (A101D, A2058, RKO, HT29 SK-MEL 30, Calu-6, HepG2, Lovo, NCI-H2122, NCIH1666 y NCIH1755).

Se inocularon ratones NU(NCr)-Foxn1nu por vía subcutánea en el flanco derecho con 1 × 10^6 células tumorales (HCT-116 o A375) o 3 × 10^6 (A101D, A2058, RKO, HT29 SK-MEL 30, Calu-6, HepG2, Lovo, NCI-H2122, NCIH1666 y NCIH1755) en 0.2 ml de la mezcla 50:50 PBS:Matrigel para el desarrollo de tumores. Las mediciones de los tumores se tomaron con un microcalibrador electrónico tres veces por semana. Además, se registraron los pesos corporales en estos momentos. Se calculó el volumen del tumor, tomando la longitud como el diámetro más largo a través del tumor y el ancho como el diámetro perpendicular correspondiente usando la siguiente fórmula: ((largo × ancho × espesor) / 2).

*(f) Evaluación farmacodinámica del efecto del Ejemplo **99** sobre la cascada ERK.*

Para los experimentos de PK-PD, el tratamiento se realizó cuando el tamaño medio del tumor alcanzó aproximadamente 200 mm3, con al menos 2 ratones para cada punto temporal aleatorizados para equilibrar el tamaño medio del tumor para cada grupo. En un experimento, a los ratones se les administró por vía oral una suspensión de la sal sódica del Ejemplo **99** a la concentración indicada preparada en una formulación que consiste en 1% de NMP, 0.3% de Tween-80, pH 9.1. Ejemplo **99**: Se resuspendió directamente polvo de Na+ en la formulación en blanco completa. El volumen de dosificación fue de 10 mL/kg, lo que produjo las dosis indicadas. Los tumores se extrajeron en los momentos indicados y se sometieron a análisis bioquímico mediante AlphaScreen™ (véase a continuación).

Los extractos de tejido se obtuvieron de la siguiente manera. Los fragmentos de tumor se cortaron en un volumen apropiado proporcional al tamaño del tumor. El amortiguador de lisis Igepal consiste de (Tris-HCl 50 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, Igepal-CA630 al 1 %, EDTA 1 mM, glicerol al 10 %) suplementado con leupeptina, aprotinina, PMSF, cóctel inhibidor de fosfatasa 2X (Sigma) y Na_3VO_4 2X. Los tejidos tumorales se rompieron mecánicamente con un homogeneizador Ultra-Turrax con un único pulso de 15

segundos y luego se dejaron lisar durante 15 minutos en hielo.

Los extractos de tejido se aclararon mediante centrifugación a 20,000 g a 4 °C durante 10 minutos. A continuación, los lisados aclarados se transfirieron a tubos nuevos sobre hielo. Luego se llevó a cabo la cuantificación de proteínas de los extractos tumorales usando reactivo de Bradford y las muestras se diluyeron a 1 µg/µL en amortiguador de lisis Igepal completo. Luego, las muestras se diluyeron adicionalmente 1/5 en 1.25x en amortiguador de lisis AlphaLisa SureFire Ultra compatible con Alphascreen™ (Perkin Elmer) para obtener una concentración final de 0.2 µg/µL. Para fines de normalización, los extractos tumorales se analizaron en paralelo para detectar señales de pERK y ERK total usando respectivamente los kits de AlphaLISA® *SureFire® Ultra™* p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204) y AlphaLISA® *SureFire® Ultra™* t.ERK 1/2 (PerkinElmer). Las reacciones AlphaLISA se realizaron con 5 µl de lisado tumoral diluido de conformidad con las especificaciones del fabricante en placas proxy de 384 pocillos (Perkin Elmer) seguido de una incubación durante la noche de las reacciones a temperatura ambiente en una cámara humidificada. Una vez completadas las reacciones, las señales se registraron en un lector de placas EnVision (Perkin Elmer) usando la configuración AlphaLISA® incorporada.

El efecto de cada compuesto sobre la señal de pERK del tumor se expresó como "% de inhibición de pERK" y se calculó de la siguiente manera. Se incluyó un control en blanco interno en cada placa y se usó como medida del fondo de pERK; consiste de amortiguador solo con perlas AlphaLISA. Primero, el valor obtenido para el blanco se restó de cada punto de datos pERK o tERK. A continuación, los conteos de pERK AlphaLISA sustraídos en blanco de cada tumor se dividieron por los conteos totales de ERK AlphaLISA sustraídos en blanco, lo que produjo una relación pERK/tERK. El promedio de tumores tratados con vehículo se estableció en 0 % de inhibición y se usó para calcular el % de inhibición:

% de inhibición = 100*(1-((relación de pERK/$tERK_{compuesto}$)/ (relación de pERK/$tERK_{vehículo}$)))

Los resultados de los experimentos de PD con tumores de xenoinjerto A375, A101D, A2058, RKO, HT29 SK-MEL 30, Calu-6, HepG2, Lovo, NCI-H2122, NCIH1666 y NCIH1755 se presentan en las Figuras 3A-3B.

(g) Experimentos de inhibición del crecimiento tumoral (TGI).

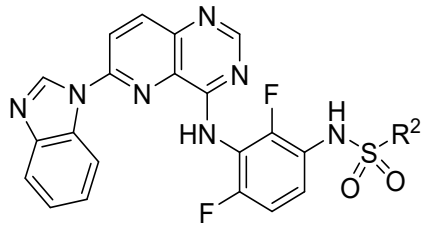
Para los experimentos de inhibición del crecimiento tumoral (TGI), el tratamiento se realizó cuando el tamaño medio del tumor alcanzó aproximadamente 200 mm^3, con al menos 7 ratones para cada punto temporal aleatorizados para

equilibrar el tamaño medio del tumor para cada grupo de tratamiento. A los ratones se les administró por vía oral (QD o BID) una suspensión de la sal sódica del Ejemplo **99** en una formulación que consiste de 1% de NMP, 0.3% de Tween-80, pH 9.1. Ejemplo **99**: Se resuspendió directamente polvo de Na+ en la formulación en blanco completa. El volumen de dosificación fue de 10 mL/kg, lo que produjo las dosis indicadas (las dosis están en mg por kg o mpk). Los tumores se midieron con un microcalibrador electrónico tres veces por semana. Además, se registraron los pesos corporales en estos momentos. El volumen del tumor se calculó como se describe anteriormente. Los resultados de los experimentos de TGI con tumores de xenoinjerto A375 y HCT-116 se presentan en las Figuras 4A y 4B respectivamente. Es de destacar que se registraron los pesos corporales durante todo el periodo de administración, lo que demuestra que el tratamiento repetido con el Ejemplo **99** no produjo ningún cambio en el peso corporal en comparación con los animales tratados con vehículo (no mostrado).

(h) Resultados

Las siguientes Tablas 3 a 5 resumen estructuras de compuestos ejemplares, métodos de síntesis y resultados biológicos. Cada una de estas tablas va seguida de su respectiva tabla que resume la caracterización química de los compuestos.

TABLA 3



Ejemplo	R^2	Método de Síntesis	IC_{50} de HCT116 pERK en µM (Y_{min}%)	IC_{50} de SW480 pERK en µM (Y_{min}%)	IC_{50} de Cinasa (nM) BRAF	IC_{50} de Cinasa (nM) CRAF
1	**B1**	A	++ (8)	++ (4)	**	§§
2	**B2**	A	+++ (5.6)	++ (5)	**	§§
3	**B3**	A, B	+++ (2.3)	+++ (15)	***	§§
4	**B4**	B	+++ (11)	++ (-2)	*	§§
5	**B5**	B	++ (2.7)	++ (-7)		
6	**B6**	B	++++ (4)	+++ (-4)	***	§§§
7	**B7**	B	+++ (6.4)	++ (-3.8)	**	§§
8	**B8**	A, B	+++ (-2.5)	+++ (4.8)	**	§§§
9	**B9**	B	++ (-0.75)	++ (-1.2)	**	§§§
10	**B10**	B	+ (1)	++ (12)	*	§
11	**B11**	A	++ (-1)	++ (7)		
12	**B12**	B	++ (1)	++ (16)	*	§
13	**B13**	B	++ (-1)	++ (4)	***	§§§
14	**B14**	B	++ (2)	++ (12)		
15	**B15**	B	++ (-4)	++ (4)	**	§§
16	**B16**	B	++ (2)	++ (5)		
17	**B17**	B	++ (-5.5)	+ (-5.6)		
18	**B18**	B	++ (-6)	++ (3)		
19	**B19**	B	+++ (2.6)	+++ (3.3)	**	§§§
20	**B20**	B	++++ (4)	++++ (5.3)	***	§§§
21	**B21**	B	++++ (1.9)	++++ (0.6)	***	§§§
22	**B22**	B	++++ (9.9)	+++ (9.4)	**	§§
23	**B23**	B	+++ (6.9)	+++ (14)	**	§§

24	**B24**	B	+++ (10)	++++ (4.4)	**	§§§
25	**B25**	B	++ (-10)	++ (-2)	**	§§
26	**B26**	B	++ (-9)	++ (-4)	**	§§
27	**B27**	B	++ (-9)	++ (1)	**	§§
28	**B28**	B	+++ (-2.1)	++ (-8.5)	*	§
29	**B29**	B	++ (-2.0)		**	§§
30	**B30**	A	++++ (-8.6)	++++ (-10)	***	§§§
31	**B31**	A	+++ (6)	+++ (4.3)	**	§§
312	**B32**	A	++++ (-5)		**	§§§
313	**B33**	A	++++ (3)		**	§§§
314	**B39**	A	++++ (-12)		***	§§§
315	**B51**	A	++++ (-12)		**	§§§
316	**B52**	A	+++ (-5)		***	§§§
317	**B53**	A	++++ (-3)		***	§§§
318	**B43**	A	++++ (-8)		**	§§§
319	**B44**	A	++++ (-3)		***	§§§
320	**B54**	Véase texto	++ (-5)		**	§
321	**B45**	A	+++ (-9)		**	§§§
322	**B46**	A	++++ (-10)		**	§§
323	**B47**	A	++ (0.4)		**	§
324	**B55**					
653	**B56**	B	++ (-13)		*	§

Para ensayos pERK, + denota un intervalo de IC_{50} de 10-30 µM, ++ denota un intervalo de IC_{50} de 1-10 µM, +++ denota un intervalo IC_{50} de 0.5-1 µM y ++++ denota una IC_{50} <0.5 µM. El valor % Y_{min} indica el valor más bajo de cada curva IC_{50}. Se considera que los compuestos que exhiben curvas IC_{50} con valores Y_{min} superiores a -20 % muestran una

inducción mínima o nula y no causan una activación paradójica detectable de la trayectoria. Para el ensayo de cinasa bioquímica BRAF, * indica una IC_{50} > 10 nM, ** indica un intervalo de IC_{50} de 1-10 nM y *** indica una IC_{50} < 1 nM. Para el ensayo de cinasa bioquímica CRAF, § denota una IC_{50} > 50 nM, §§ denota un intervalo de IC_{50} de 10-50 nM y §§§ denota una IC_{50} < 10 nM.

Caracterización de compuestos en la Tabla 3

Ejemplo	HRMS *m/z* (MH^+)	RMN ^1H (400 MHz)
1	560.1	sal de TFA: RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.16 (s, 1H), 9.98 (br. s., 1H), 9.44 (br. s., 1H), 8.44 - 8.65 (m, 3H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.74 (m, J = 9.0 Hz, 2H), 7.36 - 7.52 (m, 2H), 7.17 - 7.32 (m, 2H), 7.03 - 7.15 (m, J = 9.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)
2	578.1	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.41 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.44 - 8.62 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.52 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.06 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)
3	574.1	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.42 - 8.59 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.52 (m, 2H), 7.20 - 7.32 (m, 1H), 7.15 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.98 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)

4	598.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.64 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.43 - 8.56 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.85 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 2H), 7.18 - 7.36 (m, 2H)
5	578.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.43 - 8.62 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.52 (m, 3H), 7.24 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)
6	594.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.36 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.43 - 8.58 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.87 (m, 2H), 7.35 - 7.50 (m, 2H), 7.15 - 7.34 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)
7	558.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.26 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.42 - 8.58 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.86 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.51 (m, 2H), 7.11 - 7.33 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)
8	564.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.46 - 8.54 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 2H), 7.38 - 7.53 (m, 3H), 7.19 - 7.31 (m, 2H)
9	544.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.34 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.42 - 8.59 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.88 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.58 (m, 5H), 7.13 - 7.31 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)

10	558.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.25 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.43 - 8.57 (m, 3H), 8.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.88 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 - 7.52 (m, 4H), 7.13 - 7.34 (m, 2H), 2.65 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
11	555.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.79 (br. s., 1H), 9.86 (s, 1H), 9.37 (br. s., 1H), 8.43 - 8.56 (m, 3H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 1H), 7.78 - 7.94 (m, 3H), 7.22 - 7.51 (m, 4H)
12	590.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.14 (s, 1H), 10.01 (br. s., 1H), 9.42 (s, 1H), 8.46 - 8.61 (m, 3H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.52 (m, 2H), 7.19 - 7.36 (m, 4H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)
13	598.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.43 - 8.59 (m, 3H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 1H), 7.97 - 8.03 (m, 1H), 7.79 - 7.93 (m, 3H), 7.37 - 7.51 (m, 2H), 7.18 - 7.37 (m, 2H)
14	550.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.40 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.43 - 8.58 (m, 3H), 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 2H), 7.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)
15	574.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.19 (br. s., 1H), 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.44 - 8.57 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.52 (m, 2H), 7.18 - 7.33 (m, 4H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H)

16	564.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.50 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.44 - 8.55 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.86 (m, 1H), 7.73 - 7.80 (m, 2H), 7.68 - 7.72 (m, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 1H), 7.36 - 7.49 (m, 2H), 7.18 - 7.33 (m, 2H)
17	544.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.28 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.45 - 8.57 (m, 3H), 8.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 7.36 - 7.49 (m, 4H), 7.17 - 7.31 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)
18	544.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.42 - 8.57 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 - 7.51 (m, 4H), 7.12 - 7.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)
19	570.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.76 (br. s., 1H), 9.90 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.43 - 8.59 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.52 (m, 2H), 7.18 - 7.36 (m, 3H)
20	598.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.43 - 8.56 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 2H), 7.18 - 7.36 (m, 2H)
21	578.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.57 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.42 - 8.59 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.89 (m, 3H), 7.36 - 7.53 (m, 3H), 7.13 - 7.36 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)

22	608.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1H), 9.86 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.43 - 8.57 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 7.36 - 7.49 (m, 2H), 7.17 - 7.33 (m, 2H)
23	582.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.43 - 8.57 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.51 (m, 3H), 7.16 - 7.35 (m, 2H)
24	582.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.81 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.44 - 8.57 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.86 (m, 1H), 7.66 (dt, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.55 (m, 5H), 7.27 (t, J = 9.4 Hz, 1H)
25	598.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.74 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.42 - 8.58 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 2H), 7.37 - 7.49 (m, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 2H)
26	558.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.29 (br. s., 1H), 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.44 - 8.56 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.86 (m, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 2H), 7.15 - 7.37 (m, 4H), 2.53 - 2.58 (m, 3H), 2.28 (s, 3H)
27	578.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.39 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.43 - 8.57 (m, 3H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.52 (m, 4H), 7.18 - 7.36 (m, 3H), 2.52 - 2.55 (m, 3H)

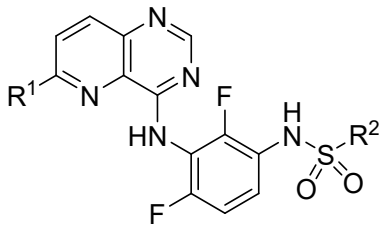
28	558.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.35 (s, 1H), 9.89 (br. s., 1H), 9.37 (s, 1H), 8.43 - 8.59 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.51 (m, 3H), 7.15 - 7.31 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)
29	578.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.45 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.43 - 8.61 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.88 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 - 7.49 (m, 2H), 7.10 - 7.34 (m, 3H), 2.34 (s, 3H)
30	562.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1H), 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.53 (m, 4H), 7.30 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)
31	553.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.55 (m, 3H), 7.28 (td, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 3.93 - 4.02 (m, 1H), 3.23 - 3.33 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.86 - 2.02 (m, 2H)
312	608.2	RMN ^{1}H (400 MHz, ácido acético) δ: 9.26 (br. s., 1H), 8.77 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.81 - 8.05(m, 2H), 7.56 (dt, J = 5.48, 8.80 Hz, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 2H), 7.09 (t, J = 9.19 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)

313	592.3	RMN ^{1}H (400 MHz, ácido acético) δ: 9.26 (br. s., 1H), 8.77 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.94 (br. s.,1H), 7.72 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 1H), 7.50 (d, J = 5.48 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 9.19 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.41 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.55(d, J = 2.35 Hz, 3H)
314	595.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.81 (br. s., 1 H), 9.62 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.41 - 8.52 (m, 2 H), 7.94 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=7.4 Hz, 2 H), 7.45 - 7.54 (m, 2 H), 7.04 - 7.20 (m, 3 H), 6.59 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 5.53 (br. s., 2 H)
315	584.2	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9.19 (br. s., 1 H), 8.53 (br. s., 1 H), 8.38 - 8.47 (m, 2 H), 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.76 - 7.90 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.38 - 7.58 (m, 3 H), 7.20 - 7.31 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H)
316	582.3 (M-H)	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.64 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.44 - 8.43 (m, 1H), 8.43 -8.36 (m, 2H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7 7.27 (m, 2H), 7.16(dd, J = 14.3, 8.3 Hz, 1H), 7.02 (br m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 3H)
317	606.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (br. s., 1 H) 9.88 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.42 - 8.59 (m, 3 H), 8.34 - 8.39 (m, 1 H), 8.19 (s, 1 H) 7.81 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.36 - 7.52 (m, 2 H), 7.20 - 7.36 (m, 2 H)

318	632.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (br. s., 1 H), 9.79 - 9.92 (m, 1 H), 9.35 (br. s., 1 H), 8.43 - 8.58 (m, 2 H), 8.32 - 8.39 (m, 1 H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.75 - 7.90 (m, 1 H), 7.50 - 7.64 (m, 1 H), 7.16 - 7.48 (m, 3 H)
319	616.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.85 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H) 8.48 (m, J=9.0, 9.0, 9.0 Hz, 3 H) 8.35 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.88 - 7.98 (m, 2 H) 7.81 (d, J=7.4 Hz, 2 H) 7.35 - 7.48 (m, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 1 H)
320	564.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.25 (br. s., 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 8.50 - 8.57 (m, 2 H), 8.48 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.83 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.40 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.30 (td, J=8.6, 5.9 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H)
321	580.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.54 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.45 - 8.55 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 3H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 2.7 Hz, 3H)
322	576.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.44 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.45 - 8.56 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 7.19 - 7.32 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.23 - 2.28 (m, 3H)

323	596.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.60 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.44 - 8.57 (m, 3H), 8.37 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.63 Hz,1H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 7.36 - 7.54 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.76 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 2.50 Hz, 3H)
324		No determinado
653	632.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.83 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H)

TABLA 4



Ej.	R^1	R^2	Método de Síntesis	IC_{50} de HCT116 pERK en μM (Y_{min}%)	IC_{50} de SW480 pERK en μM (Y_{min}%)	IC_{50} de Cinasa (nM) BRAF	IC_{50} de Cinasa (nM) CRAF
32	**A1**	**B1**	A	++ (17)	++ (2)		
33	**A2**	**B1**	A	++ (5)	++ (0)		
34	**A3**	**B1**	A	+ (12)	++ (2)		

35	**A4**	**B1**	A	+ (-5)	++ (-7)		
36	**A5**	**B1**	A	+ (4)	++ (9)		
37	**A1**	**B2**	A	++ (5)	++ (1)		
38	**A3**	**B3**	A	++ (1)	++ (2)		
39	**A1**	**B3**	A	++ (-1)	++ (12)		
40	**A6**	**B1**	A	++ (6)	++ (16)	*	§
41	**A7**	**B1**	A	++ (4)	++ (0)		
42	**A8**	**B1**	A	++ (4)	++ (4)		
43	**A7**	**B3**	A	+++ (4.3)	+++ (3.1)	*	§§
44	**A9**	**B3**	A	+++ (10)	+++ (8.2)		
45	**A9**	**B1**	A	++ (2)	++ (1)		
46	**A7**	**B8**	A	++++ (2.4)	++++ (6.0)	**	§§§
47	**A9**	**B8**	A	+++ (-2.6)	+++ (-3.8)	***	§§§
48	**A9**	**B6**	A	++ (3)	+++ (8)		
49	**A7**	**B6**	A	++ (3.1)	++++ (9.7)		
50	**A8**	**B3**	A	++ (-11)	++ (-5)		
51	**A10**	**B3**	A	++ (-8)	++ (7)		
52	**A11**	**B3**	A	++ (3)	++ (-4)	*	§
53	**A12**	**B1**	C	++ (-10)	++ (-1)		
54	**A12**	**B3**	C	++ (-7)	++ (4)		
55	**A13**	**B3**	C	++ (-1)	++ (11)	*	§
56	**A14**	**B3**	C	++ (-9)	+++ (7)		
57	**A15**	**B3**	C	++ (-8)	++ (-9)		
58	**A16**	**B3**	C	+ (-1)	++ (2)		

59	**A17**	**B3**	C	+++ (-0.7)	+++ (-4.9)	*	§§
60	**A18**	**B3**	A	++ (-10)	++ (10)		
61	**A19**	**B3**	C	++ (-8)	++ (3)		
62	**A20**	**B3**	C	++ (-9)	++ (8)	*	§
63	**A21**	**B3**	C	++ (-2.1)	++++ (10)		
64	**A22**	**B3**	C	++ (4)	++ (16)		
65	**A23**	**B3**	C	+ (-7)	+++ (14)		
66	**A1**	**B8**	A	++ (-2)	++ (-5)	**	§§
67	**A17**	**B8**	C	+++ (-3.6)	+++ (-1.3)	**	§§
68	**A7**	**B19**	A	++++ (12)	++++ (7.1)		
69	**A24**	**B3**	Véase texto	++ (-1)	++ (3)		
70	**A25**	**B3**	A	++ (-3)	++ (5)		
71	**A26**	**B3**	C	++ (-4)	++ (8)		
72	**A27**	**B3**	C	++ (1)	++ (-7)		
73	**A28**	**B3**	C	++ (5)	++ (-1)	*	§
74	**A29**	**B3**	C	++ (1)	++ (3.3)		
75	**A30**	**B3**	Véase texto	+++ (0)	+++ (1)	*	§§
76	**A31**	**B3**	A	++++ (8)	++++ (6)	**	§§
77	**A32**	**B8**	C	++ (-8)	++ (2)		
78	**A33**	**B8**	C	++ (-9)	++ (1)		
79	**A34**	**B3**	Véase Ej. 85	+++ (1.5)	+++ (9.4)		
80	**A35**	**B8**	Véase texto	++ (11)	++ (10)		
81	**A36**	**B8**	Véase Ej. 80	++ (-4)	++ (15)		
82	**A37**	**B8**	C	++ (-5)	++ (2)		

83	**A31**	**B8**	Véase texto	++++ (-7.3)	++++ (2.5)	**	§§§
84	**A31**	**B21**	A	++++ (2.9)	++++ (4.8)	***	§§§
85	**A34**	**B8**	Véase texto	+++ (2.9)		**	§§
86	**A38**	**B8**	D	++ (-10)		**	§§
87	**A39**	**B8**	D	++++ (-4.4)		***	§§
88	**A40**	**B8**	A	++ (-6)			
89	**A41**	**B8**	A	++ (8)	++ (-3)	**	§
90	**A42**	**B8**	A	++ (-1)		**	§§§
91	**A43**	**B21**	Véase Ej. 100	++++ (2.3)	++++ (4.0)		
92	**A43**	**B8**	Véase Ej. 100	++++ (-4.6)	++++ (18)		
93	**A43**	**B3**	Véase Ej. 100	++++ (6.9)	++++ (13)		
94	**A44**	**B8**	Véase texto	++ (-5)		*	§
95	**A45**	**B8**	Véase Ej. 94	++ (-2)			
96	**A46**	**B8**	Véase texto	++++ (12)	++++ (12)	***	§
97	**A31**	**B19**	A	++++ (-0.6)	++++ (18)		
98	**A43**	**B19**	Véase Ej. 100	++++ (-7.2)	++++ (3.7)		
99	**A31**	**B20**	A	++++ (-5.4)	++++ (-0.3)	***	§§§
100	**A43**	**B20**	Véase texto	++++ (-16)	++++ (16)	***	§§§

101	**A7**	**B20**	A	++++ (-1.9)	++++ (-11)	**	§§§
102	**A7**	**B21**	A	++++ (3.7)	++++ (6.5)	**	§§§
103	**A47**	**B8**	Véase Ej. 69	++ (-1)		**	§§
104	**A24**	**B8**	Véase Ej. 69	++ (-10)			
105	**A48**	**B8**	D	+++ (-10)		***	§
106	**A49**	**B8**	D	++ (-17)			
107	**A50**	**B8**	D	++ (-8)			
108	**A51**	**B8**	D	+++ (-9)			
109	**A52**	**B8**	D	++++ (-1.7)	++++ (-6.4)		
110	**A53**	**B8**	D	++++ (-10)	++++ (-4.5)	***	§
111	**A54**	**B8**	D	++++ (-10)	++++ (13)		
112	**A55**	**B8**	K	++++ (-12)		**	§§§
113	**A56**	**B8**	D	++++ (-10)	++++ (5.7)	***	§§
114	**A57**	**B21**	D	++++ (7.9)		***	§
115	**A58**	**B21**	Véase Ej. 96	++++ (3.3)	++++ (-0.2)	***	§§
116	**A59**	**B21**	Véase texto	+++ (-18)		***	§§§
117	**A60**	**B21**	Véase texto	+++ (-12)		**	§§§
118	**A52**	**B21**	D	++++ (-4.4)	++++ (-12)	***	§§

119	**A56**	**B21**	D	++++ (-7.6)	++++ (-8.9)	***	§§§
120	**A61**	**B21**	Véase texto	++ (-1)		**	§§
121	**A62**	**B21**	Véase texto	++++ (-8.7)	++++ (3)	***	§
122	**A63**	**B21**	Véase texto	++ (-11)		**	§§
123	**A64**	**B21**	K	++++ (-5.8)	++++ (-5.9)	**	§§§
124	**A64**	**B8**	K	++++ (-10)	++++ (0.75)	***	§§
125	**A65**	**B21**	D	++++ (-11)	++++ (-11)		
126	**A66**	**B21**	D	++++ (-3.5)	++++ (-9)	***	§§
127	**A67**	**B21**	D	++++ (-1.2)	++++ (-3.8)		
128	**A68**	**B21**	D	++++ (-5.5)	++++ (-1.2)	***	§§§
129	**A69**	**B21**	D	++++ (-4.5)	++++ (2.0)		
130	**A70**	**B21**	D	++++ (-14)		**	§§
131	**A71**	**B21**	D	++++ (-2.5)	++++ (-4.7)		
132	**A72**	**B21**	D	++++ (-8)			
133	**A73**	**B21**	D	+++ (-6)		***	§§§
134	**A74**	**B21**	D	++++ (-10)	++ (-9)	***	§

135	**A75**	**B21**	D	+++ (-17)			
136	**A76**	**B21**	Véase texto	+++ (-10)	++++ (1.4)	**	§§
137	**A77**	**B21**	Véase texto	++ (0.9)		***	§§
138	**A78**	**B21**	Véase texto	++ (2.0)		***	§§§
139	**A65**	**B20**	D	++++ (5.2)	++++ (-4.5)	***	§§
140	**A67**	**B20**	D	++++ (1.8)	++++ (-0.1)		
141	**A68**	**B20**	D	++++ (-1.4)		***	§§§
142	**A52**	**B20**	D	++++ (1.5)	+++ (5.5)		
143	**A79**	**B20**	D	+++ (1.4)		***	§§§
144	**A80**	**B20**	D	++ (3)			
145	**A81**	**B21**	Véase texto	++++ (0.0)			
146	**A82**	**B21**	Véase texto	+++ (-0.4)		**	§
147	**A83**	**B21**	Véase texto	++ (-5)		**	§§
148	**A84**	**B21**	Véase texto	++ (-7)			
149	**A85**	**B8**	Véase texto	+++ (8.5)		**	§§
150	**A86**	**B8**	Véase Ej. 149	+++ (12)		**	§§
151	**A87**	**B21**	Véase texto	++ (11)		**	§
152	**A88**	**B21**	Véase texto	++ (7)		**	§
153	**A89**	**B21**	Véase texto	+++ (-4.7)			
154	**A90**	**B21**	Véase texto	+++ (-5.6)		**	§
155	**A91**	**B21**	Véase texto	++ (3)		**	§

156	**A92**	**B21**	D	+++ (3.7)			
157	**A93**	**B21**	D	+++ (3.0)			
158	**A94**	**B21**	D	++ (5)			
159	**A95**	**B21**	D	++ (-2)			
160	**A96**	**B21**	D	++ (-9)			
161	**A97**	**B21**	D	+++ (1.2)			
162	**A98**	**B21**	D	++ (3)		***	§§
163	**A99**	**B21**	D	++ (14)		***	§§
164	**A100**	**B21**	D	++ (4)			
165	**A101**	**B21**	D	++ (-2)		***	§§
166	**A102**	**B21**	D	+++ (-2.3)			
167	**A103**	**B21**	D	++ (2)			
168	**A104**	**B21**	D	++++ (2.5)		***	§§§
169	**A105**	**B21**	D	++++ (-3.3)		***	§
170	**A106**	**B21**	D	++++ (-3.1)			
171	**A107**	**B21**	D	++++ (-4.8)			
172	**A108**	**B21**	D	++++ (0.2)			
173	**A109**	**B21**	D	+++ (-6.9)			
174	**A110**	**B21**	D	+++ (-8.3)			
175	**A111**	**B21**	D	++++ (-1.1)		**	§§

176	**A112**	**B21**	D	++++ (-0.4)		***	§§
177	**A166**	**B21**	D	++++ (6.6)		***	§§
178	**A113**	**B21**	D	++++ (0.4)	++ (5)	**	§
179	**A114**	**B21**	D	++ (10)			
180	**A115**	**B20**	D	++++ (7.2)	++++ (4.3)	***	§§
181	**A116**	**B21**	D	+++ (5.4			
182	**A117**	**B21**	D	+++ (-11)		***	§§
183	**A118**	**B21**	D	++ (-4)			
184	**A119**	**B21**	D	+++ (-6)			
185	**A120**	**B21**	D	++++ (-5.4)			
186	**A121**	**B21**	D	++++ (-13)			
187	**A112**	**B20**	D	++++ (-10)			
188	**A122**	**B21**	D	++++ (-4.9)	++++ (17)		
189	**A123**	**B21**	D	++++ (-1.1)	++++ (-0.7)		
190	**A115**	**B21**	D	++++ (-0.2)	++++ (4.9)	***	§
191	**A124**	**B21**	D	+++ (-10)			
192	**A125**	**B21**	D	++++ (-14)			
193	**A126**	**B21**	D	++++ (-11)			
194	**A127**	**B21**	D	++ (-11)			

195	**A128**	**B21**	D	++ (-7)			
196	**A129**	**B21**	D	+++ (-5.5)		***	§§
197	**A130**	**B21**	D	++ (-7)		*	§
198	**A71**	**B20**	D	++++ (-13)	++++ (1.4)	***	§§
199	**A131**	**B21**	D	++ (-6)			
200	**A132**	**B21**	D	+++ (-7.4)		***	§§
201	**A133**	**B21**	D	++ (-7)			
202	**A112**	**B30**	D	++++ (-2)	++++ (-5)		
203	**A71**	**B30**	D	++++ (-4.8)	++++ (-3.7)	***	§§
204	**A65**	**B30**	D	++++ (-8.5)	++++ (7.7)	***	§§
205	**A31**	**B30**	A	++++ (-7.4)	++++ (-1.2)	***	§§§
206	**A43**	**B30**	Véase Ej. 100	++++ (-7.4)	++++ (3.8)	***	§§§
207	**A134**	**B20**	Véase texto	++ (-11)		**	§§
208	**A135**	**B20**	Véase texto	++ (-4)		**	§§§
209	**A136**	**B20**	Véase texto	+ (-6)		**	§§
210	**A137**	**B20**	Véase Ej. 209	++ (1)		**	§§
211	**A138**	**B20**	Véase Ej. 209	++ (-2)		***	§§§
212	**A139**	**B20**	Véase texto	++ (-13)		**	§
213	**A139**	**B8**	Véase Ej. 212	++ (-8)		**	> §

214	**A140**	**B8**	A	++ (-12)		**	§
215	**A141**	**B8**	E	++ (-9)		**	§§
216	**A142**	**B8**	E	+++ (-8.8)		**	§§
217	**A143**	**B8**	E	++ (-9)		***	§§§
218	**A144**	**B8**	E	+++ (-6)			
219	**A145**	**B8**	E	++ (0)		**	§§
220	**A146**	**B8**	E	+++ (-1.7)			
221	**A147**	**B8**	E	+++ (-5)			
222	**A148**	**B8**	E	++ (-11)		**	§§
223	**A149**	**B8**	Véase texto	++ (-9)		**	§
224	**A150**	**B8**	Véase texto	++ (-5)		**	§§
225	**A151**	**B8**	E	++ (-8)		**	§§
226	**A152**	**B8**	E	++ (-9)		**	§
227	**A153**	**B8**	E	+++ (-1.9)			
228	**A154**	**B8**	E	+++ (2.0)			
229	**A155**	**B8**	E	++ (-7)		***	§§
230	**A156**	**B8**	E	++ (-3)			
231	**A157**	**B8**	E	++ (2)		**	§§
232	**A158**	**B8**	E	++ (-7)		**	§§
233	**A159**	**B8**	E	++ (0)		**	§
234	**A160**	**B8**	E	++ (-8)		**	§
235	**A161**	**B8**	E	+++ (-4)			
236	**A162**	**B8**	E	++ (-7)		**	§
237	**A163**	**B8**	Véase texto	+++ (2.8)			

238	**A164**	**B8**	Véase Ej. 237	++ (-3)		**	§§
242	**A167**	**B20**	Véase texto	++ (-7.4)			
243	**A168**	**B8**	F	++++ (-3.9)		**	§§§
244	**A169**	**B30**	D	++++ (-14.5)		***	§
245	**A68**	**B30**	D	+++ (-17.7)		**	§
246	**A170**	**B30**	D	++++ (-5.4)		**	§§
247	**A171**	**B30**	D	++++ (-4.8)		**	§
248	**A129**	**B30**	D	++++ (-4.3)		***	§§
249	**A172**	**B30**	D	+++ (-2.0)		**	§§
250	**A66**	**B30**	D	++++ (5)		***	§
251	**A168**	**B30**	F	++++ (-6.3)	++++ (14)	**	§§
252	**A173**	**B30**	D	++++ (-9.4)		***	§§
253	**A174**	**B30**	D	++++ (-9.0)		***	§§
254	**A175**	**B30**	D	++ (-14.9)		**	§§

255	**A176**	**B30**	D	++++ (-10.9)		***	§§
256	**A177**	**B30**	D	++ (-7.1)		***	§§
257	**A178**	**B30**	D	++ (-1.2)		***	§§
258	**A179**	**B30**	D	++ (-2.7)		**	§
259	**A180**	**B30**	D	++ (-8.3)		***	§§
260	**A181**	**B30**	D	++++ (-8)		**	§§
261	**A182**	**B30**	D	++++ (-1.2)		***	§§§
262	**A183**	**B30**	D	++++ (-0.8)		**	§§
263	**A184**	**B30**	D	++++ (-6.2)		**	§§
264	**A185**	**B30**	D	++++ (1.1)		***	§§§
265	**A186**	**B30**	D	++++ (-2.4)		***	§§
266	**A187**	**B30**	D	++++ (3.2)		***	§§
267	**A188**	**B30**	D	++++ (-3.4)		***	§§
268	**A166**	**B30**	D	++++ (-2.2)		***	§§
269	**A117**	**B30**	D	++++ (-6.4)		**	§§

270	**A189**	**B30**	D	++++ (-2.9)		**	§
271	**A190**	**B30**	D	++++ (-21)		**	§
272	**A191**	**B30**	F	++++ (-0.1)		***	§§§
273	**A192**	**B30**	F	++++ (3.3)		**	§§
274	**A193**	**B30**	D	++++ (3.6)		***	§§
275	**A194**	**B30**	D	++++ (-6.4)		***	§§
276	**A195**	**B30**	D	++++ (-9.4)		**	§§§
277	**A54**	**B30**	D	++++ (-19)		***	§§§
278	**A196**	**B30**	D	++++ (-6.0)		***	§§
279	**A197**	**B30**	D	++++ (-4.9)		***	§§§
280	**A198**	**B30**	D	++++ (10)		**	§§
281	**A199**	**B30**	D	++++ (6.6)		**	§§
282	**A115**	**B30**	D	++++ (-13)		**	§
283	**A200**	**B30**	D	++++ (-9.6)		**	§
284	**A201**	**B30**	D	++++ (-0.4)		***	§
285	**A121**	**B30**	D	++++ (11)		***	§§

286	**A120**	**B30**	D	++++ (4.6)		***	§§
287	**A202**	**B30**	D	+++ (-5.3)		**	§§§
288	**A203**	**B30**	D	+ (-14.1)		*	§
289	**A204**	**B30**	D	++ (-1.2)		**	§
290	**A205**	**B30**	D	++++ (2.0)		***	§§
291	**A206**	**B30**	D	+++ (-3.4)		***	§
292	**A207**	**B30**	D	++++ (-6.0)		***	§§
293	**A208**	**B30**	D	++++ (-1.5)		***	§§
294	**A209**	**B30**	D	++++ (3.4)		***	§§
295	**A67**	**B30**	D	++++ (-12)		***	§§
296	**A210**	**B30**	D	++++ (0.2)		***	§§
297	**A31**	**B32**	A	++++ (-10)		**	§§§
298	**A31**	**B33**	A	++++ (-2.1)		**	§§§
299	**A211**	**B30**	D	++++ (-6.5)		***	§§§
300	**A31**	**B34**	A	++++ (3.0)		**	§§
301	**A31**	**B35**	A	++++ (2.7)		**	§§
302	**A31**	**B36**	A	+++ (4.8)		*	§
303	**A31**	**B37**	A	+++ (-3.3)		**	§§
304	**A64**	**B30**	K	++++ (-6.4)		**	§§

305	**A212**	**B30**	K	++++ (-7.5)		**	§§§
306	**A213**	**B30**	K	++++ (-3.1)		**	§§
307	**A214**	**B30**	K	++++ (-4.4)		**	§§
308	**A215**	**B30**	K	++++ (-5.9)		**	§§
309	**A216**	**B30**	K	++++ (-4.7)		***	§§§
310	**A217**	**B30**	K	++++ (1.3)		**	§§
311	**A31**	**B38**	A	++ (-4.4)		**	§§
325	**A218**	**B30**	D	++++ (0)		***	§§
326	**A219**	**B30**	D	++++ (3)		**	§§
327	**A31**	**B1**	A	++++ (2)		**	§
328	**A30**	**B30**	Véase Ej. 75	++++ (2)		**	§§§
329	**A220**	**B30**	Véase texto	++ (-3)		*	§
330	**A221**	**B30**	A	++++ (5)		**	§§§
330	**A221**	**B30**	A	++++ (5)		**	§§§
331	**A187**	**B20**	D	++++ (0)		***	§§
332	**A222**	**B30**	A	++ (-6)		**	§§
333	**A1**	**B30**	A	++++ (7)		**	§§
334	**A223**	**B30**	Véase texto	++++ (3)		**	§§
335	**A224**	**B30**	Véase Ej. 334	++++ (-7)		**	§§

336	**A225**	**B30**	Véase Ej. 334	++++ (-9)		**	§§
337	**A226**	**B30**	D	++++ (-7)		***	§§§
338	**A227**	**B30**	D	++++ (-10)		***	§§§
339	**A228**	**B30**	Véase texto	++++ (-3)		**	§§
340	**A229**	**B30**	Véase texto	++++ (1)		**	§§
341	**A31**	**B48**	A	++ (-17)		*	§
342	**A168**	**B20**	F	++++ (4)		**	§§§
343	**A230**	**B30**	Véase texto	++++ (2)		**	§§
344	**A39**	**B30**	D	++++ (5)		***	§§
345	**A231**	**B30**	Véase texto	++++ (-7)		**	§§§
346	**A232**	**B30**	Véase Ej. 334	++++ (-4)		***	§§
347	**A233**	**B30**	Véase texto	++++ (8)		**	§§§
348	**A235**	**B20**	Véase texto	++++ (-1)		**	§§
349	**A235**	**B30**	Véase texto	+++ (-1)		**	§§
350	**A236**	**B30**	Véase Ej. 375	++++ (-6)		**	§§
351	**A237**	**B30**	Véase Ej. 375	++++ (-2)		**	§§§
352	**A31**	**B9**	A	++++ (-9)		**	§§
353	**A31**	**B49**	Véase texto	++ (-11)		*	§
354	**A215**	**B20**	K	++++ (-8)		**	§§§
355	**A216**	**B20**	K	++++ (-2)		***	§§§
356	**A238**	**B30**	Véase texto	++++ (-9)		**	§§
357	**A239**	**B30**	Véase texto	+++ (-12)		**	§§§
358	**A31**	**B50**	A	++(-17)		**	§§
359	**A217**	**B20**	K	++++ (-9)		**	§§§

345	**A240**	**B30**	A	+++ (-15)		*	§
360	**A241**	**B30**	A	++++ (4)		**	§§
361	**A474**	**B30**	Véase texto	++++ (-1)		***	§§§
362	**A475**	**B30**	Véase texto	++ (-8)		**	§§
363	**A242**	**B30**	D	++++ (-3)		**	§
364	**A215**	**B21**	K	++++ (-2)		**	§§§
365	**A216**	**B21**	K	++++ (4)		***	§§§
366	**A217**	**B21**	K	++++ (-16)		***	§§§
367	**A31**	**B39**	A	++++ (-2)		***	§§§
368	**A31**	**B40**	A	++ (-9)		**	§§
369	**A31**	**B41**	Véase texto	+++ (-16)		*	§
370	**A169**	**B20**	D	++++ (-1)		***	§§
371	**A169**	**B33**	D	++++ (-9)		**	§
372	**A31**	**B13**	A	++++ (-11)		***	§§§
373	**A7**	**B33**	A	+++ (0)		**	§§
374	**A7**	**B32**	A	++++ (-4)		**	§§
375	**A243**	**B30**	Véase texto	++++ (-15)		**	§§
376	**A244**	**B30**	Véase texto	+++ (-8)		**	§
377	**A245**	**B20**	G	+++ (6)		*	§
378	**A246**	**B20**	G	++++ (-9)		***	§§§
379	**A247**	**B30**	A	++ (-15)		**	§§§
380	**A248**	**B20**	G	++ (2)		*	§
381	**A249**	**B20**	H	++++ (8)		***	§§§

382	**A250**	**B20**	Véase texto	+++ (-4)		***	§§§
383	**A251**	**B30**	Véase texto	++ (-5)		*	§
384	**A252**	**B30**	Véase Ej. 376	++ (-6)		*	§
385	**A216**	**B33**	K	++++ (-9)	++++ (-3)	***	§§
386	**A216**	**B32**	K	++++ (-20)		**	§§§
387	**A253**	**B20**	K	++++ (2)		***	§§§
388	**A254**	**B20**	K	++++ (12)		**	§§
389	**A255**	**B20**	K	++++ (2)		***	§§§
390	**A31**	**B42**	A	++++ (-13)		***	§§
391	**A256**	**B30**	Véase texto	++ (-10)		*	§
392	**A257**	**B30**	Véase texto	++ (-11)		**	§§
393	**A258**	**B30**	Véase texto	+++ (-5)		**	§§
394	**A259**	**B30**	D	+++ (-15)		***	§
395	**A253**	**B30**	K	++++ (-7)		***	§§§
396	**A254**	**B30**	K	++++ (11)		**	§§
397	**A255**	**B30**	K	++++ (1)		***	§§§
398	**A260**	**B30**	D	++++ (3)		**	§
399	**A260**	**B20**	D	++++ (-9)		***	§
400	**A261**	**B20**	G	++++		***	§§§
401	**A31**	**B51**	A	++++ (-3)		**	§§§
402	**A262**	**B20**	G	++++ (-2)		**	§§
403	**A55**	**B20**	G	++++ (-5)		**	§§§
404	**A263**	**B20**	G	+++ (-1)		***	§§§
405	**A259**	**B20**	K	++ (1)		**	§

406	**A265**	**B20**	G	++ (-7)		**	§§
407	**A266**	**B20**	G	++++ (2)		**	§§§
408	**A267**	**B20**	K	++++ (-2)		**	§§
409	**A268**	**B20**	K	++++ (0)		**	§§
410	**A269**	**B20**	K	++++ (-16)		***	§§§
411	**A270**	**B20**	H	++++ (-2)		***	§§§
412	**A271**	**B20**	H	++++ (-6)		***	§§§
413	**A272**	**B20**	H	++++ (-14)		**	§§
414	**A273**	**B30**	Véase texto	++ (2)		*	§
415	**A274**	**B30**	Véase texto	+++ (-1)		**	§§
416	**A275**	**B20**	G	++++ (-5)		***	§§§
417	**A276**	**B20**	G	++++ (1)		**	§§
418	**A277**	**B20**	G	++++ (-16)		*	§
419	**A278**	**B20**	G	++++ (3)		***	§§§
420	**A279**	**B30**	Véase texto	++ (-4)		***	§§§
421	**A31**	**B53**	A	++++ (-11)		***	§§§
422	**A31**	**B43**	A	++++ (-9)		***	§§§
423	**A31**	**B44**	A	++++ (-6)		***	§§§
424	**A280**	**B30**	Véase texto	++++ (-8)		**	§§
425	**A281**	**B30**	Véase texto	+++ (-9)		*	§
426	**A282**	**B20**	G	++++ (-2)		***	§§§
427	**A283**	**B20**	G	+++ (4)		**	§§
428	**A284**	**B20**	G	++++ (-3)		**	§§
429	**A285**	**B20**	G	++++ (5)		**	§§§

430	**A286**	**B20**	G	++++ (17)		**	§§§
431	**A287**	**B20**	G	++++ (3)		***	§§§
432	**A288**	**B20**	G	++++ (-6)	++++ (6)	***	§§§
433	**A289**	**B20**	G	++++ (-5)		***	§§§
434	**A290**	**B20**	G	+++ (-6)		***	§§§
435	**A291**	**B20**	G	++++ (-4)		**	§§
436	**A292**	**B20**	G	++++ (-5)		***	§§§
437	**A293**	**B20**	G	++++(-11)		**	§§
438	**A294**	**B20**	G	++++ (15)		**	§§
439	**A295**	**B20**	G	++++ (-2)		**	§§§
440	**A296**	**B20**	H	+++ (8)		**	§
441	**A297**	**B20**	H	+++ (-6)		***	§§§
442	**A298**	**B20**	H	++++ (0)		**	§§
443	**A299**	**B20**	Véase texto	++++ (6)		**	§§§
444	**A300**	**B20**	Véase texto	++++ (3)		***	§§§
445	**A301**	**B20**	G	++++ (-8)		***	§§§
446	**A302**	**B20**	G	++ (-16)		***	§§§
447	**A303**	**B20**	Véase texto	++++ (-14)		***	§§§
448	**A490**	**B20**	A	++++ (11)		**	§§§
449	**A304**	**B20**	A	++++ (-10)		***	§§§
450	**A305**	**B20**	G	++++ (-2)		**	§§
451	**A306**	**B20**	G	++++ (-12)		**	§§
452	**A307**	**B20**	G	++++ (-13)		***	§§§
453	**A308**	**B20**	G	++++ (-14)		***	§§§

454	**A309**	**B20**	G	++++ (12)		**	§§§
455	**A310**	**B20**	G	++++ (-17)		**	§§§
456	**A311**	**B20**	Véase texto	++++ (-4)		**	§§
457	**A312**	**B20**	Véase texto	++++ (4)		**	§
458	**A313**	**B20**	G	++++ (5)		**	§§§
459	**A314**	**B20**	G	++++ (2)		**	§
460	**A315**	**B30**	Véase texto	++ (-9)		*	§
461	**A316**	**B20**	Véase texto	++++ (2)		***	§§§
462	**A317**	**B20**	A	++++ (9)		**	§§§
463	**A9**	**B20**	A	+++ (4)		**	§
464	**A140**	**B20**	A	++ (-5)		*	§
465	**A318**	**B20**	Véase texto	+++ (1)		***	§§§
466	**A319**	**B20**	H	++++ (3)		**	§§
467	**A320**	**B20**	Véase texto	++++ (2)		***	§§§
468	**A321**	**B20**	Véase texto	++++ (7)		***	§§§
469	**A322**	**B20**	Véase texto	++++ (15)		***	§§§
470	**A323**	**B20**	Véase texto	++++ (-4)		**	§§§
471	**A324**	**B20**	A	++ (-12)		**	§
472	**A325**	**B20**	Véase texto	++ (-11)		***	§§
473	**A326**	**B20**	A	+++ (-14)		**	§§
474	**A327**	**B20**	Véase texto	++++ (1)		**	§§
475	**A328**	**B20**	Véase texto	++ (-15)		**	§§
476	**A329**	**B20**	Véase texto	++ (-4)		***	§§
477	**A330**	**B20**	Véase texto	++++ (-19)		**	§§

478	**A331**	**B20**	Véase texto	++++ (-1)		***	§§
479	**A332**	**B20**	Véase texto	++++ (-8)		***	§§§
480	**A333**	**B20**	Véase Ej. 69	+++ (6)		*	§
481	**A249**	**B1**	H	++++ (-16)		**	§
482	**A334**	**B20**	A	++ (-13)		*	§
483	**A335**	**B20**	Véase texto	++ (-8)		**	§
484	**A336**	**B20**	Véase texto	++++ (-19)		***	§§§
485	**A337**	**B30**	A	++++ (5)		***	§§
486	**A239**	**B20**	Véase texto	+++ (-1)		**	§§§
487	**A338**	**B20**	A	++ (-6)		*	§
488	**A339**	**B20**	Véase texto	++++ (2)		**	§§§
489	**A341**	**B20**	A	++ (-4)		**	§§
490	**A342**	**B20**	H	++++ (9)		**	§§§
491	**A343**	**B20**	H	+++ (8)		*	§
492	**A344**	**B20**	H	++++ (-11)		***	§§
493	**A345**	**B20**	H	++ (-10)		*	§
494	**A346**	**B20**	Véase texto	++++ (-9)		**	§§§
495	**A347**	**B20**	Véase texto	++ (-12)		*	§§
496	**A348**	**B20**	A	+++ (-9)		**	§§
497	**A349**	**B20**	H	++++ (-9)		**	§§
498	**A350**	**B20**	H	++++ (-1)		**	§
499	**A351**	**B20**	Véase texto	++++ (2)		*	§
500	**A352**	**B20**	Véase texto	++ (-12)		*	§§
501	**A340**	**B20**	A	++ (-7)		**	§§

502	**A234**	**B20**	Véase texto	++++ (-8)		**	§§§
503	**A353**	**B20**	A	++ (-6)		*	§
504	**A354**	**B20**	A	+++ (-2)		**	§§§
505	**A355**	**B20**	A	++ (-7)		*	§
506	**A356**	**B20**	Véase texto	++ (2)		*	§§
507	**A357**	**B20**	A	++ (-5)		**	§§§
508	**A358**	**B20**	A	+++ (-3)		**	§§§
509	**A359**	**B20**	H	++++ (0)	++++ (4)	***	§§§
510	**A360**	**B30**	C	++ (-4)		**	§§
511	**A361**	**B20**	Véase texto	++++ (10)		**	§§
512	**A362**	**B20**	Véase texto	++ (-8)		**	§
513	**A363**	**B20**	Véase texto	+++ (-11)		**	§§
514	**A364**	**B20**	Véase texto	++++ (-4)		**	§
515	**A365**	**B20**	A	++ (-12)		**	§§
516	**A1**	**B20**	A	+++ (-12)		**	§§
517	**A11**	**B20**	A	++++ (-9)		**	§§§
518	**A366**	**B20**	A	++ (-8)		**	§§
519	**A367**	**B20**	A	++ (-6)		*	§
520	**A368**	**B20**	Véase texto	++++ (-2)		**	§§
521	**A369**	**B20**	Véase texto	++ (1)		**	§§§
522	**A370**	**B20**	Véase texto	+++ (-6)		**	§§§
523	**A371**	**B20**	Véase Ej. 538	+++ (0)		***	§§§
524	**A372**	**B20**	I	++++ (-3)	++++ (0)	**	§§§
525	**A373**	**B20**	Véase texto	+++ (-1)		**	§§§

526	**A374**	**B20**	I	++++ (-2)		**	§§
527	**A375**	**B20**	I	++ (-5)		**	§§
528	**A376**	**B20**	Véase texto	++ (10)		**	§
529	**A7**	**B30**	A	++++ (-6)		**	§§§
530	**A17**	**B20**	C	++++ (3)		***	§§§
531	**A377**	**B30**	Véase texto	++(3)		*	§
532	**A378**	**B20**	Véase Ej. 511	++ (-3)		**	§
533	**A379**	**B20**	C	++++ (9)		**	§§§
534	**A380**	**B20**	Véase texto	++++ (-4)		*	§
535	**A381**	**B20**	C	++ (-8)		**	§§
536	**A382**	**B20**	Véase texto	+++ (4)		**	§§
537	**A383**	**B20**	Véase texto	++ (-8)		**	§
538	**A384**	**B20**	Véase texto	++++ (-9)		**	§§§
539	**A372**	**B30**	I	++++ (0)		**	§§§
540	**A386**	**B20**	I	++++ (-11)		***	§§§
541	**A387**	**B20**	I	++++ (0)		**	§§§
542	**A388**	**B20**	I	++++ (3)		**	§§§
543	**A389**	**B20**	I	++++(-6)		**	§§
544	**A390**	**B20**	A	++ (-15)		*	§
545	**A391**	**B20**	I	++++ (-3)		*	§§
546	**A392**	**B20**	I	++++ (2)		***	§§§
547	**A393**	**B20**	I	++++ (-1)		**	§
548	**A394**	**B20**	I	++++ (10)		***	§§
549	**A395**	**B20**	Véase texto	++ (-10)		*	§

550	**A396**	**B20**	Véase texto	++ (-2)		**	§
551	**A397**	**B20**	Véase texto	++ (-14)		**	§
552	**A398**	**B20**	Véase texto	++++ (-2)		**	§§
553	**A399**	**B20**	Véase texto	++++ (-6)		**	§§§
554	**A400**	**B20**	I	++++ (-5)		**	§§
555	**A401**	**B20**	I	++++ (-2)		*	§
556	**A402**	**B20**	Véase texto	++++ (-7)		***	§§§
557	**A403**	**B20**	I	++++ (-11)		**	§§
558	**A404**	**B20**	I	++++ (-9)		*	§§
559	**A405**	**B20**	I	++++ (-10)		*	§§
560	**A406**	**B20**	I	++++ (-10)		***	§§§
561	**A407**	**B20**	C-Stille	++++ (-13)		**	§§§
562	**A408**	**B20**	C-Stille	++++ (-15)		***	§§§
563	**A409**	**B20**	C-Stille	++ (-6)		**	§§
564	**A512**	**B20**	C-Stille	++ (-14)		*	§§
565	**A410**	**B20**	C-Stille	++ (4)		*	§
566	**A14**	**B20**	C	+++ (4)		**	§§
567	**A411**	**B20**	C	++ (-16)		**	§§
568	**A412**	**B20**	I	++++ (-8)		**	§§
569	**A413**	**B20**	I	++++ (-8)		**	§§
570	**A414**	**B20**	A	++++ (-13)		**	§§§
571	**A385**	**B20**	J	++++ (-7)		**	§§
572	**A415**	**B20**	J	++++ (6)		**	§§
573	**A18**	**B20**	Véase texto	++ (-1)		*	§

574	**A416**	**B20**	I	++++ (1)		***	§§§
575	**A417**	**B20**	J	++++ (0)		**	§§
576	**A418**	**B20**	I	+++ (-16)		*	§
577	**A419**	**B20**	I	+++ (-10)		**	§
578	**A420**	**B20**	I	++++ (-4)	++++ (5)	**	§§
579	**A421**	**B20**	I	++++ (0)		**	§§
580	**A422**	**B20**	I	++++ (-3)		***	§§§
581	**A423**	**B20**	I	++++ (-11)		**	§§
582	**A424**	**B20**	I	++++ (-9)	++++ (6)	**	§§
583	**A425**	**B20**	I	++++ (-14)		**	§§
584	**A426**	**B20**	I	++++ (-6)		**	§§
585	**A427**	**B20**	I	++++ (0)		**	§
586	**A428**	**B20**	I	++++ (-3)		***	§§§
587	**A429**	**B20**	I	++++ (0)		**	§§
588	**A430**	**B20**	I	++++ (-4)	++++ (4)	**	§§
589	**A7**	**B45**	A	+++ (-14)		**	§§
590	**A431**	**B20**	C-Stille	++++ (-17)		**	§§
591	**A432**	**B20**	C-Stille	++++ (-3)		**	§§
592	**A433**	**B20**	I	++++ (-14)		*	§§
593	**A434**	**B20**	I	++++ (-3)		*	§
594	**A435**	**B20**	Véase texto	++ (-5)		**	§§
595	**A436**	**B20**	Véase texto	++ (-16)		**	§§
596	**A437**	**B20**	I	++++ (-10)		**	§§§
597	**A438**	**B20**	I	++++ (-7)		**	§§§

598	**A439**	**B20**	Véase Ej. 538	++++ (-4)		**	§§§
599	**A440**	**B20**	I	++++ (2)		**	§§
600	**A441**	**B20**	J	++++ (-2)		**	§§
601	**A442**	**B20**	J	+++ (-14)		*	§
602	**A443**	**B20**	J	++++ (-4)		**	§§
603	**A444**	**B20**	J	++++ (-3)		*	§
604	**A445**	**B20**	J	++++ (-8)		***	§§§
605	**A446**	**B20**	J	++++ (-7)		**	§§
606	**A447**	**B20**	J	++++ (6)		*	§
607	**A448**	**B20**	I	++++ (-4)		*	§
608	**A449**	**B20**	I	++++ (-7)	++++ (7)	***	§§§
609	**A450**	**B20**	I	++++ (11)		**	§§
610	**A451**	**B20**	Véase texto	++++ (-2)		**	§§§
611	**A452**	**B20**	J	++++ (-9)		*	§
612	**A453**	**B20**	Véase texto	++++ (-10)		**	§§§
613	**A454**	**B20**	Véase Ej. 631	+++ (-3)		**	§§
614	**A455**	**B20**	Véase texto	++++ (2)		***	§§§
615	**A456**	**B20**	J	++++ (5)	++++ (2)	**	§§§
616	**A457**	**B20**	J	++++ (0)		***	§§§
617	**A458**	**B20**	J	++++ (2)		**	§§
618	**A459**	**B20**	I	++ (-10)		***	§§§
619	**A460**	**B20**	J	++++ (7)		***	§§§
620	**A461**	**B20**	J	++++ (-6)		***	§§§
621	**A462**	**B20**	I	++++ (4)		**	§§

622	**A463**	**B20**	I	++++ (-10)		*	§
623	**A464**	**B20**	Véase texto	++++ (-13)		***	§§§
624	**A465**	**B20**	Véase texto	+++ (-8)		**	§§
625	**A466**	**B20**	Véase texto	++++ (-3)		***	§§§
626	**A467**	**B20**	J	++++ (4)		***	§§
627	**A468**	**B20**	Véase texto	++++ (-3)		***	§§§
628	**A469**	**B20**	Véase texto	+++ (0)		++	§§§
629	**A470**	**B20**	Véase texto	**** (-2)		**	§§
630	**A449**	**B30**	I	++++ (3)		**	§§§
631	**A471**	**B20**	Véase texto	++++ (0)		*	§§
632	**A449**	**B21**	I	++++ (1)		**	§§§
633	**A372**	**B21**	I	++++ (2)		**	§§
634	**A472**	**B20**	Véase texto	++++ (-2)		***	§§§
635	**A473**	**B20**	I	++++ (-11)		***	§§§
636	**A424**	**B30**	I	++++ (-15)		**	§§
637	**A424**	**B21**	I	++++ (-4)		**	§§
638	**A425**	**B30**	I	++++ (-3.6)		**	§§
639	**A425**	**B21**	I	++++ (-6)		**	§§
640	**A422**	**B30**	I	++++ (8)		**	§§
641	**A422**	**B21**	I	++++ (8)		***	§§§
642	**A476**	**B20**	I	++++ (-19)		**	§§§
643	**A477**	**B20**	I	++++ (-17)		***	§§§
644	**A478**	**B20**	I	++++ (-10)		**	§§§
645	**A479**	**B20**	I	++++ (-10)		**	§§

654	**A480**	**B20**	I	++++ (-6)		**	§§
655	**A481**	**B20**	Véase texto	++++ (-7)		**	§§
656	**A482**	**B20**	I	++++ (1)		***	§§§
657	**A483**	**B20**	I	++++ (-14)		***	§§§
658	**A484**	**B20**	I	++++ (-14)		*	§§
659	**A485**	**B20**	I	++++ (-8)		**	§§
660	**A486**	**B20**	I	++++ (-5)		**	§§
661	**A487**	**B20**	I	++++(-15)		*	§
662	**A488**	**B20**	Véase texto	++ (-6)		***	§§§
663	**A489**	**B30**	A	++ (-5)		*	§
664	**A491**	**B30**	Véase texto	++ (-15)		**	§
665	**A492**	**B20**	I	++++ (-8)		**	§§§
666	**A493**	**B20**	I	+++ (-6)		*	§§
667	**A494**	**B20**	I	++++ (-9)		*	§§
668	**A495**	**B20**	I	++++ (6)		***	§§
669	**A496**	**B20**	I	++++ (-6)		**	§§
670	**A497**	**B20**	I	++++ (-6)		**	§§
671	**A498**	**B20**	Véase texto	++++ (-5)		***	§§§
672	**A372**	**B33**	I	++++(5)		**	§§
673	**A372**	**B32**	I	++++ (4)		**	§§
674	**A424**	**B33**	I	++++ (-8)		*	§§
675	**A499**	**B20**	I	++++ (-5)		***	§§§
676	**A500**	**B20**	I	++++ (-4)		**	§§
677	**A501**	**B20**	I	++++ (10)		**	§§

678	**A502**	**B20**	I	++++ (-8)		***	§§§
679	**A503**	**B20**	Véase texto	++++ (0)	++++ (6)	**	§§§
680	**A216**	**B51**	K	++++ (8)	++++ (2)	***	§§§
681	**A504**	**B20**	Véase texto	++++ (-9)		***	§§§
682	**A424**	**B32**	I	++++ (-2)		*	§§
683	**A505**	**B20**	I	++++ (-5)		***	§§§
684	**A506**	**B20**	Véase texto	++++ (-14)		***	§§§
685	**A507**	**B20**	I	++++ (-2)		**	§§§
686	**A508**	**B20**	I	++++ (-10)		***	§§§
687	**A509**	**B20**	I	++++ (-6)		***	§§§
688	**A510**	**B20**	I	++++ (12)		***	§§§
689	**A511**	**B20**	I	++++ (-12)		***	§§§
690	**A513**	**B20**	I	++++ (0.7)		***	§§§
691	**A514**	**B20**	Véase Ej. 512	++++ (6)		**	§§

Para ensayos pERK, + denota un intervalo de IC_{50} de 10-30 µM, ++ denota un intervalo de IC_{50} de 1-10 µM, +++ denota un intervalo IC_{50} de 0.5-1 µM y ++++ denota una IC_{50} <0.5 µM. El valor % Y_{min} indica el valor más bajo de cada curva IC_{50}. Se considera que los compuestos que exhiben curvas IC_{50} con valores Y_{min} superiores a -20 % muestran una inducción mínima o nula y no causan una activación paradójica detectable de la trayectoria. Para el ensayo de cinasa bioquímica BRAF, * indica una IC_{50} > 10 nM, ** indica un intervalo de IC_{50} de 1-10 nM y *** indica una IC_{50} < 1 nM.

Para el ensayo de cinasa bioquímica CRAF, § denota una IC_{50} > 50 nM, §§ denota un intervalo de IC_{50} de 10-50 nM y §§§ denota una IC_{50} < 10 nM.

Caracterización de compuestos en la Tabla 4

Ejemplo	MS (MH^+)	RMN ^1H (400 MHz)
32	538.1	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.12 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.14 - 7.33 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)
33	510.1	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.16 (br. s., 1H), 10.04 (s, 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.32 - 8.56 (m, 4H), 7.67 (dd, J = 9.8, 1.0 Hz, 2H), 7.14 - 7.33 (m, 3H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)
34	538.1	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.12 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 8.38 (br. s., 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.62 (br. s., 3H), 2.14 (br. s., 3H)
35	510.1	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.16 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.30 (br. s 1H), 8.42 - 8.52 (m, 2H), 8.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.63 - 6.79 (m, J = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)
36	524.1	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.12 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.66 (dd, J = 10.2, 1.0 Hz, 2H), 7.14 - 7.38 (m, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.67 (br. s., 3H)
37	556.1	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.38 (br. s., 1H), 9.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.36 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)
38	552.1	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 10.14 (br. s., 1H), 9.76 (s, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.10 - 7.38 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.14 (br. s., 3H)

39	552.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.14 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.32 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (br. s., 3H)
40	574.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.00 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.74 (m, 3H), 7.49 - 7.61 (m, 1H), 7.12 - 7.36 (m, 4H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)
41	561.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.17 (br. s., 1H), 9.53 (s, 1H), 8.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.34 (m, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)
42	560.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.16 (br. s., 1H), 9.80 (s, 1H), 9.75 (br. s., 1H), 8.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.38 - 8.55 (m, 3H), 8.35 (br. s., 1H), 7.56 - 7.80 (m, 3H), 7.15 - 7.33 (m, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 2H), 6.94 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)
43	575.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.19 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.44 - 8.62 (m, 2H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.35 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)
44	578.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.15 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.36 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (br. s., 2H), 2.52 - 2.61 (m, 5H), 1.67 - 1.86 (m, 4H)
45	564.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.13 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.73 (m, 2H), 7.15 - 7.31 (m, 2H), 7.03 - 7.15 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.97 (br. s., 2H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 1.79 (br. s., 4H)
46	565.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.55 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.60 (m, 2H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.80 (m, 1H), 7.58 - 7.72 (m, 3H), 7.47 - 7.57 (m, 1H), 7.12 - 7.38 (m, 2H)
47	568.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.74 (s, 1H), 8.57 (br. s., 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 - 8.19 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.74 (m, 2H), 7.45 - 7.56 (m, 1H), 7.11 - 7.33 (m, 2H), 2.97 (br. s., 2H), 2.55 (br. s, 2H), 1.79 (br. s., 4H)

48	598.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.74 (s, 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.13 (bs, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.35 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.98 (br. s., 2H), 2.55 (br. s, 2H), 1.79 (br. s., 4H)
49	595.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.38 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 - 8.62 (m, 2H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.80 (m, 1H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.39 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)
50	574.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.17 (br. s., 1H), 9.75 (s, 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.55 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.36 (br. s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.38 (m, 2H), 7.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
51	574.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 8.38 - 8.49 (m, 3H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)
52	525.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.20 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.57 (m, 2H), 8.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.39 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
53	521.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.20 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (dt, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.34 (m, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 2H), 3.81 (s, 3H)
54	535.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.20 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (dt, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.32 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)

55	549.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.17 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.35 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)
56	536.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.28 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.92 (s, 2H), 9.33 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.38 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
57	566.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.07 - 10.36 (m, 2H), 9.73 (s, 2H), 8.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.34 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
58	540.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.99 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.31 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
59	541.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.87 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)
60	576.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.34 (s, 1H), 10.20 (br. s., 2H), 9.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (br. s., 2H), 6.90 (br. s., 1H), 6.85 (br. s., 1H), 3.78 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
61	585.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.26 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 2H), 7.16 - 7.34 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)
62	565.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.18 (br. s., 1H), 10.15 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.38 - 8.43 (m, 1H), 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)

63	535.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.23 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.75 - 8.82 (m, 2H), 8.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.53 (m, 3H), 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
64	524.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 13.22 (br. s., 1H), 10.18 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.44 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
65	538.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.17 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.05 - 8.28 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
66	542.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 3H), 7.45 - 7.56 (m, 1H), 7.25 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.44 (br. s., 3H), 2.14 (br. s., 3H)
67	531.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.73 (m, 2H), 7.51 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.8, 5.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 9.0 Hz, 1H)
68	571.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.78 (br. s., 1H), 9.58 (s, 1H), 8.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (br. d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.41 (m, 3H)
69	616.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.17 (br. s., 1H), 9.74 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.50 (br. s, 1H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.39 (m, 2H), 8.27 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.13 - 7.40 (m, 5H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
70	619.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.18 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.43 - 8.66 (m, 3H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.35 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)

71	565.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.17 (br. s., 1H), 10.11 (s, 1H), 9.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
72	550.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.17 (br. s., 1H), 10.07 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.98 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
73	574.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.38 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.85 - 8.88 (m, 1H), 8.84 (dt, J = 2.7, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)
74	564.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.02 (s, 1H), 8.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 - 8.43 (m, 2H), 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.26 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.28 (br. t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
75	617.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.17 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.11 (br. d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 - 8.66 (m, 3H), 8.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.36 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
76	589.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.17 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.35 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.51 (br. s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
77	549.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.35 (m, 2H)

78	549.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.74 (br. d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.01 - 8.09 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.73 (m, 2H), 7.46 - 7.58 (m, 1H), 7.29 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H)
79	631.2	No determinado
80	567.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.81 (br. s, 1H), 8.73 (br. d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.14 (br. s, 1H), 8.03 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.73 (m, 3H), 7.45 - 7.60 (m, 2H), 7.29 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H)
81	567.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.72 (m, 2H), 7.45 - 7.56 (m, 2H), 7.29 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.22 (dt, J = 9.4, 1.0 Hz, 1H)
82	573.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.51 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 1H), 7.26 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H)
83	579.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s., 1H), 9.87 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.72 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.34 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.51 (br. s., 2H)
84	593.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.57 (br. s., 1H), 9.87 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.47 (m, 2H), 7.17 - 7.35 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.53 (br. s., 2H), 2.67 (s, 3H)
85	621.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.42 - 8.63 (m, 3H), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.74 (m, 2H), 7.46 - 7.58 (m, 1H), 7.37 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.33 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)

86	620.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.30 - 8.37 (m, 2H), 8.24 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 8.14 (br. q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.22 (dt, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 4.7 Hz, 3H)
87	634.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 - 8.47 (m, 2H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.38 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 2H), 7.22 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.13 (br. s., 6H)
88	593.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s., 1H), 9.69 (s, 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.25 - 8.41 (m, 4H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 2H), 7.47 - 7.55 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.15 - 7.31 (m, 3H), 5.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H)
89	581.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 10.16 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.45 - 8.59 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.77 (m, 2H), 7.44 - 7.60 (m, 3H), 7.14 - 7.38 (m, 2H)
90	620.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.34 - 8.40 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 3H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.31 (m, 3H), 6.98 (br. s., 1H), 3.59 (s, 2H)
91	594.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.57 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.44 (m, 3H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 2.67 (s, 3H)
92	580.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.73 (m, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.33 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H)
93	590.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.18 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 8.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.33 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)

94	546.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.96 (br. s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (br. s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.70 (m, 2H), 7.48 (br. t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 3H), 7.15 (br. s., 1H)
95	599.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 10.22 (br. s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.34 (br. s, 1H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (br. s., 2H), 7.50 (br. s., 1H), 7.28 (br. s, 2H)
96	649.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (br. s., 1H), 9.76 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 - 8.42 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.71 (m, 2H), 7.50 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.61 (br. s., 2H), 3.15 (br. s, 6H)
97	585.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.76 (br. s., 1H), 9.92 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.37 (m, 3H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.52 (br. s., 2H)
98	586.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.77 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.36 (m, 3H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H)
99	613.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 9.87 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.96 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.37 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.53 (br. s., 2H)
100	614.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.98 (m, 3H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.35 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (br. s., 2H)
101	599.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.74 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.62 (m, 2H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.38 (m, 2H)
102	579.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.41 - 8.64 (m, 2H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.83 (m, 3H), 7.59 - 7.67 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.37 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)

103	607.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 3H), 7.46 - 7.56 (m, 2H), 7.19 - 7.35 (m, 2H)
104	606.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.38 (m, 2H), 8.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 2H), 7.61 (bs, 1H), 7.51 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.40 (m, 5H)
105	648.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 - 8.47 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 2H), 7.50 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 2H), 3.54 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.10 (br. s., 3H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H)
106	648.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 7.51 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.40 (m, 4H), 4.06 - 4.30 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
107	662.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 3H), 7.51 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.35 (m, 3H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 6H)
108	660.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s., 1H), 9.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 - 8.48 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.71 (m, 2H), 7.50 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.28 (m, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.57 (br. s., 2H), 1.75 - 2.02 (m, 4H)
109	676.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s., 1H), 9.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 - 8.47 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.71 (m, 2H), 7.50 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.31 (m, 2H), 3.67 (br. s., 8H)

110	691.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.79 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 - 8.47 (m, 2H), 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.66 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, J = 7.4, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (br. s., 3H), 2.57 - 2.79 (m, 2H), 2.20 - 2.46 (m, 4H)
111	635.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (br. s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.73 (m, 3H), 7.43 - 7.58 (m, 2H), 7.17 - 7.34 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)
112	670.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s., 1H), 9.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.39 - 8.64 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.71 (m, 2H), 7.37 - 7.56 (m, 3H), 7.11 - 7.33 (m, 2H), 2.73 (s, 6H)
113	689.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 - 8.47 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.48 - 7.54 (m, J = 7.5, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 3.68 (br. s., 4H), 2.44 (br. s., 4H), 2.27 (s, 3H)
114	720.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.75 (br. s., 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.33 - 8.42 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.02 - 7.18 (m, 2H), 6.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.16 (br. s., 2H), 2.67 (br. s, 6H), 2.33 (br. s., 3H)
115	705.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 9.76 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 - 8.43 (m, 3H), 7.78 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.53 (br. s., 2H), 3.72 - 3.83 (m, J = 4.7 Hz, 4H), 3.67 (s, 4H), 2.67 (s, 3H)
116	594.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 10.06 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.35 (m, 3H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)

117	595.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 11.03 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.79 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.76 (m, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H)
118	690.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.57 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 - 8.47 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.92 (m, 3H), 7.17 - 7.47 (m, 5H), 3.67 (br. s., 8H), 2.67 (s, 3H)
119	703.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.82 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 - 8.48 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 2H), 7.25 - 7.44 (m, 4H), 7.17 - 7.25 (m, 1H), 3.70 (br. s., 4H), 2.60 - 2.71 (m, 3H), 2.57 (br. s., 4H), 2.32 (s, 3H)
120	655.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (br. s., 1H), 9.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 - 8.46 (m, 1H), 8.32 (dd, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.34 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.86 - 4.04 (m, 2H), 3.55 - 3.78 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)
121	668.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.48 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 1H), 6.66 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.84 - 4.00 (m, 2H), 3.58 - 3.75 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (br. s., 4H), 2.26 (s, 3H)
122	585.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (br. s., 1H), 9.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 - 8.49 (m, 2H), 7.82 (br. s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 7.18 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)
123	739.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 - 8.61 (m, 3H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.52 (m, 3H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.06 (br. s., 4H), 2.67 (s, 3H), 2.42 (br. s., 4H), 2.15 (s, 3H)
124	725.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.97 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.42 - 8.51 (m, 2H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.71 (m, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.05 (br. s., 4H), 2.41 (br. s., 4H), 2.14 (s, 3H)

125	691.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.38 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.94 - 4.09 (m, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.63 - 3.73 (m, 2H), 2.68 (s, 3H)
126	704.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.38 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.95 (br. m., 2H), 3.81 (br. m., 2H), 2.68 (s, 3H), 2.55 (s, 4H), 2.32 (s, 3H)
127	690.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.31 (br. s., 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.06 (br. m., 2H), 3.85 (br. m., 2H), 2.92 - 3.11 (m, 4H), 2.68 (s, 3H)
128	734.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.38 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.96 (br. s., 2H), 3.81 (br. s., 2H), 3.57 (br. t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (br. m., 4H), 2.56 (br. t, J = 5.5 Hz, 2H)
129	691.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.40 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.33 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (br. t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 4.3, 3.5 Hz, 1H), 4.42 (br. d, J = 19.6 Hz, 1H), 4.08 - 4.29 (m, 2H), 4.00 - 4.08 (m, 1H), 3.57 - 3.81 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.80 - 2.15 (m, 2H)

130	677.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.40 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.58 - 4.69 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 10.6, 4.3 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.2, 7.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)
131	705.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.09 - 4.23 (m, 2H), 3.84 (td, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.60 (m, J = 10.0, 10.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.81 - 1.99 (m, J = 12.1, 12.1 Hz, 2H), 1.43 - 1.58 (m, 2H)
132	719.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.36 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.20 (br. t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (br. d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.41 (br. d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.22 (br. t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.91 (dt, J = 12.9, 2.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.85 (br. d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.69 - 1.81 (m, 2H), 1.15 - 1.35 (m, 2H)
133	704.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.28 (m, 1H), 8.07 - 8.17 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.22 (br. t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.88 - 4.06 (m, 1H), 3.39 - 3.44 (m, 2H), 2.68 (s, 3H)

134	702.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.28 (br. s., 1H), 9.02 (dd, J = 21.1, 8.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 9.2, 1.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.29 - 8.44 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 14.0, 7.3 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (tdd, J = 8.9, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.41 (br. s., 2H), 4.34 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.19 - 4.29 (m, J = 9.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.83 (m, 2H), 3.48 - 3.62 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 16.0, 9.8 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.16 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.95 (t, J = 11.9 Hz, 1H)
135	730.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.37 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.20 (br. t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.87 (br. t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.75 (br. t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.59 - 2.79 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 1.72 (tt, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 0.41 - 0.55 (m, 2H), 0.26 - 0.41 (m, 2H)
136	655.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 6H), 2.58 - 2.74 (m, 6H)
137	668.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.80 (m, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.19 (br. s., 2H), 3.64 (br. s., 2H), 2.66 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (br. s., 4H), 2.28 (s, 3H)
138	585.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (br. s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (br. s., 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.25 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)
139	711.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.07 (br. d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.93 (m, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.59 (m, 2H), 7.26 - 7.37 (m, 1H), 7.23 (br. t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.00 (br. t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.74 - 3.87 (m, 4H), 3.71 (br. t, J = 4.3 Hz, 2H)

140	710.1	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.31 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13 (br. s., 2H), 3.89 (br. s., 2H), 3.13 (br. s., 4H)
141	754.1	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.38 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 7.9, 6.6, 1.6 Hz, 2H), 7.63 - 7.76 (m, 1H), 7.54 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.60 (br. s, 1H), 3.97 (br. s., 2H), 3.82 (br. s., 2H), 3.58 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.61 - 2.77 (m, 4H), 2.57 (t, J = 5.9 Hz, 2H)
142	710.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 - 8.47 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (br. d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 8H)
143	709.1	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.72 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 - 8.47 (m, 2H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.90 (m, 4H), 3.08 (br. s., 4H)
144	753.1	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.79 (br. s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 - 8.49 (m, 2H), 8.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.35 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.57 (m, 2H), 3.76 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 3.52 - 3.63 (m, 2H), 3.49 (br. s., 2H), 3.26 (br. m, 2H), 3.17 (br. s., 2H)
145	641.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 - 8.47 (m, 2H), 7.71 - 7.82 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.01 (br. t, J = 1.0 Hz, 2H), 3.69 (br. s, 6H), 2.66 (s, 3H)

146	654.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.12 (s, 1H), 9.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 - 8.47 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.00 (br. s., 2H), 3.74 (br. s., 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (br. s., 2H), 2.36 (br. s, 3H)
147	655.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 10.02 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 - 8.43 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 3.60 (br. s., 8H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)
148	668.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.02 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 - 8.42 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 1H), 3.58 (br. s., 4H), 2.66 (s, 3H), 2.30 - 2.44 (m, 7H), 2.23 (br. s, 3H)
149	692.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (br. s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 4H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.32 (m, 2H), 3.59 - 3.79 (m, 4H), 3.45 - 3.57 (m, 4H)
150	650.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.35 - 8.60 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.86 - 7.98 (m, 3H), 7.60 - 7.73 (m, 2H), 7.51 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.42 (m, 3H), 3.04 (s, 6H)
151	642.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.60 (br. s., 1H), 10.18 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 2H), 3.66 - 3.74 (m, 6H), 3.59 - 3.65 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)
152	655.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.18 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 3.71 (br. t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.65 (br. t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.43 (dt, J = 4.3, 1.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)
153	655.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.59 (br. s., 1H), 10.07 (s, 1H), 9.15 (br. s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.84 (m, 8H), 2.67 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)
154	668.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.06 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 - 8.39 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 1H), 3.69 (br. s., 4H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (br. s., 4H), 2.27 (s, 3H)

155	698.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.07 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 - 8.41 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 1H), 4.53 (br. s., 1H), 3.69 (br. s., 4H), 3.55 (br. q, J = 5.5 Hz, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)
156	704.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 9.79 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 - 8.48 (m, 2H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.77 (br. s, 1H), 4.64 (br. s, 1H), 3.76 - 3.98 (m, 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (dt, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.83 - 2.09 (m, 1H), 1.71 (br. s., 1H)
157	704.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 9.79 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 - 8.48 (m, 2H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 - 8.11 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.43 (m, 2H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.22 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.73 - 3.98 (m, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.26 - 2.45 (m, 1H), 1.90 - 2.06 (m, 1H), 1.71 (br. s., 1H)
158	703.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8.73 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 - 8.47 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.32 (br. s., 2H), 3.26 - 3.41 (m, 2H), 2.99 - 3.20 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.96 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.35 - 1.55 (m, 2H)
159	717.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.73 (br. s., 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 - 8.48 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 9.3, 6.1 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.01 (br. s., 2H), 2.78 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.74 - 1.95 (m, 3H), 1.19 - 1.35 (m, 2H)
160	704.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 9.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 - 8.47 (m, 2H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 3.87 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 3.13 - 3.26 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.82 - 2.02 (m, 1H), 1.75 (br. s., 1H), 1.44 (t, J = 8.6 Hz, 2H)

161	704.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 9.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 - 8.47 (m, 2H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 3.06 - 3.28 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.84 - 1.98 (m, 1H), 1.75 (br. s., 1H), 1.35 - 1.53 (m, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H)
162	689.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.72 (br. s., 1H), 8.73 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 - 8.46 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.89 (m, 2H), 3.68 (br. s., 2H), 2.66 (s, 3H), 2.13 - 2.31 (m, 2H), 1.83 - 2.11 (m, 2H)
163	689.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.75 (br. s., 1H), 8.73 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 - 8.46 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.78 - 3.91 (m, 2H), 3.70 (br. s., 2H), 2.66 (s, 3H), 2.16 - 2.29 (m, 2H), 1.94 - 2.03 (m, 2H)
164	718.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.57 (br. s., 1H), 9.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 - 8.47 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 2H), 7.26 - 7.43 (m, 5H), 7.22 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.70 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.10 (br. s., 6H)
165	703.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.71 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 - 8.45 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.88 (m, J = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.90 (m, 2H), 3.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.22 (br. s, 1H), 3.04 - 3.15 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.84 - 2.05 (m, 2H)
166	720.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 9.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.81 (m, 3H), 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.93 (br. d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.85 (br. d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.71 (br. s., 1H), 3.53 - 3.66 (m, 2H), 3.46 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)

167	703.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.69 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 - 8.46 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.36 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.12 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.03 (br. s., 1H), 1.79 (br. s., 1H), 1.43 - 1.63 (m, 2H)
168	703.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 - 8.47 (m, 2H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.22 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.04 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.88 - 3.10 (m, 3H), 2.72 - 2.85 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H)
169	703.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 - 8.47 (m, 2H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.22 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.04 (br. d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.88 - 3.11 (m, 3H), 2.78 (td, J = 12.5, 2.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
170	703.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 - 8.47 (m, 2H), 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 2H), 7.20 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.19 (br. s., 2H), 3.12 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.96 - 3.06 (m, J = 6.3 Hz, 1H), 2.80 - 2.95 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.09 (d, J = 5.1 Hz, 3H)
171	703.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.74 (br. s., 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 - 8.47 (m, 2H), 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 2H), 7.20 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.19 (br. s., 2H), 3.12 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.95 - 3.06 (m, 1H), 2.77 - 2.95 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.09 (d, J = 5.5 Hz, 3H)

172	720.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 - 8.47 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.83 (m, 3H), 7.26 - 7.44 (m, 4H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (br. s., 1H), 3.89 (br. d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.57 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 2.67 (s, 3H)
173	720.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 - 8.48 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.82 (m, 3H), 7.26 - 7.45 (m, 4H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (br. s., 1H), 3.89 (br. d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.51 (dt, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.48 (m, J = 7.0 Hz, 2H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 2.67 (s, 3H)
174	720.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 9.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 - 8.46 (m, 2H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 7.26 - 7.43 (m, 4H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.89 - 4.07 (m, 2H), 3.78 - 3.89 (m, J = 8.2 Hz, 1H), 3.71 (br. s., 1H), 3.54 - 3.66 (m, 2H), 3.46 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)
175	705.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.23 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.76 (dt, J = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 4.13 - 4.27 (m, 1H), 4.08 (dt, J = 11.7, 7.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.89 (m, 1H), 3.70 - 3.78 (m, 1H), 3.57 - 3.68 (m, 1H), 3.38 - 3.57 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 1.94 - 2.14 (m, 1H), 1.68 - 1.88 (m, 1H)
176	705.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (ddt, J = 6.7, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.76 (dt, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.28 (m, 1H), 4.07 (dt, J = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.89 (m, 1H), 3.70 - 3.78 (m, 1H), 3.62 (dt, 12.1, 7.8 Hz, 1H), 3.37 - 3.57 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 1.95 - 2.15 (m, 1H), 1.68 - 1.88 (m, 1H)

177	705.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.38 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.53 - 8.64 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.85 (d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.31 (br. dd., J = 12.9, 3.5 Hz, 0.5H), 4.09 (br. t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.00 (br. d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 3.63 (s, 1H), 3.36 - 3.46 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.75 - 2.02 (m, 2H), 1.43 - 1.63 (m, 2H)
178	732.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 9.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 - 8.46 (m, 2H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (br. d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.51 (br. t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.44 (br. s., 2H), 2.67 (s, 3H), 1.86 - 2.05 (m, 1H), 1.78 (dq, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.65 (br. s., 6H), 1.33 - 1.52 (m, 1H)
179	711.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.56 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 5H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)
180	724.1	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.31 (br. s., 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 1H), 7.39 - 7.54 (m, 3H), 7.19 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.50 (br. d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.05 (br. s., 1H), 2.80 - 2.94 (m, 1H), 1.45 (br. s., 3H)
181	675.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.70 (m, J = 7.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.00 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.94 (q, J = 6.4 Hz, 2H)

182	705.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.53 - 8.65 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.85 (d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.09 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.00 (br. d, J = 11.7 Hz, 0.5H), 3.55 - 3.71 (m, 1H), 3.36 - 3.47 (m, 2H), 3.05 (dd, J = 12.5, 9.0, 0.5H), 3.05 (dd, J = 12.5, 9.0, 0.5H), 2.68 (s, 3H), 2.00 – 1.76 (m, 2H), 1.41 - 1.63 (m, J = 7.8 Hz, 2H).
183	705.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s, 1H), 9.40 (s, 0.6H), 9.39 (s, 0.4H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 9.0 Hz, 0.4H), 8.63 (d, J = 9.0 Hz, 0.6H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 0.6H), 8.42 (d, J = 9.4 Hz, 0.4H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 0.6H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 0.4H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 1H), 4.87 - 4.95 (m, 1.3H), 4.34 (m, 0.6H), 4.00 - 4.18 (m, 1.3H), 3.59 - 3.77 (m, 1.8H), 3.55 (dt, J = 10.6, 6.5 Hz, 0.6H), 3.36 - 3.46 (m, 0.6H), 2.68 (s, 3H), 1.87 - 2.16 (m, 4H)
184	705.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s, 1H), 9.40 (s, 0.6H), 9.39 (s, 0.4H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 9.0 Hz, 0.4H), 8.63 (d, J = 9.0 Hz, 0.6H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 0.6H), 8.42 (d, J = 9.4 Hz, 0.4H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 0.6H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 0.4H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 1H), 4.87 - 4.95 (m, 1.3H), 4.34 (m, 0.6H), 4.00 - 4.18 (m, 1.3H), 3.59 - 3.77 (m, 1.8H), 3.55 (dt, J = 10.6, 6.5 Hz, 0.6H), 3.36 - 3.46 (m, 0.6H), 2.68 (s, 3H), 1.87 - 2.16 (m, 4H)
185	721.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 0.5H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 0.5H), 4.69 (d, J = 12.9 Hz, 0.5H), 4.63 (d, J = 12.9 Hz, 0.5H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.02 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 3.92 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 3.35 - 3.65 (m, 7H), 3.18 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 0.5H), 3.10 (dt, J = 10.8, 3.1 Hz, 0.5H), 2.84 (dd, J = 12.9, 9.8 Hz, 0.5H), 2.68 (s, 3H)

186	721.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 0.5H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 0.5H), 4.69 (d, J = 12.9 Hz, 0.5H), 4.63 (d, J = 12.9 Hz, 0.5H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.02 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 3.92 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 3.35 - 3.65 (m, 7H), 3.18 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 0.5H), 3.10 (dt, J = 10.8, 3.1 Hz, 0.5H), 2.84 (dd, J = 12.9, 9.8 Hz, 0.5H), 2.68 (s, 3H)
187	725.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.74 (br. s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 0.5H), 4.75 (t, J = 5.5 Hz, 0.5H), 4.16 - 4.26 (m, 1H), 4.09 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H), 4.06 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H), 3.70 - 3.88 (m, 1.5H), 3.64 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H), 3.61 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H), 3.38 - 3.55 (m, 3H), 2.36 - 2.51 (m, 1H), 1.95 - 2.14 (m, 1H), 1.68 - 1.88 (m, 1H)
188	704.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.32 (br. s., 1H), 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.52 (t, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.66 (m, 2H), 3.46 (t, J = 11.0 Hz, 0.5H), 3.02 - 3.29 (m, 2H), 2.95 (dt, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 11.3 Hz, 0.5H), 2.68 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 5.9 Hz, 2H)
189	704.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.32 (br. s., 1H), 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.52 (t, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.66 (m, 2H), 3.46 (t, J = 11.0 Hz, 0.5H), 3.02 - 3.29 (m, 2H), 2.95 (dt, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 11.3 Hz, 0.5H), 2.68 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 5.9 Hz, 2H)

190	704.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.32 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.98 (br. m., 1H), 4.26 - 4.55 (br. m., 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.80 (dt, J = 12.5, 3.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.45 (br. s., 3H)
191	707.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.38 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 8.4, 3.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.22 (br. t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.30 - 4.47 (m, 1H), 4.27 (dt, J = 12.5, 4.3 Hz, 0.5H), 4.13 (dt, J = 14.5, 4.3 Hz, 0.5H), 3.87 (dd, J = 26.2, 12.9 Hz, 0.5H), 3.53 - 3.72 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.79 - 2.05 (m, 3H), 1.65 (s, 1H)
192	693.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.59 (br. s., 1H), 9.38 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.68 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 1H), 7.16 (br. s., 1H), 5.55 (dt, J = 23.9, 3.1 Hz, 0.5H), 5.42 (dt, J = 23.9, 3.1 Hz, 0.5H), 4.39 - 4.57 (m, 1H), 4.30 (ddd, J = 39.5, 14.0, 3.5 Hz, 0.5H), 4.15 (dt, J = 11.2, 6.8 Hz, 0.5H), 3.75 - 4.04 (m, 1.5H), 3.68 (dt, J = 11.5, 7.0 Hz, 0.4H), 2.68 (s, 3H), 2.29 - 2.40 (m, 1H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 2.10 - 2.39 (m, 1H)
193	693.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.59 (br. s., 1H), 9.38 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.68 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 1H), 7.16 (br. s., 1H), 5.55 (dt, J = 23.9, 3.1 Hz, 0.5H), 5.42 (dt, J = 23.9, 3.1 Hz, 0.5H), 4.39 - 4.57 (m, 1H), 4.30 (ddd, J = 39.5, 14.0, 3.5 Hz, 0.5H), 4.15 (dt, J = 11.2, 6.8 Hz, 0.5H), 3.75 - 4.04 (m, 1.5H), 3.68 (dt, J = 11.5, 7.0 Hz, 0.4H), 2.68 (s, 3H), 2.29 - 2.40 (m, 1H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 2.10 - 2.39 (m, 1H)

194	689.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 0.6H), 8.59 (d, J = 9.0 Hz, 0.6H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 0.4H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 0.6H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 0.6H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 0.4H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.01 (quin, J = 6.3 Hz, 0.4H), 4.34 - 4.45 (m, 0.6H), 4.12 - 4.22 (m, 0.7H), 4.04 (dt, J = 11.4, 7.2 Hz, 0.7H), 3.65 - 3.74 (m, 0.7H), 2.68 (s, 3H), 2.00 - 2.17 (m, 2H), 1.88 - 2.00 (m, 1H), 1.77 (m, 0.4H), 1.65 (m, 0.6H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H)
195	689.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 0.6H), 8.59 (d, J = 9.0 Hz, 0.6H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 0.4H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 0.6H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 0.6H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 0.4H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.01 (quin, J = 6.3 Hz, 0.4H), 4.34 - 4.45 (m, 0.6H), 4.12 - 4.22 (m, 0.7H), 4.04 (td, J = 11.4, 7.2 Hz, 0.7H), 3.65 - 3.74 (m, 0.7H), 2.68 (s, 3H), 2.00 - 2.17 (m, 2H), 1.88 - 2.00 (m, 1H), 1.77 (m, 0.4H), 1.65 (m, 0.6H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H)
196	719.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.24 (dt, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.08 (dt, J = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.67 (m, 1H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.53 - 1.69 (m, 4H), 1.21 (s, 3H)
197	773.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s., 1H), 9.38 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (br. d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 9.4, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.43 - 3.56 (m, 1H), 3.16 (td, J = 12.5, 2.7 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.72 - 1.95 (m, 4H)

198	725.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.74 (br. s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 9.0, 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.05 - 4.25 (m, 2H), 3.78 - 3.90 (m, 1H), 3.53 (ddd, J = 14.1, 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.40 (ddd, J = 13.3, 10.6, 2.7 Hz, 1H), 1.89 (br. t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.43 - 1.58 (m, 2H)
199	725.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 9.0, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.07 (br. t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.91 (br. t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.16 - 2.27 (m, 3H), 2.12 - 2.26 (m, J = 14.1 Hz, 4H)
200	718.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.30 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.45 (br. d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 3H)
201	689.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (br. s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.02 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 9.0, 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.33 (m, 1H), 4.05 (dt, J = 11.5, 7.7 Hz, 0.5H), 3.86 (dd, J = 11.9, 7.2 Hz, 0.5H), 3.78 (ddd, J = 12.1, 8.2, 3.9 Hz, 0.5H), 3.53 - 3.65 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 11.9, 8.0 Hz, 0.5H), 2.68 (s, 3H), 2.26 - 2.45 (m, 1H), 2.02 - 2.20 (m, 1H), 1.49 - 1.72 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 1.5H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 1.5H)

202	689.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (dt, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 0.5H), 4.74 (t, J = 5.5 Hz, 0.5H), 4.15 - 4.26 (m, 1H), 4.07 (dt, J = 11.6, 7.5 Hz, 0.5H), 3.84 (dd, J = 11.3, 6.7 Hz, 0.5H), 3.78 - 3.87 (m, 1H), 3.62 (dt, J = 11.7, 7.8 Hz, 0.5H), 3.38 - 3.55 (m, 3H), 2.34 - 2.48 (m, 1H), 1.95 - 2.13 (m, 1H), 1.67 - 1.88 (m, 1H)
203	689.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (td, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.01 - 4.26 (m, 2H), 3.83 (td, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.53 (ddd, J = 13.0, 9.8, 2.7 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J = 12.0, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.88 (br. t, J = 12.7 Hz, 2H), 1.38 - 1.59 (m, 2H)
204	675.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.31 (dt, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (br. t, J = 1.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.85 (m, J = 7.0 Hz, 4H), 3.71 (br. t, J = 4.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H)
205	577.1	Sal de clorhidrato: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.58 (s, 1H), 10.42 (br. s., 1H), 9.65 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 - 8.66 (m, 2H), 8.06 (br. d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.54 (m, 3H), 7.13 - 7.37 (m, 3H), 2.50 (s, 3H)
206	576.0	Sal de clorhidrato: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.68 (br. s., 1H), 8.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 3H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)
207	663.1	sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 9.89 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.44 - 7.59 (m, 3H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H)

208	682.0	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 13.03 (br. s., 1H), 10.74 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H)
209	709.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.74 (br. s., 1H), 9.41 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.40 - 8.58 (m, 2H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (br. d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.17 (s, 6H)
210	695.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.74 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 4.7 Hz, 3H)
211	681.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.74 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (br. s, 2H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H)
212	664.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.74 (s, 1H), 9.49 (br. s., 1H), 9.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.0 Hz, 1H)
213	630.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.48 (br. s., 1H), 9.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.77 (m, 9H), 7.30 (td, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.4 Hz, 1H)
214	605.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s., 1H), 9.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.48 - 8.54 (m, 3H), 8.35 (br. s, 1H), 8.33 (br. s, 1H), 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.46 (m, 2H), 7.28 (td, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)

215	607.1	sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.85 (br. s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.85 - 9.04 (m, 2H), 8.44 - 8.60 (m, 4H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 3H), 7.28 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.3 Hz, 3H)
216	621.1	sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.75 (br. s., 1H), 9.45 (s, 1H), 8.49 - 8.58 (m, 4H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 2H), 7.49 - 7.59 (m, 3H), 7.28 (td, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.74 (br. d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 2.0 Hz, 6H)
217	593.1	sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.49 - 8.59 (m, 3H), 8.44 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 8.33 (br. s., 2H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 3H), 7.28 (td, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 5.7 Hz, 2H)
218	633.1	sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 10.08 (br. s., 1H), 9.83 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 3H), 7.28 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.21 - 4.34 (m, 2H), 4.01 - 4.15 (m, 2H), 2.27 - 2.45 (m, 2H)
219	647.2	sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.94 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 2H), 7.49 - 7.61 (m, 3H), 7.28 (td, J = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.43 (br. s., 2H), 3.31 (br. s., 2H), 2.07 (br. s., 2H), 1.89 (br. s., 2H)
220	663.2	sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.47 - 8.59 (m, 4H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.73 (m, 5H), 7.28 (td, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.33 (br. s., 4H)
221	635.2	sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.54 (br. s., 1H), 9.46 (s, 1H), 8.45 - 8.61 (m, 4H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 2H), 7.48 - 7.62 (m, 3H), 7.28 (td, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.80 (br. d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (br. d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.29 (br. s., 1H), 3.16 (br. s., 1H), 2.78 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

222	635.2	sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.81 - 8.95 (m, 2H), 8.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 2H), 7.48 - 7.60 (m, 3H), 7.28 (td, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.40 (spt, J = 6.3 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
223	620.1	sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.41 - 8.47 (m, 1H), 8.30 - 8.36 (m, 1H), 8.26 (br. t, J = 4.7 Hz, 3H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 2H), 7.43 - 7.56 (m, 3H), 7.28 (td, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 5.9 Hz, 2H)
224	648.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.82 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.41 (m, 1H), 8.29 - 8.36 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 2H), 7.38 - 7.55 (m, 3H), 7.27 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21 (br. s., 2H), 2.56 (br. s, 6H)
225	649.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.81 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.68 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 2H), 7.23 (td, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.26 (quin, J = 5.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
226	663.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.26 (br. d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.70 (m, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.15 (br. s., 2H), 4.02 (quin, J = 5.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.11 (br. t, J = 4.7 Hz, 2H)
227	651.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 3H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.34 (m, 1H), 5.12 (quin, J = 5.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.55 - 3.74 (m, 2H)

228	661.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.80 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 2H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.24 (td, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.60 (br. s., 4H), 1.49 - 1.65 (m, 4H), 1.35 - 1.49 (m, 2H)
229	677.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.81 (br. s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.24 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61 (br. s., 1H), 4.10 (br. s., 2H), 3.51 (br. s., 1H), 2.79 - 3.00 (m, 2H), 2.33 (br. s., 2H), 1.75 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.31 - 1.54 (m, 2H)
230	662.2	Bis-sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.48 - 8.57 (m, 3H), 8.39 - 8.47 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 1H), 7.66 (td, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 3H), 7.17 - 7.33 (m, 2H), 4.44 (br. s., 2H), 3.25 (br. s., 4H), 3.06 (br. s., 4H)
231	693.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s., 1H), 9.86 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (br. d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 2H), 7.51 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.11 (br. s., 1H), 4.57 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.79 – 3.86 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 3.57 - 3.68 (m, 3H), 3.43 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.29 (br. t, J = 10.2 Hz, 1H)
232	693.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s., 1H), 9.86 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (br. d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 2H), 7.51 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.11 (br. s., 1H), 4.57 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.79 – 3.86 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 3.57 - 3.68 (m, 3H), 3.43 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.29 (br. t, J = 10.2 Hz, 1H)

233	691.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.82 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 8.14 (br. s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.68 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.24 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.11 (br. s., 2H), 3.29 (dd, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 3.05 (br. d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.95 (br. d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.21 (br. t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.96 (br. t, J = 9.8 Hz, 1H), 1.45 - 1.75 (m, 4H), 0.86 - 1.02 (m, 1H)
234	691.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.82 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 8.14 (br. s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.68 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.24 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.11 (br. s., 2H), 3.29 (dd, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 3.05 (br. d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.95 (br. d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.21 (br. t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.96 (br. t, J = 9.8 Hz, 1H), 1.45 - 1.75 (m, 4H), 0.86 - 1.02 (m, 1H)
235	677.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.68 (m, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 2H), 7.24 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.97 (br. d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.53 (qd, J = 11.2, 4.9 Hz, 2H), 2.90 (br. s., 2H), 1.82 - 1.97 (m, 1H), 1.53 - 1.75 (m, 3H)
236	677.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.68 (m, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 2H), 7.24 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.97 (br. d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.53 (qd, J = 11.2, 4.9 Hz, 2H), 2.90 (br. s., 2H), 1.82 - 1.97 (m, 1H), 1.53 - 1.75 (m, 3H)
237	677.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.71 (m, 2H), 7.51 (ddd, J = 7.8, 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.28 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.25 - 2.44 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

238	635.2	sal de TFA: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.93 (br. s., 1H), 9.88 (br. s., 1H), 9.43 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 2H), 7.54 - 7.63 (m, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.28 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.21 (quin, J = 5.9 Hz, 1H), 2.88 (br. s., 3H), 2.67 (br. s., 3H), 1.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H)
242	655.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.74 (s, 1H), 9.98 (br. s., 1H), 9.20 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.37 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.67 (sxt, J = 7.3 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
243	641.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.27 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.48 - 8.58 (m, 3H), 8.38 - 8.48 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 2H), 7.65 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 1H), 7.51 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H)
244	724.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 9.4 Hz, 0.65H), 8.58 (d, J = 9.4 Hz, 0.35H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 0.35H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 0.65H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 0.35H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 0.65H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 0.35H), 7.62 - 7.70 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 0.65H), 7.38 - 7.54 (m, 3.35H), 7.19 - 7.36 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 0.65H), 4.23 (t, J = 7.2 Hz, 1.3H), 3.96 (t, J = 7.6 Hz, 0.7H), 3.23 (t, J = 7.4 Hz, 1.3H), 3.17 (s, 2H), 3.16 (t, J = 7.4 Hz, 0.7H), 2.52 (s, 1H), 2.51 (s, 3H)
245	718.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.48 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 2H), 3.79 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 2H), 3.30 (s, 3H), 2.59 (br. s., 7H)
246	710.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.39 (br. s., 1H), 9.09 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.53 - 8.58 (m, 1H), 8.51 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.77 (m, 1H), 7.61 - 7.69 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.41 (br. s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (br. s., 1H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 3.75 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H)

247	696.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.62 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.54 (br. s., 2H), 8.48 - 8.52 (m, 2H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 3H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H)
248	703.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.24 (br. d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.08 (br. d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.55 - 3.68 (m, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 2.51 (br. s., 3H), 1.55 - 1.68 (m, 4H), 1.21 (s, 3H)
249	675.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.41 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.78 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 - 8.51 (m, 1H), 8.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.8, 5.9 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.51 (br. s., 3H), 0.58 - 0.70 (m, 4H)
250	688.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.46 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (br. s., 2H), 3.82 (br. s., 2H), 3.30 (br. s., 3H), 2.57 (br. s., 4H), 2.33 (br. s., 3H)
251	639.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.86 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.26 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.47 - 8.54 (m, 3H), 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.23 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.51 (br. s., 3H)
252	700.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.32 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.75 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (td, J = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.88 (br. s., 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.57 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.52 (br. s., 3H), 1.73 - 1.93 (m, 4H)

253	693.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.39 (br. s, 1H), 9.01 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H), 8.57 - 8.67 (m, 1H), 8.49 (br. s, 1H), 8.42 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 11.7, 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.53 (m, 3H), 7.31 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 0.5H), 4.85 (d, J = 5.1 Hz, 0.5H), 4.68 (t, J = 5.9 Hz, 0.5H), 4.59 (t, J = 5.5 Hz, 0.5H), 3.87 - 3.99 (m, 1H), 3.71 - 3.87 (m, 1.5H), 3.42 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (s, 1.5H), 3.21 - 3.30 (m, 1.5H), 3.19 (s, 1.5H), 2.52 (br. s., 3H)
254	679.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.74 (sxt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.55 (dt, J = 13.1, 5.8 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.34 - 3.38 (m, 1H), 2.51 (br. s., 3H)
255	691.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.95 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.59 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (br. s. 3H)
256	728.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.30 (br. s., 0.5H), 9.27 (br. s., 0.5H), 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 8.63 (d, J = 6.7 Hz, 0.5H), 8.60 (d, J = 6.7 Hz, 0.5H), 8.51 (s, 0.5H), 8.50 (s, 0.5H), 8.43 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.40 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 7.61 - 7.72 (m, 2H), 7.48 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.14 - 7.25 (m, 1H), 6.88 - 7.04 (m, 1H), 4.23 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.74 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.15 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.05 - 3.13 (m, 2H), 2.51 (br. s., 3H), 2.00 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.69 - 1.86 (m, 4H)

257	714.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.30 (br. s., 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (td, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.14 (dtd, J = 18.6, 12.6, 5.9 Hz, 5H), 2.52 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.00 (t, J = 5.1 Hz, 4H)
258	700.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.33 (br. s., 1H), 9.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.62 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.52 (s, 0.5H), 8.51 (s, 0.5H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 7.61 - 7.73 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.17 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (br. s., 1H), 4.36 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.69 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.51 (br. s., 3H), 2.32 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.24 (t, J = 6.8 Hz, 1H)
259	729.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.29 (br. s., 1H), 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.69 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 2H), 7.18 (td, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 10.4, 7.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 3.53 (br. s., 1H), 3.08 (br. s., 4H), 2.58 (br. s., 4H), 2.51 (br. s., 3H)
260	663.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.93 (br. t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 7.25 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.56 (br. d, J = 2.0 Hz, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.51 (br. s., 3H)
261	677.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.39 (br. s., 1H), 9.03 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 9.01 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 8.61 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.55 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.0 Hz, 0.5H), 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 0.5H), 8.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.71 (m, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.58 - 3.72 (m, 2H), 3.41 (s, 1.5H), 3.34 (s, 1.5H), 3.18 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1.5H), 2.51 (br. s., 3H)

262	677.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 2H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 7.42 (td, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 7.25 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.51 (br. s., 3H), 1.86 (q. J = 6.7 Hz, 2H)
263	696.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (s, 1H), 9.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.50 (m, J = 12.1 Hz, 2H), 7.42 (td, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 - 2.53 (m, 3H)
264	710.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.41 (s, 0.5H), 9.35 (s, 0.5H), 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 8.97 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.63 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.60 (d, J = 5.1 Hz, 0.5H), 8.56 (d, J = 4.3 Hz, 0.5H), 8.50 (s, 0.5H), 8.47 (s, 0.5H), 8.43 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.14 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 8.12 (d, J = 7.1 Hz, 0.5H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 7.85 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 0.5H), 7.81 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 0.5H), 7.59 - 7.73 (m, 2H), 7.37 - 7.55 (m, 4H), 7.18 - 7.36 (m, 3H), 5.18 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.47 (s, 1.5H), 3.20 (s, 1.5H), 2.51 (br. s, 3H)
265	724.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.41 (s, 0.5H), 9.35 (s, 0.5H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 8.98 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 8.54 - 8.62 (m, 2.5H), 8.45 - 8.51 (m, 1.5H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 7.60 - 7.72 (m, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 7.19 - 7.36 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.80 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.52 (br. s., 3H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 1.5H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 1.5H)
266	710.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.42 (s, 0.5H), 9.36 (s, 0.5H), 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 8.98 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.59 (br. s., 2H), 8.50 (s, 0.5H), 8.47 (s, 0.5H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 7.58 - 7.73 (m, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 7.19 - 7.36 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.45 (s, 1.5H), 3.15 (s, 1.5H), 2.52 (br. s, 3H)

267	744.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.25 (br. s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 2H), 7.17 (td, J = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.03 - 4.21 (m, 2H), 3.79 - 4.03 (m, 3H), 3.61 - 3.79 (m, 4H), 2.51 (br. s., 3H), 2.24 (dd, J = 13.5, 8.0 Hz, 1H), 1.82 - 1.97 (m, 2H), 1.62 - 1.82 (m, 3H)
268	689.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.56 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.24 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.3 Hz, 0.5H), 4.85 (d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.31 (dd, J = 12.7, 3.3 Hz, 0.5H), 4.07 - 4.15 (m, 1H), 3.95 - 4.04 (m, 0.5H), 3.57 - 3.70 (m, 1H), 3.36 - 3.44 (m, 1.5H), 3.05 (dd, J = 12.1, 8.6 Hz, 0.5H), 2.51 (br. s., 3H), 1.76 - 2.01 (m, 2H), 1.42 - 1.61 (m, 2H)
269	689.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.56 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.2, 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.24 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.3 Hz, 0.5H), 4.85 (d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.31 (dd, J = 12.1, 3.1 Hz, 0.5H), 4.04 - 4.15 (m, 1H), 3.95 - 4.04 (m, 0.5H), 3.57 - 3.70 (m, 1H), 3.36 - 3.45 (m, 1.5H), 3.05 (dd, J = 12.3, 8.8 Hz, 0.5H), 2.51 (br. s., 3H), 1.77 - 2.01 (m, 2H), 1.42 - 1.62 (m, 2H)
270	724.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.39 (s, 0.5H), 9.36 (s, 0.5H), 9.04 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 9.02 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.55 - 8.68 (m, 1.5H), 8.49 (s, 0.5H), 8.49 (s, 0.5H), 8.41 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.38 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.31 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.08 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.91 (m, 1H), 7.67 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 3H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 2H), 7.21 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.06 (q, J = 7.0 Hz, 0.5H), 5.93 (q, J = 7.0 Hz, 0.5H), 3.18 (s, 1.5H), 2.93 (s, 1.5H), 2.51 (br. s., 3H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H)

271	696.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.59 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.32 (td, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 7.25 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.52 (br. s., 3H)
272	640.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.52 (br. s., 2H), 9.43 (s, 1H), 9.25 (br. s., 1H), 8.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.55 (m, 3H), 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.51 (br. s., 3H)
273	639.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.50 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (br. s., 2H), 8.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H).
274	649.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (br. d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.50 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (td, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.25 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.52 (br. s., 3H)
275	663.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.39 (s, 0.5H), 9.38 (s, 0.5H), 9.03 (d, J = 6.7 Hz, 0.5H), 9.01 (d, J = 6.7 Hz, 0.5H), 8.61 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.56 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.3 Hz, 0.5H), 4.76 (t, J = 5.5 Hz, 0.5H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.76 (m, 3H), 3.42 (s, 1.5H), 3.17 (s, 1.5H), 2.52 (br. s., 3H)

276	663.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (br. d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 7.42 (td, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.25 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.54 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.45 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.52 (br. s., 3H), 1.78 (quin, J = 6.7 Hz, 2H)
277	633.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.45 (s, 0.3H), 9.39 (s, 0.7H), 9.02 (d, J = 8.2 Hz, 0.3H), 9.01 (d, J = 8.6 Hz, 0.7H), 8.64 (d, J = 9.4 Hz, 0.3H), 8.60 (d, J = 9.4 Hz, 0.7H), 8.51 (s, 0.3H), 8.49 (s, 0.7H), 8.46 (d, J = 9.4 Hz, 0.3H), 8.43 (d, J = 9.4 Hz, 0.7H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 0.3H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 0.7H), 7.59 - 7.72 (m, 2H), 7.45 - 7.57 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.25 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.51 (br. s., 3H)
278	677.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.40 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 9.01 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.64 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.61 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.7 Hz, 0.5H), 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 0.5H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.41 (td, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.3 Hz, 0.5H), 4.52 (t, J = 4.7 Hz, 0.5H), 3.82 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.44 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 1.5H), 3.14 (s, 1.5H), 2.52 (br. s., 1.5H), 2.51 (br. s., 1.5H), 1.89 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.84 (quin, J = 7.2 Hz, 1H)
279	691.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.40 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.61 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.50 (br. s., 1H), 8.39 - 8.47 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.8, 5.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 1.5H), 3.29 (s, 1.5H), 3.13 (s, 1.5H), 3.07 (s, 1.5H), 2.51 (br. s., 3H), 1.97 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 1.92 (quin, J = 6.7 Hz, 1H)

280	675.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.30 (br. d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.6, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (br. d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.99 - 4.12 (m, 1H), 3.93 (sxt, J = 6.9 Hz, 1H), 2.57 - 2.69 (m, 2H), 2.52 (br. s., 3H), 2.04 - 2.14 (m, 2H)
281	675.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.31 (br. d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (br. d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.42 (td, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.68 (m, 1H), 4.35 - 4.45 (m, 1H), 2.52 (br. s., 3H), 2.39 - 2.48 (m, 2H), 2.19 - 2.29 (m, 2H)
282	688.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.33 (br. s., 1H), 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.25 (td, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.98 (m, 1H), 4.27 - 4.59 (m, 1H), 3.15 (br. s., 2H), 2.98 (br. s., 3H), 2.79 (td, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 2.52 (br. s., 3H), 1.44 (br. s., 3H)
283	701.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.40 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.73 (m, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.17 - 7.36 (m, 2H), 5.24 (br. s, 1H), 4.75 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.51 (br. s., 3H), 1.96 - 2.10 (m, 4H)
284	686.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.33 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 2H), 7.52 (ddd, J = 7.8, 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.21 (br. s., 1H), 4.16 (br. s., 1H), 4.11 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.79 (m, 1H), 2.52 (br. s., 3H), 1.80 (d, J = 9.8 Hz, 1H)

285	705.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (s, 1H), 9.53 (br. s., 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.8, 5.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.9 Hz, 0.5H), 4.62 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.49 (t, J = 14.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 3.92 (d, J = 11.3 Hz, 0.5H), 3.52 - 3.69 (m, 5H), 3.04 - 3.22 (m, 1.5H), 2.84 (dd, J = 12.7, 10.8 Hz, 0.5H), 2.51 (br. s., 3H)
286	705.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.43 (br. s., 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.62 (d, J = 12.9 Hz, 0.5H), 4.52 (d, J = 14.0 Hz, 0.5H), 4.47 (d, J = 14.0 Hz, 0.5H), 4.02 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 3.92 (d, J = 11.7 Hz, 0.5H), 3.43 - 3.67 (m, 5H), 3.03 - 3.22 (m, 1.5H), 2.80 - 2.91 (m, 0.5H), 2.51 (br. s., 3H)
287	677.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.55 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 7.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (td, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (br. t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.52 (br. s., 3H), 1.19 (s, 6H)
288	724.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.53 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 - 8.64 (m, 1H), 8.50 - 8.54 (m, 2H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.42 (td, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.52 (br. s., 3H), 1.83 (s, 6H)
289	710.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.41 (s, 1H), 9.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.6, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.36 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.52 (br. s., 3H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

290	691.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 9.39 (s, 0.5H), 9.38 (s, 0.5H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 9.00 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 8.62 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.49 (s, 1H), 8.40 - 8.47 (m, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 0.5H), 4.54 (s, 0.5H), 3.90 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.44 (s, 1.5H), 3.25 (s, 1.5H), 2.51 (br. s., 3H), 1.23 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)
291	686.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.54 (s, 1H), 9.62 (br. s., 1H), 9.58 (br. s., 0.5H), 9.50 (br. s, 0.5H), 9.10 (br. s., 0.5H), 9.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.93 (br. s., 0.5H), 8.69 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.64 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.58 (s, 0.5H), 8.57 (s, 0.5H), 8.50 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.47 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.8, 5.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 0.5H), 5.09 (s, 0.5H), 4.55 (br. s., 1H), 4.39 - 4.47 (m, 0.5H), 4.23 - 4.33 (m, 0.5H), 3.84 (br. d, J = 12.1 Hz, 0.5H), 3.76 (br. d, J = 12.1 Hz, 0.5H), 3.64 - 3.73 (m, 1H), 3.56 - 3.63 (m, 1H), 2.51 - 2.56 (m, 3H), 2.17 - 2.29 (m, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 1H)
292	732.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.50 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.2, 7.0, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 1.5H), 3.37 (br. s., 2H), 3.24 (br. s., 1.5H), 3.16 (s, 2H), 2.63 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.53 - 2.57 (m, 2H), 2.52 (br. s., 3H), 2.22 (br. s., 2H)
293	700.2	Sal de ácido fórmico: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.32 (br. s., 0.5H), 9.30 (br. s., 0.5H), 9.07 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 8.62 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.55 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.51 (s, 0.5H), 8.50 (s, 0.5H), 8.45 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.43 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 7.63 - 7.71 (m, 2H), 7.50 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.20 (td, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08 (br. s., 0.5H), 4.79 (br. s., 0.5H), 4.45 (d, J = 12.1 Hz, 0.5H), 4.32 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 3.89 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 3.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.0 Hz, 0.5H), 3.48 - 3.55 (m, 2H), 2.51 (br. s., 3H), 2.23 (br. s., 0.5H), 2.04 (br. s., 1.5H), 1.87 - 2.01 (m, 2H)

294	711.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.41 (s, 0.5H), 9.36 (s, 0.5H), 9.04 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.96 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 8.76 (s, 0.5H), 8.68 (s, 0.5H), 8.55 - 8.66 (m, 2H), 8.40 - 8.53 (m, 2H), 8.30 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.11 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 7.59 - 7.71 (m, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.41 (td, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.54 (s, 1.5H), 3.23 (s, 1.5H), 2.51 (br. s., 3H)
295	674.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.34 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.24 (td, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (br. s., 2H), 3.85 (br. s., 2H), 3.06 (br. s., 4H), 2.51 (br. s., 3H)
296	711.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1H), 9.42 (s, 0.5H), 9.35 (s, 0.5H), 9.19 (d, J = 4.3 Hz, 0.5H), 9.19 (d, J = 4.3 Hz, 0.5H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 8.96 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 0.5H), 8.79 (d, J = 5.5 Hz, 0.5H), 8.66 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.50 (s, 0.5H), 8.47 (s, 0.5H), 8.45 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.28 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 7.91 (d, J = 9.4 Hz, 0.5H), 7.60 - 7.72 (m, 2H), 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.18 - 7.36 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.56 (s, 1.5H), 3.25 (s, 1.5H), 2.52 (br. s., 3H)
297	607.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.34 (br. s., 1H), 9.87 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.33 (m, 1H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.52 (br. s., 2H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (br. s., 3H)
298	623.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.40 (br. s., 1H), 9.86 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 2H), 5.51 (br. s., 2H), 3.91 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)
299	710.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.39 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 9.02 (dd, *J* = 13.9, 8.4 Hz, 1H), 8.68 br. s., 1H), 8.62 (d, *J* = 9.0 Hz. 1H), 8.56 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.28 – 8.43 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 12.7, 8.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.72 (m, 2H), 7.36 – 7.53 (m, 4H), 7.19 – 7.36 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.11 (s, 1H)

300	573.4	RMN ^{1}H (MeOH-d_4) δ: 9.03 (s, 1 H), 8.33 - 8.51 (m, 3 H), 7.85 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 3 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.05 (td, *J* = 9.2, 2.0 Hz,1 H), 6.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 3.08 (q, *J*=7.4 Hz, 2 H), 1.27 (t, *J* = 1.0 Hz, 3 H).
301	591.4	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.42 (s, 2 H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 (m, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.17 - 7.27 (m, 1 H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.46 - 6.59 (m, 1 H), 5.49 (br. s., 1 H), 3.00 (m, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H).
302	627.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.80 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.42 (s, 3 H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.85 - 7.96 (m, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H) 7.18 - 7.29 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.54 (m, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 2.75 (s, 3 H).
303	607.3	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.62 (br. s., 1H), 9.87 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.72 (br. d, *J* = 1.00 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 16.40 Hz, 1H), 7.15 - 7.31 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 5.51 (br. s., 2H), 3.15 (q, J = 7.30 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.43 Hz, 3H)
304	723-3	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 9.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 14.5, 9.0 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.50 (m, 4H), 7.29 (td, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.05 (br. s., 4H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).
305	745.4	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.50 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.47 – 8.52 (m, 3H), 8.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.52 (m, 9H), 4.34 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).
306	710.3	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1H), 9.96 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.42 - 8.55 (m, 3H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.53 (m, 4H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 11.0, 9.0 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 4.3 Hz, 4H
307	738.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.50 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.52 (m, 4H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 9.8 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.29 (br. s., 1H), 1.13 - 1.25 (m, 2H)

308	712.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.50 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.52 (m, 4H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.22 - 3.27 (m, 5H), 2.82 (s, 3H)
309	725.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.49 (br. s., 1H), 9.90 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 3H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.51 (m, 4H), 7.23 - 7.31 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 10.6 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.63 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H)
310	724.3	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.52 (br. s., 1H), 9.93 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 - 8.55 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.50 (m, 4H), 7.23 - 7.31 (m, 1H), 7.10 - 7.19 (m, 1H), 4.63 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.48 - 3.58 (m, 1H), 3.25 - 3.30 (m, 2H), 2.85 - 2.94 (m, 2H), 1.71 - 1.81 (m, 2H), 1.40 - 1.52 (m, 2H)
311	625.3	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.73 (dd, *J* = 1.17, 7.83 Hz, 1H), 7.21 - 7.45 (m, 5H), 7.10 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H)
325	711.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.51 (br. s., 1H), 9.41 (s, 0.33H), 9.34 (s, 0.66H), 9.05 (d, *J* = 8.61 Hz, 0.33H), 8.95 (d, *J* = 8.22 Hz, 0.66H), 8.72 - 8.90 (m, 2H), 8.64 (d, *J* = 9.39 Hz, 0.33H), 8.41 - 8.60 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.00 Hz, 0.66H), 8.17 (d, *J* = 8.22 Hz, 0.66H), 8.11 (d, *J* = 8.22 Hz, 0.33H), 7.96 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.57 - 7.72 (m, 2H), 7.36 - 7.57 (m, 5H), 7.10 - 7.36 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.31 (s, 1H)
326	619.1	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ:10.52 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.53 (m, 2H),8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.69 (m, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 4.7Hz, 3H)
327	575.2	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ:10.15 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.37 - 8.55 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.32(m, 3H), 7.04 - 7.17 (m, 3H), 6.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.51 (br. s., 1H), 3.81 (s, 3H)
328	605.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.51 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.03 - 9.22 (m, 1H), 8.44 - 8.62 (m, 4H), 8.05 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.86 - 7.96 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.67, 8.02 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 5.48, 8.22 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.39 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)

329	587.2	RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ:9.00 (s, 1H), 8.51 - 8.61 (m, 3H), 8.48 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.30 - 7.46 (m, 3H), 7.06 - 7.15 (m, 1H), 2.55 (d, *J* = 2.35 Hz, 3H)
330	551.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.52 (br. s., 1H), 10.08 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 - 8.45 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.13 - 7.36 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.55 (d, *J* = 2.35 Hz, 3H)
331	748.0	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.72 (br. s., 1H), 9.32 - 9.54 (m, 1H), 8.87 - 9.10 (m, 1H), 8.65 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.37 - 8.55 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 7.85 - 8.05 (m, 2H), 7.67 (td, *J* = 7.97, 11.84 Hz, 1H), 7.42 - 7.60 (m, 4H), 7.19 - 7.37 (m, 2H), 5.15 (s., 1.5H), 4.90 (s, 1.5H), 3.47 (s, 1.5H), 3.17 (s, 1.5H)
332	554.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.52 (br. s., 1H), 10.00 (s, 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.36 (q, *J* = 9.26 Hz, 2H), 8.18 (br. s., 1H), 7.62 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 3.71 (br. s., 2H), 2.71 (br. s., 2H), 2.55 (d, *J* = 2.35 Hz, 3H)
333	540.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.48 (br. s., 1H), 9.87 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.43 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.40 (dt, *J* = 5.48, 8.02 Hz, 1H), 7.17 - 7.32 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
334	660.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.52 (br. s., 1H), 10.13 (s, 0.5H), 10.09 (s, 0.5H), 9.39 (br. s., 0.5H), 9.33 (br. s., 0.5H), 8.58 (br. s., 2H), 8.38 - 8.53 (m, 2H), 8.32 (d, *J* = 9.00 Hz, 0.5H), 8.02 (d, *J* = 9.00 Hz, 0.5H), 7.61 (dd, *J* = 4.30, 7.43 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.14 - 7.43 (m, 5H), 7.08 (d, *J* = 2.74 Hz, 0.5H), 7.01 (d, *J* = 2.74 Hz, 0.5H),5.11 (s, 1), 4.77 (s, 1H), 3.39 (s, 1.5H), 3.03 (s, 1.5H), 2.51 (s, 3H)
335	674.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.52 (d, *J* = 6.26 Hz, 1H), 10.13 (s, 0.5H), 10.08 (s, 0.5H), 9.19 (s, 0.5H), 9.11 (s, 0.5H), 8.78 (br. s., 2H), 8.32 - 8.60 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 9.00 Hz, 0.5H), 7.81 (d, *J* = 9.00 Hz, 10.5H), 7.70 (d, *J* = 5.09 Hz, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.20 - 7.36 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.30 (s, 1.5H), 3.07 (s, 1.5H), 2.51 (s, 3H), 2.23 (s, 1.5H), 2.22 (s, 1.5H)

336	674.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.48 (br. s., 1H), 9.51 (s, 0.5H), 9.45 (s, 0.5H), 8.56 (br. s., 3H), 8.49 (d, *J* = 11.35 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.00 Hz, 0.5H), 8.36 (d, *J* = 9.00 Hz, 0.5H), 8.31 (d, *J* = 9.00 Hz, 0.5H), 7.97 (d, *J* = 9.00 Hz, 0.5H), 7.61 (dd, *J* = 4.30, 7.43 Hz, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 7.24 - 7.34 (m, 3H), 7.09 - 7.24 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.34 (s, 1.5H), 3.00 (s, 1.5H), 2.76 - 2.82 (m, 1.5H), 2.75 (s, 1.5H), 2.51 (s, 3H)
337	709.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.50 (br. s., 1H), 9.79 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 3H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.80 Hz, 3H), 7.37 - 7.45 (m, 3H), 7.13 - 7.37 (m, 4H), 4.88 (s, 3H), 3.20 (br. s., 3H)
338	690.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.49 (br. s., 1H), 9.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 - 8.49 (m, 4H), 7.76 (br. s., 1H), 7.61 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.22 - 7.40 (m, 5H), 7.17 (br. s., 1H), 4.64 (br. s., 1H), 3.55 (s, 3H), 3.26 (br. s., 3H), 1.19 (br. s., 6H)
339	611.6	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.49 (br. s., 1H), 10.01 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 - 8.36 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.55 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.58 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 5.72, 8.00 Hz, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 4.62 (br. s., 1H), 3.76 (br. s., 2H), 3.63 (q, *J* = 5.64 Hz, 2H), 2.78 - 2.90 (m, 2H), 2.73 (br. s., 4H), 2.51 (s, 3H)
340	611.6	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:9.78 (s, 1H), 8.35 - 8.40 (m, 2H), 8.25 - 8.28 (m, 1H), 8.16 - 8.20 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.78 Hz, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (br. s., 1H), 4.71 (t, *J* = 5.15 Hz, 1H), 3.62 - 3.70 (m, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.06 Hz, 2H), 3.06 - 3.12 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.52 Hz, 2H), 1.92 - 2.01 (m, 2H), 2.51 (s, 3H)
341	590.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.41 (br. s., 1H), 9.86 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.38 - 8.50 (m, 3H), 7.31 - 7.49 (m, 2H), 7.18 - 7.31 (m, 2H), 7.11 (t,*J* = 8.02 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 5.51 (br. s., 2H), 3.89 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)
342	676.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.73 (br. s., 1H), 9.85 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.26 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.39 - 8.57 (m, 5H), 7.91 (dd, *J* = 1.57, 7.83 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.04 Hz, 1H), 7.44 - 7.62 (m, 3H), 7.28 (br. s., 2H)

343	563.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.53 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 - 8.48 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 16.04 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.40 (dt, *J* = 5.48, 8.02 Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 6.24 (d, *J* = 16.04 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)
344	632.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.50 (br. s., 1H), 9.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 - 8.50 (m, 3H), 8.33 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.44 - 7.55 (m, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 7.25 - 7.35 (m, 2H), 7.12 - 7.25 (m, 1H), 3.13 (br. s., 6H), 2.51 (s, 3H)
345	592.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.51 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.49 (q, *J* = 9.26 Hz, 3H), 8.23 (dd, *J* = 1.57, 7.43 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.36 - 7.51 (m, 4H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (br. s., 1H), 5.26 (t, *J* = 5.67 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 5.48 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H)
346	688.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.48 (d,J=4.70 Hz, 1 H), 9.47 (d, J=25.04 Hz, 1 H), 8.58 (br. s., 2 H), 8.48 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J=23.87, 9.39 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J=118.17, 8.61 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=7.63, 4.50 Hz, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 1 H), 7.41 (dt, J=8.22, 4.50 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=5.09 Hz, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 2 H), 7.16- 7.25 (m, 1 H), 4.81 (d, J=48.52 Hz, 2 H), 3.07 (d, J=63.00 Hz, 3 H), 2.67 (d, J=19.17 Hz, 3 H), 2.11 (d, J=6.26 Hz, 3 H)
347	565.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.51 (br. s., 1H), 10.00 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.43 - 8.49 (m, 1H), 8.32 - 8.43 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 2.87 (s, 4H), 2.50 (s, 3H)
348	615.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:9.88 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.41 - 8.50 (m, 3 H), 7.81 - 7.98 (m, 4 H), 7.53 (t, J=8.02Hz, 1 H), 7.48 (d, J=5.48 Hz, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 6.57 (s, 1 H)
349	579.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:9.88 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.41 - 8.49 (m, 3 H), 7.87 (br. s., 1 H), 7.62 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.36 - 7.43 (m, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 7.21 (t, J=9.19 Hz, 1 H), 6.48 (br. s., 2 H), 2.54 (s, 3H)
350	621.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1H), 9.86 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.34 - 7.49 (m, 3H), 7.11 - 7.32 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 5.87 Hz, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.28 Hz, 1H), 3.68 (q, *J* = 5.87 Hz, 2H), 3.33 - 3.36 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)

351	665.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:9.83 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 - 8.49 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.32 - 7.49 (m, 2H), 7.08 - 7.32 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 5.09 Hz, 2H), 3.79 - 3.90 (m, 4H), 3.67 (q, *J* = 5.74 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H)
352	559.4	RMN ^{1}H (400 MHz, AcOH-d_4) δ:9.19 (s, 1H), 8.70 - 8.79 (m, 2H), 8.42 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 3H), 7.16 - 7.43 (m, 3H), 7.10 (t, J = 9.19 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H)
353	575.4	RMN ^{1}H (400 MHz, AcOH-d_4) δ:9.15 (s, 1H), 8.56 - 8.84 (m, 2H), 8.42 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.39 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H),7.29 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.39 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)
354	750.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.93 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.99 (m, 3H), 7.39 - 7.56 (m, 3H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 1H), 3.50 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.21 - 3.27 (m, 5H), 2.82 (s, 3H)
355	763.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 3H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 4H), 7.17 - 7.24 (m, J = 9.0, 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.0, 8.6 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.67 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H)
356	581.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.54 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 14.4, 8.6 Hz, 1H), 7.22, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 5H), 2.49 - 2.48 (m, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 2H)
357	609.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.52 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.46 - 8.24 (m, 3H), 7.62 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 7.20 (2H), 2.49 - 2.48 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s,2H) .
358	574.4	RMN ^{1}H (400 MHz, ácido acético) δ:9.13 (s, 1H), 8.74 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.87 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.80(d, J = 5.48 Hz, 1H), 7.44 - 7.63 (m, 2H), 7.19 - 7.36 (m, 1H), 7.14 (t, J = 9.00 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 7.83 Hz, 6H)

359	762.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.98 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 10.6, 9.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.49 - 3.57 (m, 1H), 3.25 - 3.29 (m, 2H), 2.85 - 2.94 (m, 2H), 1.71 - 1.82 (m, 2H), 1.40 - 1.52 (m, 2H)
345	360.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1 H), 9.84 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 8.69 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.48 - 8.58 (m, 3 H), 7.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.48 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 7.40 (td, J=7.8, 5.5 Hz, 1 H), 7.30 (td, J=8.6, 5.9 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 2.50 (br. s., 3 H)
360	598.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1 H), 9.88 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 8.41 - 8.54 (m, 3 H), 7.93 (dd, J=10.8, 7.6 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.39 (td, J=7.8, 5.9 Hz, 1 H), 7.29 (td, J=8.6, 5.9 Hz, 1 H), 7.20 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 2.50 (br. s., 3 H)
361	601.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1 H), 9.82 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.46 - 8.55 (m, 3 H), 8.36 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 3 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.29 (td, J=9.0, 6.3 Hz, 1 H), 7.19 (t, J=9.4 Hz, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 2.50 (br. s., 3 H)
362	610.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 3H), 7.67 (dd, J(t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 5.4Hz, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 2H).
363	723.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.50 (br. s., 1 H), 9.78 (s, 1 H), 8.58 (br. s., 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.40 - 8.47 (m, 3 H), 8.35 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 7.72 - 7.73 (m, 1 H), 7.65 (d, J=8.22 Hz, 3 H), 7.63 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.24 - 7.33 (m, 3 H), 7.19 (br. s., 2 H), 3.90 (t, J=7.43 Hz, 2 H), 3.06 - 3.13 (m, 5 H)
364	728.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 9.92 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.42 - 8.55 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.51 (m, 3H), 7.25 - 7.33 (m, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 1H), 3.50 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.21 - 3.27 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

365	743.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.88 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 - 8.56 (m, 3H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.52 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 1H), 7.04 - 7.14 (m, 1H), 3.20 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H)
366	742.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.56 (br. s., 1H), 9.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.50 (m, 3H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 1H), 4.63 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.49 - 3.58 (m, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 2H), 2.85 - 2.94 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.71 - 1.81 (m, 2H), 1.40 - 1.51 (m, 2H)
367	593.3	RMN ^{1}H (400 MHz, AcOH-d_4) δ:9.24 (br. s., 1H), 8.78 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.47 - 7.68 (m, 2H), 7.24 - 7.40 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 9.20 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)
368	604.4	RMN ^{1}H (400 MHz, AcOH-d_4) δ:9.14 (br. s., 1H), 8.66 - 8.77 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.50 - 7.61 (m, 1H), 7.20 - 7.38 (m, 2H), 6.93 - 7.20 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 2.73 - 2.89 (m, 3H)
369	574.4	RMN ^{1}H (400 MHz, AcOH-d_4) δ:9.18 (br. s., 1H), 8.57 - 8.84 (m, 2H), 8.42 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 - 7.69 (m, 2H), 7.29 (td, *J* =3.96, 8.12 Hz, 1H), 6.98 - 7.18 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)
370	760.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.74 (br. s., 1 H), 9.40 (s, 1 H), 8.96 - 9.04 (m, 1 H), 8.73 (d, J=9.00 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.38 - 8.46 (m, 1 H), 8.33 (d, J=4.30 Hz, 1 H), 7.88 - 8.00 (m, 3 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H), 7.55 (t, J=8.02 Hz, 1 H), 7.39 - 7.50 (m, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.07 (dd, J=7.04, 5.48 Hz, 1 H), 4.23 (t, J=7.24 Hz, 1 H), 3.96 (t, J=7.43 Hz, 1 H), 3.23 (t, J=7.24 Hz, 2 H), 3.17 (s, 3 H) rotamers ratio 1:2
371	754.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.35 (br. s., 1 H), 9.39 (s, 1 H), 8.95 - 9.05 (m, 1 H), 8.73 (d, J=9.00 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.38 - 8.46 (m, 1 H), 8.33 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 7.92 - 8.00 (m, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 3 H), 7.39 - 7.50 (m, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 1 H), 7.13 (t, J=8.61 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=7.04, 5.48 Hz, 1 H), 4.23 (t, J=7.43 Hz, 1 H), 3.96 (t, J=7.43 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.23 (t, J=7.43 Hz, 2 H), 3.12 - 3.20 (m, 3 H), rotamers ratio 1:2

372	613.2	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8.95 - 9.15 (m, 1 H), 8.24 - 8.56 (m, 3 H), 8.03 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.68 - 7.82 (m, 2 H), 7.36 - 7.52 (m, 2 H), 7.21 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.06 - 7.17 (m, 1 H), 6.68 (d, J=7.0 Hz, 1 H)
373	593.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1 H), 8.96 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.50 - 8.56 (m, 2 H), 8.26 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.76 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.25 (m, J=5.5 Hz, 1 H), 7.08 (t, J=8.2 Hz, 2 H), 6.53 (br. s., 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.49 (br. s., 3 H)
374	609.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.41 (br. s., 1 H), 9.53 (s, 1 H), 8.94 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 8.50 - 8.58 (m, 2 H), 8.26 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 2 H), 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.31 (td, J=8.6, 5.5 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=9.4 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H)
375	691.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.85 (br. s., 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.39 - 8.48 (m, 2 H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=13.9, 7.6 Hz, 2 H), 7.23 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 7.08 (br. s., 2 H), 6.66 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 4.73 (t, J=4.7 Hz, 2 H), 3.69 (t, J=7.0 Hz, 4 H), 3.52 (dd, J=10.6, 5.5 Hz, 4 H), 2.50 (br. s, 3H), 1.76 (dt, J=13.5, 6.6 Hz, 4 H)
376	693.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.50 (br. s., 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.46 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.21 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 6.61 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 3.95 (t, J=5.9 Hz, 4 H), 3.59 (t, J=6.1 Hz, 4 H), 3.27 (s, 6 H), 2.50 (s, 3 H)
377	822.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.94 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 - 8.57 (m, 3H), 8.29 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.76,4.89 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 1H), 7.37 - 7.59 (m, 4H), 7.27 (br. s., 2H), 6.78 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 5.09,7.04 Hz, 1H), 3.57 - 3.67 (m, 4H), 3.07 - 3.16 (m, 4H)
378	833.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 - 8.58 (m, 4H), 8.30 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.82 - 8.02 (m, 4H), 7.40 - 7.54 (m, 4H),7.28 (br. s., 1H), 7.21 (s, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 6H), 3.03 (br. s., 4H), 2.45 (br. s., 4H)
379	542.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1H), 10.06 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.21 - 8.35 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.43 Hz, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 1H), 7.30 (dt, J = 5.87, 8.61 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 5.11 (br. s., 1H), 4.46 (d, J = 4.70 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H)

380	829.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.49 - 8.55 (m, 1H), 8.43 - 8.49 (m, 1H), 8.30 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.43 Hz, 1H), 7.84 - 7.93 (m, 3H), 7.34 - 7.56 (m, 4H), 7.23 - 7.34 (m, 1H), 7.09 - 7.23 (m, 2H), 3.01 (br. s., 4H), 2.60 (br. s., 4H), 2.23 (br. s., 1H), 1.66 (d, J = 6.65 Hz, 4H), 0.95 - 1.19 (m, 4H)
381	677.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 - 8.50 (m, 2H), 8.30 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.57, 8.22 Hz, 1H), 7.41 - 7.56 (m, 3H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H)
382	713.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 665.410.08 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 - 8.51 (m, 2H), 8.38 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 8.32 (t, J = 2.54 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 1.57, 7.83 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.87 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 1.76, 3.33 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 6.46 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.60 - 2.72 (m, 2H), 2.32 - 2.39 (m, 6H)
383	652.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.54 (br, 1H), 9.77 (br, 1H), 8.45 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (dd, J =27.2, 9.2 Hz, 2H), 7.95 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J =13.5, 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.22 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 2H, overlapped with water peak), 3.11 .74 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H, overlapped with DMSO), 2.02 - 1.93 (m,2H), 1.78 (s, 3H)
384	721.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.50 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.46 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.48 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 7.40 (td, J=8.2, 5.5 Hz, 1 H), 7.30 (td, J=8.7, 5.7 Hz, 1 H), 7.22 (q, J=8.2 Hz, 2 H), 6.59 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 4 H), 3.39 (t, J=6.1 Hz, 4 H), 3.24 (s, 6 H), 2.50 (s, 3 H), 1.78 - 1.88 (m, 4 H)
385	755.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.90 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.43 - 8.52 (m, 3 H), 8.33 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 7.42 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.27 (td, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H), 7.07 - 7.19 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.18 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.49 (br. s., 3 H), 2.47 - 2.49 (m, 2 H), 2.19 (s, 6 H)
386	771.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.90 (br. s., 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.43 - 8.51 (m, 2 H), 8.32 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 7.42 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.28 (td, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H), 7.15 (t, J=9.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.16 - 3.22 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.51 - 2.56 (m, 2 H), 2.23 (s, 6 H)

387	789.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 - 8.55 (m, 3H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.99 (m, 2H), 7.73 - 7.80 (m, 1H), 7.38 - 7.52 (m, 3H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 11.3, 9.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.41 - 2.48 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.87 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.47 - 1.60 (m, 2H)
388	775.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 3H), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.98 (m, 3H), 7.39 - 7.55 (m, 4H), 7.23 - 7.31 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.6 Hz, 1H), 3.05 (br. s., 4H), 2.47 (br. s., 4H), 2.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
389	791.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 - 8.55 (m, 4H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 - 8.00 (m, 3H), 7.38 - 7.55 (m, 3H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 1H), 3.04 (br. s., 4H), 2.52 (br. s., 2H), 2.36 (br. s., 2H)
390	595.4	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9.04 (s, 1 H), 8.32 - 8.52 (m, 3 H), 7.84 - 7.93 (m, 2 H), 7.72 - 7.79 (m, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 1 H), 7.37 - 7.58 (m, 3 H), 7.18 - 7.26 (m, 1 H), 7.11 (td, J=9.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=7.8 Hz, 1 H)
391	625.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.45 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 9.12 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 9.15 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 9.15 Hz, 1H), 8.40 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 2H), 7.94 (br. s., 1H), 7.70 (br. s., 1H), 5.26 (br. s., 1H), 4.24 (t, *J* = 6.17 Hz, 2H), 4.08 (br. s., 2H), 3.86 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H), 3.69 - 3.77 (m, 2H), 3.48 (t, *J* = 6.40 Hz, 2H), 2.68 - 2.77 (m, 2H), 1.98 (br. s., 1H), 1.92 (br. s., 1H)
392	624.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.14 (br. s., 1H), 9.50 (s, 1H), 8.39 - 8.43 (m, 2H), 8.28 (d, *J* = 9.15 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 - 7.69 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.16 (dt, *J* = 5.95, 9.15 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 9.26 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.72 - 3.80 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.17 Hz, 2H), 2.50 (br. s., 3H), 2.04 (br. s., 2H)
393	609.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.53 (br. s., 1H), 10.02 (br. s., 1H), 9.13 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 - 8.39 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.78 Hz, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 4.69 - 4.76 (m, 2H), 3.69 - 3.78 (m, 2H), 2.79 (t, *J* = 5.49 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 5.49 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.12 - 2.15 (m, 3H)
394	700.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ:10.50 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 - 8.48 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.04 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.28 - 7.44 (m, 4H), 7.14 - 7.25 (m, 1H), 4.48 (br. s., 2H), 3.73 (d, *J* = 10.17 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 10.17 Hz, 2H), 1.95 (s, 4H)

395	751.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.85 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.42 - 8.54 (m, 3H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.37 (m, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 1H), 6.96 - 7.04 (m, 1H), 3.76 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.43 - 2.48 (m, 2H), 2.17 (s, 7H), 1.82 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.41 - 1.54 (m, 2H)
396	737.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.47 (br. s., 1H), 9.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 - 8.55 (m, 3H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.51 (m, 4H), 7.25 - 7.33 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 3.04 (br. s., 4H), 2.45 (br. s., 4H), 2.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H)
397	753.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1H), 9.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 - 8.56 (m, 3H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.51 (m, 4H), 7.25 - 7.33 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 10.2, 9.2 Hz, 1H), 4.33 (br. s., 1H), 3.39 (br. s., 2H), 3.33 (br. s., 3H), 3.03 (br. s., 3H), 2.50 (m, 5H), 2.35 (t, J = 5.3 Hz, 2H)
398	714.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1H), 9.39 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.78 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.43 Hz, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 5.17 - 5.25 (m, 1H), 4.75 - 4.83 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 10.17 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 12.13 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H) 2.40 - 2.46 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.84 - 2.00 (m, 4H)
399	750.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (br. s., 1H), 9.43 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 9.39 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.39 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 1.37, 8.02 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 1.37, 8.02 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.48 - 7.59 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 1H), 5.61 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 2H), 2.82 (d, *J* = 8.22 Hz, 3H), 2.20 (br. s., 2H), 1.96 - 2.14 (m, 4H)
400	736.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 9.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.37 - 8.56 (m, 3H), 8.29 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.04 Hz,1H), 7.95 (dd, *J* = 1.37, 8.02 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.57, 8.22 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 5.87 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 2H),7.31 (dt, *J* = 5.67, 8.71 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 9.00 Hz, 1H), 3.31 (br. s., 2H), 3.13 (s, 3H), 2.99 (q, *J* = 5.87 Hz, 2H)
401	599.2	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8.32 - 8.64 (m, 3 H), 8.08 - 8.21 (m, 1 H), 7.39 - 7.61 (m, 4 H), 7.19 - 7.30 (m, 1 H), 7.02 - 7.16 (m, 1 H), 6.62 - 6.76 (m, 1 H)

402	767.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 9.95 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 - 8.50 (m, 4H), 8.28 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.94 (d,*J* = 7.83 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.37, 8.02 Hz, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.38 (dt, *J* = 1.17, 7.83 Hz, 1H), 7.25 - 7.35 (m,2H), 7.23 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H)
403	704.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.91 (br. s., 1H), 8.89 (s, 1H), 8.34 - 8.62 (m, 3H), 8.32 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.43Hz, 1H), 7.68 - 7.94 (m, 2H), 7.34 - 7.62 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 2.73 (s, 6H)
404	676.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.69 (br. s., 1H), 9.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* =7.04 Hz, 1H), 7.83 - 7.99 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.35 - 7.49 (m, 3H), 7.22 - 7.35 (m, 1H), 7.19 (br. s., 1H)
405	774.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.91 (br. s., 1H), 8.95 (s, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 3H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.87 (m, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 3H), 7.08 - 7.28 (m, 2H), 4.21 (br. s., 2H), 3.58 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.37 - 1.46 (m, 2H)
406	784.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.74 (br. s., 1H), 9.97 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 - 8.51 (m, 2H), 8.32 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 7.95 (d,*J* = 7.75 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.31, 7.94 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.94 Hz, 1H), 7.36 - 7.49 (m, 2H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.38 Hz, 1H),7.19 - 7.28 (m, 4H), 7.11 - 7.19 (m, 1H), 3.24 (s, 3H)
407	767.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.44 - 8.65 (m, 3H), 8.26 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.81 - 8.04 (m, 2H), 7.44 - 7.62 (m, 3H),7.40 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.10 - 7.35 (m, 5H), 3.37 (s, 3H)
408	787.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.68 (br. s., 1H), 9.96 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 3H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.97 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 10.2, 9.0 Hz, 1H), 4.26 (br. s., 2H), 2.69 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.12 - 2.25 (m, 5H), 1.56 - 1.65 (m, 2H), 1.26 - 1.35 (m, 2H)
409	797.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.41 - 8.53 (m, 4H), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.98 (m, 3H), 7.63 - 7.70 (m, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.35 (m, 4H), 3.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H)

410	791.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.88 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.43 - 8.55 (m, 3H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.51 (m, 3H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77 - 2.86 (m, 5H), 2.65 - 2.75 (m, 4H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 6H)
411	703.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ :10.73 (br. s., 1H), 9.99 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.39 - 8.59 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.77 - 8.01 (m, 3H),7.36 - 7.64 (m, 3H), 7.30 (br. s., 2H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 7.04 Hz, 6H)
412	689.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 10.01 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.35 - 8.60 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.83 - 8.00 (m, 3H),7.39 - 7.66 (m, 3H), 7.15 - 7.36 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 7.04 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.24 Hz, 3H)
413	729.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 9.97 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.50 - 8.57 (m, 1H), 8.41 - 8.50 (m, 2H), 8.31 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.37, 8.02 Hz, 2H), 7.35 - 7.56 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 5.87 Hz, 1H), 7.16 (br. s., 1H), 3.66 - 3.88 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 1.77 - 1.93 (m, 2H), 1.44 - 1.72 (m, 4H)
414	624.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.92 (br. s., 1H), 8.48 - 8.52 (m, 1H), 8.39 - 8.45 (m, 1H), 8.33 - 8.39 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.66 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.55 Hz, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 1H), 6.76 (dt, *J* = 4.00, 8.86 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 11.66 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.37 Hz, 1H), 3.64 - 3.70 (m, 1H), 2.76 (br. s., 1H), 2.61 - 2.69 (m, 1H), 2.50 (br. s., 4H)
415	610.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.51 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.16 - 7.29 (m, 2H), 7.04 (dt, *J* = 5.95, 9.38 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 9.03 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.95 Hz, 2H), 2.76 - 2.86 (m, 4H), 2.62 - 2.69 (m, 2H), 2.51 (s, 3H)
416	749.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.39 - 8.55 (m, 3H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.38 - 7.51 (m, 3H), 7.13 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 11.0, 9.2 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.43 - 2.48 (m, 2H), 2.19 (s, 6H)
417	754.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 9.92 (s, 1H), 8.97 - 9.00 (m, 1H), 8.42 - 8.66 (m, 3H), 8.34 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.75 - 8.04 (m,3H), 7.37 - 7.57 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 5.98 - 6.47 (m, 1H), 3.57 (dt, *J* = 3.72, 14.77 Hz, 2H), 2.80 - 3.03 (m, 3H)

418	766.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.96 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.42 - 8.70 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 7.77 - 8.05 (m, 3H), 7.76 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H), 7.33 -7.55 (m, 3H), 7.11 - 7.32 (m, 2H), 5.89 - 6.30 (m, 1H), 3.92 (t, *J* = 8.61 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 5.87, 8.61 Hz, 2H), 2.96 (tdd, *J* = 6.02, 9.19, 12.42Hz, 1H)
419	773.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.93 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 3H), 8.33 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.96 - 8.07 (m, 1H), 7.91 (td, *J* = 1.71,7.92 Hz, 2H), 7.38 - 7.66 (m, 3H), 7.21 - 7.33 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.41 - 3.57 (m, 4H), 3.10 - 3.27 (m, 3H), 3.04 (dd, *J* = 7.63, 9.98 Hz, 1H), 2.08(s, 6H)
420	654.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.76 (br. s., 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.45 - 8.60 (m, 4 H), 8.42 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 7.59 - 7.75 (m, 2 H), 7.55 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.25 - 7.45 (m, 4 H), 7.15 - 7.25 (m, 1 H), 7.02 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 6.12 (br. s., 2 H), 2.51 (s, 3 H)
421	621.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.04 (br. s, 2 H), 9.90 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.40 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.21 - 7.36 (m, 2 H), 7.10 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H)
422	647.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.87 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.42 (s, 2 H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.76 - 7.88 (m, 1 H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.18 - 7.33 (m, 2 H), 7.10 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 5.49 (br. s., 1 H)
423	631.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.67 (br. s., 1H), 9.87 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.30 - 8.56 (m, 2H), 7.89 - 8.01 (m, 1H), 7.73 - 7.88 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, J = 5.50, 8.60, 8.60 Hz, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 6.44 - 6.61 (m, 1H), 5.49 (br. s., 1H)
424	654.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.76 (br. s., 1 H), 9.37 (s, 1 H), 8.44 - 8.59 (m, 3 H), 8.40 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.06 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 7.61 - 7.74 (m, 1 H), 7.46 - 7.59 (m, 2 H), 7.38 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.30 (br. s., 2 H), 7.19 (br. s., 1 H), 6.98 (br. s., 1 H), 6.70 - 6.80 (m, 1 H), 5.63 (br. s., 2 H), 2.51 (s, 3 H)
425	611.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.50 (br. s., 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 9.15 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.15 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.78 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.69 Hz, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 4.61 (t, *J* = 5.26 Hz, 1H), 3.60 (q, *J* = 6.02 Hz, 2H), 3.28 - 3.32 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 6.06 Hz, 2H), 3.00 - 3.07 (m, 2H), 2.51 (s, 3 H), 1.85 - 1.93 (m, 2H)

426	773.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.88 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.39 - 8.50 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 - 8.04 (m, 3H), 7.81(d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.34 - 7.59 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 3.72 (d, *J* = 9.39 Hz, 2H), 2.97 (br. s., 2H), 1.93 - 2.10 (m,2H), 0.99 (d, *J* = 6.26 Hz, 6H)
427	760.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.93 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.42 - 8.68 (m, 3H), 8.33 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* =7.04 Hz, 2H), 7.40 - 7.56 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 6.65 Hz, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 3.71 - 3.93 (m, 1H), 3.39 - 3.57 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.84 - 1.96 (m,1H), 1.58 (dd, *J* = 4.89, 13.11 Hz, 1H)
428	760.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.39 - 8.59 (m, 3H), 8.33 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 3H), 7.40 - 7.69 (m, 3H),7.28 (d, *J* = 7.04 Hz, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 3.92 - 4.12 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 3.45 - 3.66 (m, 2H), 3.38 (dd, *J* = 2.74, 11.74 Hz, 2H),3.16 - 3.28 (m, 2H), 1.12 - 1.19 (m, 3H)
429	760.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34 - 8.56 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* =1.17 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 6.26 Hz, 1H), 7.34 - 7.54 (m, 3H), 7.27 (br. s., 2H), 4.40 (t, *J* = 5.67 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 5.48 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 5.87Hz, 2H), 0.26 - 0.38 (m, 4H)
430	746.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.96 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.42 - 8.58 (m, 3H), 8.35 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.83 - 8.03 (m, 3H), 7.39 - 7.60 (m, 3H),7.25 (br. s., 1H), 4.61 (t, *J* = 5.28 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 8.41 Hz, 2H), 3.58 (dd, *J* = 5.87, 8.22 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 5.87 Hz, 4H)
431	746.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 - 8.58 (m, 4H), 8.32 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.98 - 8.06 (m, 1H), 7.78 - 7.98 (m, 2H),7.40 - 7.59 (m, 3H), 7.27 (br. s., 1H), 7.17 (br. s., 1H), 4.61 (d, *J* = 6.26 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.26 Hz, 2H), 1.52 (s, 3H)
432	803.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 3H), 8.32 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.87 - 7.99 (m, 3H), 7.39 - 7.56 (m, 3H),7.17 - 7.34 (m, 2H), 3.52 (t, *J* = 4.70 Hz, 4H), 3.17 - 3.25 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.38 (br. s., 4H)
433	732.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 8.35 - 8.56 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.94 - 8.05(m, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.37, 8.02 Hz, 2H), 7.37 - 7.60 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 4.39 - 4.60 (m, 3H), 4.14 - 4.39 (m, 2H)

434	746.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.96 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.42 - 8.58 (m, 3H), 8.35 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.83 - 8.03 (m, 3H), 7.39 - 7.60 (m, 3H),7.25 (br. s., 1H), 4.61 (t, *J* = 5.28 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 8.41 Hz, 2H), 3.58 (dd, *J* = 5.87, 8.22 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 5.87 Hz, 4H)
435	776.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.95 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.41 - 8.56 (m, 3H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 10.6, 9.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.92 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 9.4, 3.5 Hz, 1H), 3.23 - 3.40 (m, 6H), 1.65 - 1.82 (m, 2H), 1.41 - 1.52 (m, 2H)
436	775.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 - 8.55 (m, 3H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.97 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 3H), 7.18 - 7.26 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 10.2, 9.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 4H), 2.72 - 2.78 (m, 2H), 2.64 - 2.70 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.76 - 1.84 (m, 2H)
437	764.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.93 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.40 - 8.56 (m, 3H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.99 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 12.5, 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 3.25 - 3.40 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H)
438	760.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.93 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.38 - 8.62 (m, 3H), 8.33 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.81 - 8.02 (m, 3H),7.38 - 7.67 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 5.87 Hz, 2H), 4.71 - 4.81 (m, 1H), 3.65 - 3.85 (m, 1H), 3.38 - 3.65 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.76 - 2.02 (m, 1H), 1.53 -1.63 (m, 1H)
439	760.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.41 - 8.62 (m, 3H), 8.32 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.87 - 7.97 (m, 3H), 7.37 - 7.65 (m, 3H),7.28 (br. s., 1H), 7.20 (br. s., 1H), 4.96 (d, *J* = 4.70 Hz, 1H), 3.50 - 3.67 (m, 2H), 3.45 (d, *J* = 10.96 Hz, 2H), 2.16 - 2.39 (m, 1H), 1.64 - 1.88 (m,2H), 1.47 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 10.96 Hz, 1H)
440	803.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.01 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.41 - 8.68 (m, 3H), 8.31 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.80 - 8.04 (m, 3H), 7.39 - 7.57 (m,3H), 7.29 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 1.57 (s, 6H), 1.24 (s, 9H)
441	745.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 10.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 - 8.68 (m, 3H), 8.31 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.74 - 8.04 (m, 3H),7.39 - 7.67 (m, 3H), 7.28 (br. s., 1H), 7.20 (br. s., 1H), 4.22 (t, *J* = 6.46 Hz, 1H), 3.58 - 3.68 (m, 3H), 3.53 (dt, *J* = 6.06, 7.92 Hz, 1H), 1.95 - 2.09(m, 1H), 1.70 - 1.85 (m, 2H), 1.52 - 1.70 (m, 1H)

442	759.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.42 - 8.62 (m, 3H), 8.32 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.82 - 8.05 (m, 3H), 7.38 - 7.62 (m, 3H),7.26 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 3.70 - 3.86 (m, 2H), 3.38 (br. s., 2H), 3.25 (d, *J* = 1.96 Hz, 2H), 2.12 - 2.30 (m, 1H), 1.52 - 1.81 (m, 2H),1.24 - 1.52 (m, 2H)
443	767.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1 H), 8.83 - 8.97 (m, 1 H), 8.42 - 8.55 (m, 2 H), 8.37 (dd, J=9.0, 4.3 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.66 - 7.85 (m, 3 H), 7.45 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.30 (td, J=9.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.20 (m, J=8.9, 8.9, 6.1 Hz, 1 H), 7.06 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 2.96 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 2.50 - 2.56 (m, 2 H), 2.15 - 2.29 (m, 6 H)
444	781.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.81 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.49 - 8.55 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.40 (dd, J=9.2, 4.5 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.31 (td, J=9.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.21 (td, J=8.9, 5.7 Hz, 1 H), 7.06 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 3.23 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.68 - 2.76 (m, 2 H), 2.38 (s, 6 H)
445	762.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.94 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 3H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.97 (m, 3H), 7.40 - 7.57 (m, 3H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.79 (m, 1H), 3.71 - 3.80 (m, 1H), 3.38 - 3.56 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.86 - 1.95 (m, 1H), 1.53 - 1.63 (m, 1H)
446	764.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.95 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.95 (m, 2H), 7.37 - 7.56 (m, 3H), 7.25 - 7.33 (m, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 1H), 5.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.82 (br. s., 2H), 3.46 (dd, J = 10.6, 3.5 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 11.0 Hz, 2H)
447	733.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.41 - 8.61 (m, 3H), 8.16 - 8.41 (m, 1H), 7.87 - 7.98 (m, 3H), 7.37 - 7.61 (m, 3H), 7.13- 7.35 (m, 2H), 5.01 (t, *J* = 6.06 Hz, 1H), 3.50 - 3.71 (m, 2H), 1.31 (s, 6H)
448	633.2.	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1 H), 9.86 (s, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 8.49 - 8.59 (m, 2 H), 8.41 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 1 H), 7.86 - 7.91 (m, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 1 H), 7.13 - 7.36 (m, 2 H)
449	630.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.41 - 8.55 (m, 2 H), 7.84 - 8.02 (m, 2 H), 7.48 - 7.57 (m, 1 H), 7.11 - 7.38 (m, 3 H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H)

450	789.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.93 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.42 - 8.54 (m, 3H), 8.32 - 8.38 (m, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 1H), 7.87 - 7.96 (m, 2H), 7.40 - 7.57 (m, 3H), 7.24 - 7.33 (m, 1H), 7.14 - 7.23 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.90 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.63 - 3.72 (m, 1H), 3.22 - 3.30 (m, 1H), 1.76 - 1.87 (m, 1H), 1.57 - 1.69 (m, 1H), 1.18 - 1.29 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.98 - 1.09 (m, 1H)
451	774.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.42 - 8.57 (m, 3H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 - 8.02 (m, 3H), 7.38 - 7.57 (m, 3H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 3.61 - 3.68 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 2H), 3.24 - 3.35 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 10.2, 3.1 Hz, 2H), 2.74 - 2.82 (m, 2H)
452	762.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 - 8.56 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 1H), 7.87 - 7.97 (m, 2H), 7.39 - 7.57 (m, 3H), 7.26 - 7.36 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 14.5, 9.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 3.34 - 3.39 (m, 2H), 3.09 - 3.16 (m, 1H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H)
453	764.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 9.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.39 - 8.55 (m, 3H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.97 (m, 2H), 7.37 - 7.57 (m, 4H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 11.0, 9.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 2.87 - 2.97 (m, 2H), 1.47 - 1.56 (m, 2H), 0.98 (s, 6H)
454	776.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87 - 8.03 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 12.1, 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.49 (m, 2H), 7.17 - 7.34 (m, 2H), 4.85 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.09 - 2.17 (m, 1H), 1.65 - 1.82 (m, 2H), 1.47 - 1.59 (m, 1H), 1.36 (s, 3H)
455	734.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 9.97 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.44 - 8.56 (m, 3H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.98 (m, 3H), 7.40 - 7.55 (m, 3H), 7.26 (br. s., 2H), 7.16 (br. s., 1H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.34 (m, 1H), 3.91 - 4.01 (m, 2H), 3.48 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 2H)
456	760.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.39 - 8.61 (m, 3H), 8.29 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.78 - 7.95 (m, 3H), 7.31 - 7.59 (m, 3H),7.21 (d, *J* = 4.70 Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 2.66 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.33 (s, 6H)

457	802.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.75 - 9.78 (m, 1H), 8.37 - 8.49 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.43 Hz,1H), 7.52 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 1H), 7.17 - 7.30 (m, 2H), 6.54 (br. s., 1H), 4.92 (t, *J* = 5.87 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 5.48 Hz, 3H), 3.16(d, *J* = 3.91 Hz, 2H), 2.46 (d, *J* = 4.70 Hz, 3H), 1.34 (s, 4H), 1.20 (s, 6H)
458	774.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.36 - 8.58 (m, 3H), 8.31 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.82 - 7.98 (m, 3H), 7.38 - 7.55 (m, 3H),7.26 (br. s., 1H), 7.16 (br. s., 1H), 3.49 (br. s., 2H), 2.57 - 2.80 (m, 2H), 1.45 - 1.70 (m, 4H), 1.07 (s, 3H)
459	787.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.90 (br. s., 1H), 8.92 (s, 1H), 8.39 - 8.59 (m, 3H), 8.35 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.79 - 7.95 (m, 3H), 7.40 - 7.52 (m,3H), 7.22 (br. s., 2H), 4.13 - 4.20 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.92 - 2.13 (m, 3H), 1.57 (dd, *J* = 4.30, 11.35 Hz, 2H), 1.39 (d, *J* = 7.04 Hz, 6H)
460	581.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.49 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.29(d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.9, 5.7Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 1, 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H)
461	746.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.87 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 - 8.02 (m, 2H),7.78 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.31 - 7.58 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 5.87 Hz, 1H), 6.98 (br. s., 1H), 2.92 (br. s., 2H), 2.38 (s, 3H), 1.36 (s, 6H)
462	632.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H,) 8.44 - 8.55 (m, 2 H), 8.34 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 2 H), 7.41 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.29 (td, J=8.7, 5.7 Hz, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H)
463	604.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.43 - 10.94 (m, 2 H), 9.71 (s, 1 H), 8.41 - 8.53 (m, 1 H), 8.36 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.51 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.27 (td, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 1 H), 2.87 - 3.03 (m, 4 H), 1.73 - 1.82 (m, 4 H)
464	639.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1 H), 9.84 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.46 - 8.54 (m, 3 H), 8.33 (d, J=7.4 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.40 (quin, J=7.0 Hz, 2 H), 7.31 (td, J=8.6, 5.9 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 2.62 (s, 3 H)

465	744.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 - 8.52 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 - 7.99(m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 1.17, 7.83 Hz, 1H), 7.43 - 7.59 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 6.96 - 7.13 (m, 1H), 6.72 - 6.89 (m, 1H), 3.47 - 3.60 (m,1H), 3.24 (br. s., 2H), 2.78 (t, *J* = 11.93 Hz, 2H), 2.14 (d, *J* = 12.13 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 9.39 Hz, 2H)
466	745.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.93(s, 1H), 8.90 - 9.07 (m, 1H), 8.43 - 8.56 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.84 - 8.05 (m, 3H),7.72 - 7.72 (m, 1H), 7.37 - 7.57 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H), 7.16 (br. s., 1H), 3.91 (dd, *J* = 3.52, 11.35 Hz, 2H), 3.54 (tt, *J* = 3.62, 12.03 Hz,1H), 3.28 (br. s., 2H), 1.83 - 1.98 (m, 2H), 1.67 (dq, *J* = 4.70, 12.39 Hz, 2H)
467	758.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.92 (s, 1H), 8.82 - 9.10 (m, 1H), 8.35 - 8.63 (m, 3H), 8.31 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.85 - 8.00 (m, 3H), 7.39- 7.60 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.09 (br. s., 1H), 3.18 - 3.23 (m, 1H), 2.95 (br. s., 2H), 2.24 (br. s., 3H), 2.03 (d, *J* = 12.91 Hz, 4H), 1.54 -1.77 (m, 2H)
468	786.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.38 - 8.63 (m, 3H), 8.31 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.78 - 8.07 (m, 2H), 7.73(br. s., 1H), 7.37 - 7.52 (m, 3H), 7.14 (br. s., 1H), 6.92 (br. s., 1H), 2.92 (d, *J* = 10.96 Hz, 2H), 2.77 (br. s., 1H), 2.28 - 2.35 (m, 1H), 2.24 (br. s.,1H), 1.94 - 2.09 (m, 2H), 1.56 - 1.69 (m, 2H), 0.80 - 1.09 (m, 6H)
469	798.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.44 - 8.54 (m, 3H), 8.31 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 - 8.06 (m, 2H), 7.82(br. s., 1H), 7.42 - 7.53 (m, 3H), 7.20 (br. s., 1H), 7.05 (br. s., 1H), 3.04 (br. s., 2H), 2.44 (br. s., 2H), 1.98 (d, *J* = 12.13 Hz, 5H), 1.67 (d, *J* = 9.00Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.04 Hz, 4H)
470	798.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.93 (s, 1H), 8.78 - 8.97 (m, 1H), 8.35 - 8.60 (m, 3H), 8.29 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 - 7.95 (m, 3H),7.40 - 7.50 (m, 3H), 7.21 (br. s., 1H), 7.08 (br. s., 1H), 3.14 - 3.26 (m, 2H), 2.86 (br. s., 2H), 1.96 - 2.16 (m, 2H), 1.85 - 1.96 (m, 2H), 1.71 (d, *J* =10.56 Hz, 4H), 1.46 - 1.64 (m, 4H))
471	653.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.45 - 8.56 (m, 3 H), 8.30 - 8.39 (m, 2 H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 7.26 - 7.35 (m, 1 H), 7.23 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 3.08 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3 H)

472	673.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1 H), 9.79 (s, 1 H), 8.58 (d, *J*=4.70 Hz, 1 H), 8.49 (s,1 H), 8.44 (s, 2 H), 8.35 (d, *J*=8.22 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J*=7.83, 1.57 Hz, 1 H), 7.52(t, *J*=8.02 Hz, 1 H), 7.38 - 7.48 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.28 (br. s., 1 H), 7.20 (br. s., 1 H), 1.83 (s, 3 H) 1.80 (s, 3 H)
473	770.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 - 8.49 (m, 2H), 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 1H), 4.53 (br. s., 2H), 3.74 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.94 (br. s., 4H)
474	801.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.36 - 8.64 (m, 4H), 8.28 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.83 - 8.03 (m, 3H), 7.44 - 7.50 (m, 3H),7.42 (s, 1H), 4.38 - 4.51 (m, 2H), 4.31 (t, J = 6.06 Hz, 3H), 2.72 (br. s., 2H), 2.31 (s, 1H), 1.99 (br. s., 2H), 1.75 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)
475	814.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 6.26 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.85 - 8.07 (m, 3H),7.43 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.43 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 2.80 (br. s., 2H), 2.52 (s, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.68 (s,2H), 0.77 (s, 9H)
476	824.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.41 - 8.57 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.81 - 8.01 (m, 3H), 7.38 - 7.61 (m, 3H),7.17 - 7.33 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.22 Hz, 1H), 6.89 (br. s., 2H), 6.52 (s, 1H), 3.46 (br. s., 2H), 2.85 (d, *J* = 9.78 Hz, 2H), 2.01 (br. s., 4H), 1.64 (d, *J*= 9.39 Hz, 2H)
477	828.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 10.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 - 8.63 (m, 3H), 8.20 - 8.42 (m, 2H), 7.86 - 8.00 (m, 1H), 7.75 -7.81 (m, 1H), 7.40 - 7.56 (m, 3H), 7.11 - 7.40 (m, 4H), 4.86 (s, 2H)
478	824.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.87 (s, 1H), 8.87 - 9.11 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 2H), 8.31 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 -7.99 (m, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.30 - 7.56 (m, 5H), 7.09 (br. s., 1H), 6.86 (br. s., 1H), 3.15 - 3.24 (m, 2H), 2.89 (d, *J* = 10.96 Hz, 2H), 1.99 (d, *J* =10.56 Hz, 2H), 1.85 - 1.94 (m, 2H), 1.54 - 1.72 (m, 2H)

479	838.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.96 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.37 - 8.59 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.80 - 8.05 (m, 3H), 7.35 - 7.60 (m, 3H),7.27 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (br. s., 2H), 3.10 - 3.26 (m, 2H), 2.86 (br. s., 2H), 1.99 (br. s.,4H), 1.64 (br. s., 2H)
480	622.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.42 - 8.61 (m, 3H), 8.37 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.86 - 8.05 (m, 2H), 7.81(d, *J* = 7.04 Hz, 1H), 7.35 - 7.63 (m, 3H), 7.10 - 7.35 (m, 2H)
481	637.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.15 (br. s., 1H), 10.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.40 - 8.57 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 1.37,7.24 Hz, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.40 - 7.61 (m, 2H), 7.15 - 7.35 (m, 2H), 6.96 - 7.15 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)
482	667.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.48 - 8.54 (m, 3 H), 8.34 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 7.40 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 7.31 (m, J=6.3 Hz, 1 H), 7.24 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 3.66 (m, J=6.7, 6.7, 6.7 Hz, 1 H), 1.21 (d, J=3.1 Hz, 3 H), 1.20 (d, J=2.7 Hz, 3 H)
483	698.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br. s., 1 H), 10.14 (s, 1 H), 9.63 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.41 - 8.47 (m, 2 H), 8.33 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.37 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 2 H), 7.20 (t, J=7.0 Hz, 1 H), 3.69 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.72 (t, J=6.1 Hz, 2 H)
484	748.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 - 8.50 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.98 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 3H), 7.14 - 7.25 (m, 1H), 6.97 - 7.08 (m, 1H), 3.40 - 3.46 (m, 3H), 2.54 - 2.60 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.83 - 1.92 (m, 2H)
485	702.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br. s., 1H), 9.82 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.62 - 4.22 (m, 2H), 3.37 - 3.50 (m, 2H), 1.41 - 1.60 (m, 4H), 1.17 (s, 3H)

486	645.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.74(s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 2H), 8.28 (d, *J*= 9.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (1H), 3.84- 3.75 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 2H).
487	665.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1 H), 9.86 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.46 - 8.57 (m, 3 H), 8.35 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 7.30 (td, J=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 2.89 - 2.99 (m, 1 H), 1.05 - 1.12 (m, 2 H), 0.96 - 1.05 (m, 2 H)
488	808.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 10.00 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.44 - 8.61 (m, 3H), 8.29 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.86 - 8.04 (m, 3H),7.39 - 7.59 (m, 3H), 7.17 - 7.39 (m, 2H), 3.11 - 3.29 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 11.35 Hz, 2H), 2.68 (dt, *J* = 4.30, 15.65 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 10.76 Hz,2H), 1.99 (d, *J* = 10.96 Hz, 2H), 1.61 (dd, *J* = 3.72, 11.93 Hz, 2H)
489	626.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.74 (br. s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.40 - 8.50 (m, 3 H), 7.94 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.85 - 7.91 (m, 3 H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.21 - 7.37 (m, 3 H)
490	752.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 10.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.36 - 8.59 (m, 5H), 8.29 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.85 - 7.99 (m, 2H),7.65 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.38 - 7.60 (m, 2H), 7.13 - 7.38 (m, 5H), 4.82 (s, 2H)
491	770.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (br. s., 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 - 8.62 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* = 8.02 Hz,2H), 7.82 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.04 Hz, 1H), 7.37 - 7.54 (m, 2H), 7.20 - 7.37 (m, 4H), 6.98 - 7.20 (m, 2H), 4.73 (s, 2H)
492	752.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 10.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 - 8.63 (m, 3H), 8.20 - 8.42 (m, 2H), 7.86 - 8.00 (m, 1H), 7.75 -7.81 (m, 1H), 7.40 - 7.56 (m, 3H), 7.11 - 7.40 (m, 4H), 4.86 (s, 2H)
493	769.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (br. s., 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 - 8.57 (m, 3H), 8.29 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.78 - 8.03 (m, 1H), 7.60 (d, *J* =7.83 Hz, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.19 - 7.38 (m, 4H), 7.06 - 7.19 (m, 3H), 5.74 (s, 2H)
494	676.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 10.02 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.38 - 8.67 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.84 - 8.04 (m, 3H),7.44 - 7.56 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 6.26 Hz, 1H), 7.23 (br. s., 1H)
495	743.2	No determinado

496	613.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.48 (br. s., 1 H), 9.82 (m, J=4.3 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.42 - 8.55 (m, 2 H), 8.10 - 8.19 (m, 1 H), 7.81 - 7.96 (m, 1 H), 7.67 - 7.78 (m, 2 H), 7.48 - 7.65 (m, 1 H), 7.17 - 7.36 (m, 3 H), 2.61 (s, 3 H)
497	757.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 9.88 - 10.07 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.29 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.79 -8.03 (m, 3H), 7.37 - 7.58 (m, 3H), 7.28 (br. s., 1H), 7.22 (br. s., 1H), 4.42 (t, *J* = 6.85 Hz, 1H), 2.42 - 2.49 (m, 2H), 2.13 - 2.33 (m, 2H), 1.92 - 2.06(m, 1H), 1.84 (d, *J* = 5.48 Hz, 2H), 1.70 (br. s., 1H)
498	728.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 10.00 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.42 - 8.59 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.97 - 8.06 (m, 1H),7.78 - 7.97 (m, 2H), 7.39 - 7.68 (m, 3H), 7.27 (br. s., 2H), 1.76 (s, 6H)
499	767.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.41 - 8.59 (m, 3H), 8.32 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.77 - 8.04 (m, 3H), 7.40- 7.63 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 6.14 - 6.61 (m, 1H), 2.34 (dt, *J* = 4.70, 17.61 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H)
500	695.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1 H), 9.77 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.42 - 8.62 (m, 3 H), 8.37 (m, J=8.6 Hz, 2 H), 7.91 (m, J=7.8 Hz, 2 H), 7.51 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.47 (m, 2 H), 7.27 (br. s., 1 H), 7.18 (br. s., 1 H), 4.15 - 4.26 (m, 1 H), 4.11 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 3.76 - 3.89 (m, 3 H), 2.21 (q, J=7.2 Hz, 2 H)
501	616.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.69 (br. s, 1 H), 9.69 - 9.81 (m, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 8.40 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 1 H), 7.68 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.14 - 7.34 (m, 2 H), 6.58 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 3.20 - 3.26 (m, 2 H), 2.41 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 2 H)
502	690.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1H), 10.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 - 8.47 (m, 2H), 7.83 - 8.02 (m, 2H), 7.52 (t, *J* =8.02 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.91 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.22 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.40 (s, 3H)
503	670.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 8.52 (br. s, 1 H), 8.50 (s, 2 H), 8.32 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H)
504	629.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.85 (br. s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 8.43 - 8.59 (m, 5 H), 8.07 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H)

505	633.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.21 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 9.38 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.44 - 8.63 (m, 3 H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.19 - 7.35 (m, 2 H)
506	642.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.55 - 8.49 (m,3H), 8.32 - 8.26 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.5 H 1.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.50(m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H).
507	599.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 8.59 - 8.50(m, 2H), 8.11 (ddd, *J* = 6.7, 3.1, 1.0 Hz, 2H), 7.95 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz,1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H)
508	616.0	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.76 (br. s., 1H), 10.14 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.47 - 8.53 (m, 2H), 7.84 - 7.99 (m, 2H), 7.53 (t, *J* =8.02 Hz, 1H), 7.16 - 7.36 (m, 2H)
509	790.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br. s., 1H), 9.99 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 - 8.54 (m, 3H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.97 (m, 3H), 7.43 - 7.56 (m, 3H), 7.24 - 7.33 (m, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 1H), 3.39 - 3.47 (m, 5H), 2.50 (br. s., 2H), 2.32 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 - 2.25 (m, 3H), 1.78 - 1.88 (m, 2H)
510	652.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.34 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.83 Hz, 2H), 8.47 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.00 Hz,1H), 7.65 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 7.24 (br. s., 1H), 6.94 - 7.19 (m, 2H), 6.53 (br. s., 1H), 2.54 (s, 3H)
511	680.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1 H), 9.69 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.34 - 8.42 (m, 3 H), 7.94 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.37 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.17 - 7.33 (m, 3 H), 3.98 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.52 - 2.56 (m, 2 H), 2.21 (quin, J=7.5 Hz, 2 H)
512	684.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.84 (m, J=3.1 Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 8.38 - 8.54 (m, 3 H) 7.95 (m, J=5.9 Hz, 1 H) 7.90 (td, J=8.3, 1.4 Hz, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.58 - 7.70 (m, 1 H) 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.45 (m, J=5.7, 2.2 Hz, 1 H) 7.13 - 7.33 (m, 2 H) 4.94 (d, J=3.1 Hz, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 3.82 - 4.04 (m, 4 H) 1.83 - 2.09 (m, 2 H)
513	643.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.87 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.46 - 8.49 (m, 2 H), 8.05 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.84 - 7.95 (m, 3 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.12 - 7.34 (m, 2 H), 4.52 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3 H)

514	730.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.65 (br. s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.44 (m, J=7.8 Hz, 1 H) 8.34 - 8.42 (m, 3 H) 7.89 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 7.69 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 7.50 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 2 H) 7.16 (br. s., 1 H) 3.72 - 3.81 (m, 2 H) 3.38 - 3.43 (m, 2 H) 2.16 - 2.30 (m, 2 H) 1.84 - 1.96 (m, 2 H)
515	633.2	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9.55 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.46 - 8.52 (m, 3 H) 7.94 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H) 7.37 - 7.51 (m, 2 H) 7.08 (td, J=9.1, 1.8 Hz, 1 H)
516	576.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.75 (br. s., 1 H), 9.85 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.40 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.34 (br. s., 1 H), 8.12 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.29 (td, J=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.21 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H)
517	549.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.76 (br. s., 1 H), 10.19 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 8.64 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.47 - 8.56 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 1 H), 7.26 (t, J=9.0 Hz, 1 H)
518	549.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.68 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 8.56 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.47 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.33 (s, 2 H), 7.95 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.28 (td, J=8.7, 6.1 Hz, 1 H), 7.19 (t, J=9.0 Hz, 1 H)
519	577.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br. s., 1 H), 9.51 (s, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 8.41 (d, J=9.4 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.30 (td, J=8.6, 5.9 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=9.4 Hz, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H)
520	665.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.46 - 8.57 (m, 3 H), 8.36 (quin, J=3.9 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.31 (td, J=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 2.00 (s, 6 H)
521	676.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 - 8.59 (m, 3H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H)

522	673.2	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 9.10 - 9.27 (m, 1 H), 8.34 - 8.63 (m, 3 H), 8.05 - 8.12 (m, 1 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H), 7.73 - 7.84 (m, 2 H), 7.36 - 7.53 (m, 2 H), 7.00 - 7.23 (m, 2 H), 4.65 - 4.73 (m, 2 H), 3.83 - 3.92 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H)
523	660.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.86 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.47 - 8.52 (m, 1 H), 8.45 (d, J=2.3 Hz, 2 H), 7.83 - 7.92 (m, 3 H), 7.43 - 7.54 (m, 1 H), 7.32 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.97 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 4.26 (t, J=5.1 Hz, 2 H), 3.81 (q, J=5.2 Hz, 2 H)
524	711.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.34 - 8.61 (m, 3 H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.17 - 7.36 (m, 3 H), 6.77 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 4.33 (s, 1 H), 3.73 - 3.89 (m, 2 H), 3.38 - 3.42 (m, 2 H), 1.59 - 1.79 (m, 4 H), 1.20 (s, 3 H)
525	644.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.46 - 8.50 (m, 3 H), 7.95 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.18 - 7.38 (m, 3 H), 6.92 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 4.30 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3 H)
526	711.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (b. s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.36 - 8.55 (m, 2H), 7.77 - 7.95 (m, 2H), 7.47 - 7.59 (m, 1H), 7.06 - 7.35 (m, 3H), 6.24 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 2H), 3.97 - 4.08 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.43 Hz, 1H), 1.04 - 1.12 (m, 6H)
527	697.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.10 - 9.21 (m, 1H), 8.35 - 8.53 (m, 2H), 7.75 - 7.99 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.09 - 7.34 (m, 4H), 6.57 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 3.86 - 3.96 (m, 2H), 3.68 - 3.85 (m, 1H), 3.39 - 3.50 (m, 2H), 1.87 - 2.00 (m, 2H), 1.47 - 1.68 (m, 2H)
528	707.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br s, 1 H), 9.91 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.42 - 8.58 (m, 3 H), 8.30 (dt, J=7.1, 1.7 Hz, 2 H), 8.19 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 2 H), 7.32 (dd, J=4.7, 3.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.19 (t, J=8.6 Hz, 1 H)
529	563.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (b. s, 1 H), 8.91 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.80 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.49 - 8.56 (m, 2 H), 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H)

530	565.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.49 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.27 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.25 - 7.34 (m, 1 H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 1 H)
531	624.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.74(s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.36 m, 1H), 7.33), 4.37 (s,2H), 3.14 (s, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)
532	694.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1 H), 9.72 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.32 - 8.43 (m, 3 H), 7.94 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.18 - 7.33 (m, 3 H), 3.73 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 2.47 (br. s., 2 H), 1.87 - 2.02 (m, 4 H)
533	579.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br. s., 1 H), 9.82 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.40 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.29 (td, J=8.5, 6.1 Hz, 1 H), 7.20 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 2.73 (s, 3 H)
534	625.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.80 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (7.49 (m, 3H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.37-718 (m, 2H)
535	548.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.70 (br. s., 0.4 H), 13.24 (br. s., 0.6 H), 10.74 (br. s., 1 H), 10.08 (s, 0.4 H), 9.92 (s, 0.6 H), 8.44 - 8.52 (m, 1 H), 8.42 (s, 0.6 H), 8.34 (d, J=8.6 Hz, 0.4 H), 8.29 (d, J=8.2 Hz, 0.4 H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 0.6 H), 7.86 - 7.98 (m, 2.6 H), 7.68 (s, 0.4 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.38 (br. s., 0.6 H), 7.25 - 7.34 (m, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 1.4 H)
536	565.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.76 (br s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (br m, 1H).
537	602.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (q,J = 8.9 Hz, 2H), 7.95 (d,J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (dd,J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (t,J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 4.15 (t,J = 5.8 Hz, 2H), 3.25 (t,J = 6.3 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 2H).

538	672.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br. s., 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.43 - 8.57 (m, 3 H), 7.84 - 7.96 (m, 3 H), 7.50 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.10 - 7.37 (m, 3 H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 4.37 (dd, J=5.3, 3.7 Hz, 2 H), 3.67 - 3.85 (m, 2 H), 2.52 (s, 3 H)
539	675.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.82 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.36 - 8.54 (m, 3 H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 7.16 - 7.31 (m, 3 H), 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 3.72 - 3.86 (m, 2 H), 3.50 - 3.44 (m, 2 H), 1.51 - 1.74 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H)
540	696.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.78 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.33 - 8.59 (m, 3 H), 7.89 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.78 - 7.87 (m, 2 H), 7.47 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.18 - 7.32 (m, 2 H), 7.02 - 7.13 (m, 1 H), 6.76 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 3.57 - 3.69 (m, 4 H), 2.73 - 2.85 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H)
541	683.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (br s, 1 H), 9.75 - 9.91 (m, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.34 - 8.56 (m, 3 H), 7.94 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.11 - 7.33 (m, 3 H), 6.36 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 4.92 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 4.41 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 3.88 (dd, J=11.0, 4.7 Hz, 1 H), 3.73 (dd, J=8.2, 5.5 Hz, 2 H), 3.65 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 1.98 - 2.11 (m, 1 H), 1.85 - 1.95 (m, 1 H)
542	683.2	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8.50 - 8.53 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.75 - 7.80 (m, 1H), 7.28 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.14 - 7.18 (m, 2H), 6.97 - 7.03 (m, J = 8.60 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 6.65 Hz, 1H), 3.43 - 3.51 (m, 4H), 3.06 - 3.16 (m, 4H)
543	697.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.33 - 8.55 (m, 3 H), 7.71 - 7.99 (m, 2 H), 7.41 - 7.59 (m, 2 H), 7.09 - 7.36 (m, 4 H), 6.37 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 3.60 - 3.90 (m, 3 H), 3.42 - 3.55 (m, 3 H), 2.37 - 2.46 (m, 1 H), 1.95 - 2.12 (m, 1 H), 1.66 - 1.87 (m, 1 H)
544	617.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.77 (br s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 8.44 - 8.60 (m, 2H), 7.80 - 8.00 (m,2H), 7.52 (t, *J* = 8.04 Hz, 1H), 7.28 - 7.44 (m, 1H), 7.10 - 7.28 (m, 1H)
545	749.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H,) 9.15 (s, 1 H), 8.35 - 8.53 (m, 2 H), 7.96 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.88 - 7.94 (m, 1 H), 7.81 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.14 - 7.39 (m, 3 H), 6.80 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.42 (d, J=12.3 Hz, 2 H), 2.86 (t, J=11.7 Hz, 2 H), 2.55 - 2.67 (m, 1 H), 1.96 (d, J=11.7 Hz, 2 H), 1.71 (qd, J=12.5, 3.5 Hz, 2 H)

546	697.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.43 - 8.53 (m, 3 H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.90 - 7.93 (m, 1 H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.21 - 7.34 (m, 3 H), 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.71 (d, J=4.1 Hz, 1 H), 4.03 - 4.09 (m, 2 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.05 - 3.11 (m, 2 H), 1.88 - 1.95 (m, 2 H), 1.56 - 1.65 (m, 2 H)
547	681.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.37 - 8.55 (m, 3H), 7.94 - 7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 1.46, 7.89 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.19 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.04 Hz, 3H), 6.76 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 3.49 - 3.57 (m, 4 H), 1.68 - 1.80 (m, 4 H), 1.58 - 1.66 (m, 2 H)
548	710.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.75 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 - 8.49 (m, 2H), 7.93 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.14 (m, J=5.8 Hz, 1H), 6.84 - 7.02 (m, 1H), 6.61 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.99 - 4.26 (m, 2H), 3.71 (t, J=6.1 Hz, 3H), 2.94 - 3.09 (m, 2H), 2.60 - 2.72 (m, 3H), 2.16 (d, J=4.4 Hz, 2H)
549	624.3	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8.39 (s, 1H), 8.33 (d,J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (d,J = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 2H), 7.96 (dd,J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd,J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 4H), 7.43 (dd,J = 10.3, 5.7 Hz, 1H), 7.11 (td,J = 9.1, 1.9 Hz, 1H)
550	579.2	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.20 (d,J = 8.9 Hz, 1H), 7.96 (dd,J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (dd,J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.42 (t,J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (td,J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H)
551	588.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d,J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd,J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (t,J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (t,J = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (t,J = 7.3 Hz, 2H), 3.28 (t,J = 7.4 Hz, 2H), 2.70 – 2.61 (m, 2H)
552	663.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.47 - 8.53 (m, 3H), 8.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.90 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.49 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 1.89 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.83 (m, 2H)

553	562.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.74 (br s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.23 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H)
554	725.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.33 - 8.57 (m, 3H), 7.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.41 (m, 3H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.56 (t, J=5.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.90 (m, 2H), 3.10 - 3.27 (m, 4H), 1.61 - 1.78 (m, 2H), 1.40 (d, J=13.4 Hz, 2H), 0.97 (s, 3H)
555	718.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.33 - 8.61 (m, 3 H), 7.96 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J7.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 2 H), 7.24 (m, J=8.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 3.73 (t, J=5.3 Hz, 4 H), 2.12 - 2.24 (m, 4 H)
556	642.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.36 - 8.58 (m, 3 H), 8.18 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.94 - 8.00 (m, 1 H), 7.88 - 7.94 (m, 1 H), 7.55 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 7.19 - 7.28 (m, 2 H), 4.78 (t, J=5.0 Hz, 1 H), 3.67 - 3.85 (m, 2 H), 3.14 - 3.21 (m, 2 H)
557	729.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.39 - 8.54 (m, 3H), 7.96 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.16 - 7.36 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 5.94 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.13 Hz, 2H), 3.43 - 3.59 (m, 2H), 3.09 - 3.24 (m, 2H), 1.81 - 2.04 (m, 4H)
558	723.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.36 - 8.58 (m, 3 H), 8.18 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.94 - 8.00 (m, 1 H), 7.88 - 7.94 (m, 1 H), 7.55 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 7.19 - 7.28 (m, 2 H), 4.78 (t, J=5.0 Hz, 1 H), 3.67 - 3.85 (m, 2 H), 3.14 - 3.21 (m, 2 H)
559	697.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (br s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.36 - 8.51 (m, 3 H), 7.93 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 2 H), 7.15 - 7.33 (m, 3 H), 6.39 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 3.79 - 3.92 (m, 2 H), 3.62 - 3.77 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.02 - 2.12 (m, 2 H)

560	724.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.87 - 7.95 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 2H), 7.19 (br. s., 1H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.74 (m, 4H), 3.54 - 3.59 (m, 2H), 3.45 - 3.51 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)
561	602.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.75 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 - 8.25 (m, 3H), 7.90 (d, *J* = 7.83 Hz, 2H), 7.76 (br. s., 1H), 7.51(t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.19 - 7.33 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.67 Hz, 2H), 2.86 (br. s., 1H), 1.95 (d, *J* = 4.70 Hz, 2H), 1.86 (br.s., 2H)
562	565.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (br s, 1H), 9.92 (br. s., 1H), 8.59 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* =3.52 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 3.13 Hz, 1H), 7.74 - 7.93 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H)
563	549.0	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.68 (br s, 1H), 9.99 (br s, 1H), 8.39 - 8.59 (m, 3H), 8.35 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.57, 7.83 Hz,1H), 7.69 - 7.87 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H)
564	562.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.69 (br s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 - 8.26 (m, 2H), 7.73 - 7.97 (m, 2H), 7.37 - 7.65 (m, 2H), 7.19 -7.37 (m, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.38 (dd, *J* = 0.98, 3.33 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H)
565	562.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.24 - 8.45 (m, 2H), 8.03 - 8.24 (m, 2H), 7.79 - 8.03 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 1.17 Hz,1H), 7.50 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.11 - 7.31 (m, 2H), 3.75 (s, 3H)
566	560.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.90 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, *J* =9.00 Hz, 1H), 7.86 - 7.96 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.11 - 7.40 (m, 2H)
567	565.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.37 - 8.61 (m, 2H), 8.30 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.87 -7.98 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.17 - 7.35 (m, 2H)
568	725.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.34 - 8.57 (m, 3 H), 7.93 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.16 - 7.37 (m, 3 H), 6.75 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 3.81 (m, J=12.0, 4.0, 4.0 Hz, 2 H), 3.19 - 3.27 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 1.76 - 1.91 (m, 2 H), 1.63 - 1.74 (m, 2 H), 1.16 (s, 3 H)

569	711.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (br s, 1H), 9.84, (s, 1H) 9.13 (s, 1H), 8.38 - 8.52 (m, 3H), 7.93 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.35 (m, 3H), 6.74 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.69 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.11 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.49 (m, 1H), 2.72 - 2.94 (m, 2H), 1.59 - 1.92 (m, 4H), 1.04 - 1.34 (m, 1H)
570	617.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.74 - 8.83 (m, 2H), 8.39 - 8.64 (m, 2H), 7.83 - 8.01 (m, 2H), 7.75 (dt, *J* = 4.89,8.12 Hz, 1H), 7.35 - 7.63 (m, 2H), 7.28 (b. s, 2H)
571	726.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.49 - 8.55 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* =1.57, 7.83 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.02 Hz, 2H), 7.29 (br. s., 2H), 6.82 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.48 Hz, 1H), 4.01 - 4.09 (m, 2H), 3.37 - 3.65(m, 2H), 3.25 (d, *J* = 5.48 Hz, 3H), 1.56 - 1.86 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 14.09 Hz, 2H), 0.89 - 1.10 (m, 3H)
572	712.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.39 - 8.62 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.91 (dd,*J* = 1.17, 7.83 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.02 Hz, 2H), 7.27 (br. s., 1H), 7.17 (br. s., 1H), 6.83 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 2H),3.51 - 3.60 (m, 2H), 1.54 - 1.79 (m, 4H), 1.17 - 1.38 (m, 3H)
573	600.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.77 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01 – 7.88 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.15 (m, 2H).
574	713.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (s, 1H), 9.74 - 9.89 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 1.37, 8.02 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.56, 7.83 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.17 - 7.33 (m, 2H), 6.74 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.67 Hz, 1H), 4.06 - 4.32 (m, 2H), 3.90 - 4.03 (m, 1H), 3.65 - 3.86 (m, 2H), 3.40 - 3.63 (m, 2H), 2.85 (dt, J = 3.33, 11.64 Hz, 1H), 2.56 - 2.72 (m, 1H)
575	695.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 7.85 - 7.97 (m, 2H), 7.47 - 7.58 (m, 2H), 7.14 - 7.31 (m, 3H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.73 - 3.86 (m, 3H), 3.35 (br s, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 1H), 1.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H)

576	699.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 - 8.48 (m, 2H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.98 (m, 2H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.79 - 1.87 (m, 2H)
577	723.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 - 8.48 (m, 2H), 7.94 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.14 - 7.36 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.12 (br. s., 2H), 4.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 - 4.04 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 2H), 1.70 - 1.79 (m, 4H), 1.51 - 1.60 (m, 2H)
578	737.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.34 - 8.53 (m, 3 H), 7.93 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.17 - 7.34 (m, 3 H), 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 3.75 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.58 - 3.69 (m, 2 H), 3.51 (ddd, J=12.0, 7.7, 4.5 Hz, 2 H), 1.84 - 1.96 (m, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 6 H)
579	709.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (br s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.36 - 8.58 (m, 3 H), 7.84 - 7.97 (m, 2 H), 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.51 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.13 - 7.35 (m, 3 H), 6.74 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 3.80 (d, J=11.0 Hz, 2 H), 3.49 (d, J=10.2 Hz, 2 H), 1.92 - 2.03 (m, 4 H)
580	699.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.36 - 8.53 (m, 3H), 7.93 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.56, 7.83 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.14 - 7.37 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 4.70 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 3.91, 11.35 Hz, 1H), 4.04 - 4.12 (m, J = 11.30 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 4.70, 9.39 Hz, 1H), 2.77 (dt, J = 2.54, 11.64 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 9.78, 11.35 Hz, 1H), 1.92 - 2.03 (m, 1H), 1.76 - 1.84 (m, 1H), 1.55 - 1.74 (m, 1H), 1.24 - 1.38 (m, 1H)
581	699.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.34 - 8.56 (m, 3H), 7.94 (dd, J = 1.57, 8.22 Hz, 1H), 7.88 - 7.91 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.16 - 7.34 (m, 3H), 6.73 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 4.70 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 3.91, 11.35 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 4.70, 9.59 Hz, 1H), 2.77 (dt, J = 2.74, 11.54 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 9.59, 11.15 Hz, 1H), 1.90 - 2.03 (m, 1H), 1.74 - 1.88 (m, 1H), 1.56 - 1.72 (m, 1H), 1.22 - 1.42 (m, 1H)

582	765.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.66 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.26 - 8.48 (m, 3H), 7.89 (dd, J = 1.50, 8.13 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.50, 8.00 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.09 - 7.35 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.20 (d, J = 11.88 Hz, 2H), 2.96 - 3.09 (m, 2H), 1.87 (dt, J = 4.31, 12.73 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.26 Hz, 2H)
583	711.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.36 - 8.54 (m, 3 H), 7.93 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.16 - 7.34 (m, 4 H), 6.74 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 3.88 - 4.07 (m, 2 H), 3.27 (s, 1 H), 3.06 - 3.18 (m, 3 H), 1.94 - 2.10 (m, 2 H), 1.61 (dt, J=9.0, 3.3 Hz, 2 H)
584	727.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (br s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.25 - 8.55 (m, 2 H), 7.76 - 8.00 (m, 2 H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.05 - 7.35 (m, 2 H), 6.62 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.08 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 3.88 - 4.02 (m, 1 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 2.00 - 2.17 (m, 2 H), 1.75 - 1.93 (m, 2 H), 1.08 - 1.12 (m, 3 H), 1.00 - 1.07 (m, 3 H)
585	711.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (br s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.37 - 8.58 (m, 3H), 7.93 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.35 (m, 3H), 6.68 - 6.84 (m, 1H), 4.22 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.66 - 3.91 (m, 2H), 2.42 (t, J=11.0 Hz, 2H), 1.09 - 1.20 (m, 6H)
586	726.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.81 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.37 - 8.56 (m, 3 H), 7.89 - 7.93 (m, 1 H), 7.87 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.49 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.09 - 7.16 (m, 1 H), 6.77 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 3.16 - 3.55 (m, 8 H), 2.85 - 2.94 (m, 4 H), 2.66 - 2.74 (m, 2 H)
587	711.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.34 - 8.54 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 1.37, 8.02 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.37, 8.02 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.09 - 7.33 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 3.13, 11.35 Hz, 1H), 3.80 - 3.91 (m, 1H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.83 - 3.02 (m, 2H), 2.04 (td, J = 4.16, 12.42 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 4.11, 9.19 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 3.13, 10.17 Hz, 1H), 1.17 - 1.46 (m, 1H)

588	706.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.34 - 8.57 (m, 3H), 7.93 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 1H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.35 (m, 3H), 6.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.85 (m, 2H), 3.37 - 3.45 (m, 2H), 3.00 - 3.17 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 2H), 1.83 - 1.99 (m, 2H)
589	581.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.56 (br s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.56 (br s, 2H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.68 (m, 2H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.20 - 7.38 (m, 2H), 2.56 (d, J = 2.3 Hz, 3H)
590	664.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.66 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.76 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.76 Hz, 1H), 7.82 - 8.02 (m,3H), 7.42 - 7.61 (m, 2H), 7.16 - 7.42 (m, 3H), 3.67 (br. s., 4H), 3.38 - 3.45 (m, 2H), 2.99 - 3.23 (m, 2H)
591	595.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.75 Hz, 1H), 7.80 - 7.98 (m,3H), 7.53 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.88 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 5.77 (t, *J* = 5.57 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.50 Hz, 2H)
592	720.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.66 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.31 - 8.49 (m, 3H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.30 (m, 3H), 6.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J=12.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J=11.5 Hz, 2H), 1.94 - 2.01 (m, 2H), 1.70 - 1.81 (m, 2H), 1.37 (s, 3H)
593	711.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.90 - 5.01 (m, 1H), 3.74 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 3.28 (s, 4H), 1.91 - 2.09 (m, 4H)
594	579.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.25 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.62 (d,J = 9.0 Hz, 1H), 8.56 – 8.45 (m, 2H), 7.90 (d,J = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (t,J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 7.00 (m, 2H), 5.50 (t,J = 5.5 Hz, 1H, OH), 4.70 (d,J = 5.4 Hz, 2H)
595	562.2	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d,J = 8.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.96 (dd,J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (dd,J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.43 (t,J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (td,J = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)

596	751.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.78 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.29 - 8.44 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.88, 16.13 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.08 - 7.31 (m, 4H), 6.74 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 3.63 - 3.84 (m, 2 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 2.58 (t, J=8.3 Hz, 2 H), 2.05 (t, J=8.2 Hz, 2 H), 1.79 - 1.98 (m, 4 H)
597	713.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.31 - 8.51 (m, 3H), 7.86 (m, J=16.2, 7.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.31 (m, 3H), 6.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.23 (d, J=11.5 Hz, 2H), 2.71 (t, J=11.7 Hz, 2H), 1.73 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.32 (q, J=11.3 Hz, 2H)
598	716.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.88 - 7.93 (m, 3H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.41 (m, 2H), 3.84 - 3.87 (m, 2H), 3.64 - 3.67 (m, 2H), 3.48 - 3.51 (m, 2H), 3.26 (s, 3H)
599	751.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.66 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.33 - 8.49 (m, 3H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.86 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.30 (m, 3H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.02 (t, J=11.5 Hz, 2H), 2.22 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.78 - 1.97 (m, 4H), 1.71 (t, J=11.0 Hz, 2H), 1.44 (d, J=13.0 Hz, 2H)
600	707.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.45 (br s, 1H), 8.76 (d, *J* = 9.01 Hz, 1H), 8.45 - 8.63 (m, 2H), 8.31 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.73 - 8.02 (m, 2H),7.41 - 7.70 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 7.13 (br. s., 1H), 6.87 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 12.38 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 10.38 Hz, 2H), 3.20 (br. s.,2H), 2.11 (br. s., 2H), 1.96 (d, *J* = 10.01 Hz, 2H)
601	712.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.74 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.75 Hz, 1H), 8.46 - 8.62 (m, 2H), 8.30 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 7.91(d, *J* = 7.88 Hz, 2H), 7.53 (q, *J* = 7.75 Hz, 2H), 7.27 (br s, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 6.85 (d, *J* = 7.75 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.88 Hz, 2H), 3.88 (br s,2H), 2.56 - 2.75 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 5.88 Hz, 6H)
602	712.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1H), 9.45 (br. s., 1H), 8.77 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 8.34 - 8.63 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 7.91(d, *J* = 7.88 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.63 Hz, 2H), 7.27 (br s, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 6.84 (d, *J* = 7.75 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 12.51 Hz, 3H), 3.38 - 3.62(m, 5H), 2.06 (d, *J* = 10.88 Hz, 2H), 1.65 (d, *J* = 10.38 Hz, 2H)

603	712.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br. s., 1H), 9.44 (br s, 1H), 8.78 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 8.43 - 8.62 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 7.91(d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.57 Hz, 3H), 7.27 (br s, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.76 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 12.38 Hz,1H), 3.48 (br s, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.89 (br s, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.51 (m, 1H)
604	727.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.26 - 9.43 (m, 1H), 8.63 - 8.86 (m, 1H), 8.41 - 8.63 (m, 2H), 8.25 - 8.41 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.50, 7.88 Hz, 1H), 7.62 - 7.84 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 1H), 6.92 (br. s., 1H), 6.83 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 4.49 (br.s., 1H), 3.75 (br s, 4H), 3.58 (d, *J* = 4.13 Hz, 2H), 2.72 (br s, 4H)
605	726.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 8.41 - 8.59 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 7.84 -7.98 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.13 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.07 Hz, 1H), 7.25 - 7.44 (m, 1H), 7.22 (br s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 4.09 - 4.27 (m,3H), 3.41 - 3.54 (m, 2H), 1.54 - 1.78 (m, 4H), 1.46 (q, *J* = 7.42 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.44 Hz, 3H)
606	726.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 8.39 - 8.66 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.82 -7.99 (m, 2H), 7.31 - 7.60 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 6.00 Hz, 1H), 7.09 - 7.25 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.05 - 4.25 (m, 1H), 3.72 -3.94 (m, 3H), 2.16 (br s, 1H), 1.74 - 1.95 (m, 3H), 1.54 - 1.74 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 10.88 Hz, 1H), 1.11 - 1.22 (s, 3H)
607	727.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.64 (br s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.31 - 8.54 (m, 2H), 7.78 - 7.99 (m, 2H), 7.33 - 7.54 (m, 2H), 6.99 - 7.30 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.97 - 4.11 (m, 1H), 3.51 - 3.80 (m, 3H), 1.94 - 2.14 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.65 - 1.79 (m, 2H), 1.51 - 1.64 (m, 1H), 1.34 - 1.50 (m, 1H), 1.09 (s, 3H)
608	725.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.39 - 8.49 (m, 2H), 7.88 - 8.02 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.36 (m, 3H), 6.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.93 (d, J=11.4 Hz, 2H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 1.57 - 1.78 (m, 4H), 1.47 (q, J=7.3 Hz, 2H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3H)
609	739.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.34 - 8.62 (m, 3H), 7.93 (dd, J=17.9, 7.9 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.41 (m, 3H), 6.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.43 - 3.66 (m, 6H), 1.66 - 1.89 (m, 6H)

610	664.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.74 (br s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 8.50 - 8.59 (m, 2H), 7.81 -8.06 (m, 2H), 7.63 - 7.81 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.14 - 7.38 (m, 2H), 2.03 - 2.16 (m, 2H), 1.92 - 2.03 (m, 2H)
611	738.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 8.48 - 8.57 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.26 Hz, 1H), 7.84 -7.99 (m, 2H), 7.52 (q, *J* = 8.17 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 5.75 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 3.85 - 4.07 (m, 2H), 3.79 (t, *J* = 6.75 Hz, 2H), 3.70 (ddd, *J* = 4.00, 8.47, 12.54 Hz, 2H), 1.86 - 1.97 (m, 2H), 1.67 - 1.84 (m, 6H)
612	670.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.66 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.27 - 8.48 (m, 3H), 8.11 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.75 Hz, 1H), 7.03 - 7.31 (m, 4H), 4.72 (br s, 1H), 3.70 (br s, 2H), 0.88 (d, *J* = 4.63 Hz, 4H)
613	665.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.69 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.94 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 7.07 - 7.15 (m, 1H), 3.52 - 3.59 (m, 4H), 2.47 – 2.50 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)
614	717.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.50 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 8.48 - 8.59 (m, 2H), 8.45 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 7.81 - 8.04 (m, 2H), 7.57 -7.65 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.75 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 7.08 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 4.38 - 4.54 (m, 2H), 3.80 - 3.96 (m,2H), 3.67 (dd, *J* = 3.88, 5.63 Hz, 2H), 3.50 (dd, *J* = 3.88, 5.63 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.67 (dd, *J* = 1.56, 3.44 Hz, 2H)
615	761.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 8.48 - 8.58 (m, 2H), 8.29 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 7.82 -8.00 (m, 2H), 7.38 - 7.61 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 6.38 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 12.88 Hz, 2H), 3.06 - 3.20 (m,3H), 2.99 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 10.88 Hz, 2H), 1.85 (dq, *J* = 4.13, 12.42 Hz, 2H)
616	713.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.40 (br s, 1H), 8.65 - 8.93 (m, 1H), 8.41 - 8.65 (m, 2H), 8.25 - 8.41 (m, 1H), 7.78 - 8.10 (m, 5H), 7.42 - 7.63(m, 2H), 7.22 (d, *J* = 5.50 Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 6.89 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 4.21 - 4.31 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 10.26 Hz, 2H), 1.92 - 2.04 (m, 2H),1.82 - 1.92 (m, 2H), 1.42 (s, 3H)

617	726.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.38 - 8.63 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 7.84 -8.04 (m, 2H), 7.52 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.14 - 7.32 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.63 Hz, 2H), 4.40 (br s, 1H), 3.44 - 3.62 (m,2H), 3.00 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.77 (m, 1H), 1.32 - 1.50 (m, 4H)
618	712.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.61 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 - 8.42 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.3, 7.94 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 5.9, 9.22 Hz, 1H), 6.63 - 6.79 (m, 2H), 3.96 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.14 - 3.29 (m, 2H), 1.83 - 1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.83 (m, 2H), 1.32 (s., 3H)
619	683.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.35 (br s, 1H), 8.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 1.5, 7.75 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 - 7.15 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.87 (m., 4H)
620	739.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.47 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.48 - 8.57 (m, 2H), 8.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.98 (m, 2H), 7.42 - 7.62 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.52 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (br s, 4H), 3.45 - 3.59 (m, 1H), 2.52 - 2.60 (m, 4H)
621	727.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.34 - 8.48 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 1.31, 8.07 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.44, 7.94 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.12 - 7.37 (m, 3H), 6.74 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 4.32 - 4.43 (m, 1H), 4.26 (d, J = 11.63 Hz, 2H), 3.47 - 3.56 (m, 2H), 2.76 (t, J = 11.07 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 11.63 Hz, 2H), 1.32 - 1.49 (m, 4H)
622	783.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.42 - 8.55 (m, 3H), 7.89 - 8.00 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.07 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.13 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 3.47 - 3.68 (m, 8H), 1.45 (s, 9H)
623	725.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.43 (s, 1H), 8.77 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 8.47 - 8.57 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.13 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.07 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.25 Hz, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 6.84 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 3.78 (br. s., 4H), 2.87 (d, J = 15.38 Hz, 5H), 1.10 (d, J = 6.50 Hz, 6H)

624	753.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.70 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.77 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 8.45 - 8.55 (m, 2H), 8.28 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.88 - 7.97 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.94 Hz, 2H), 7.25 - 7.36 (m, 1H), 7.21 (b. s, 1H), 6.82 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 3.74 (br. s., 4H), 2.77 (br s, 4H), 2.18 (br s, 2H), 0.92 (s, 9H)
625	725.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.45 (s, 1H), 8.77 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 8.45 - 8.58 (m, 2H), 8.31 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.83 - 8.00 (m, 2H), 7.45 - 7.62 (m, 2H), 7.18 - 7.37 (m, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 6.84 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 3.77 (br. s., 4H), 2.74 (br. s., 4H), 2.44 (br. s., 2H), 1.54 (sxt, J = 7.43 Hz, 2H), 0.84 - 0.98 (m, 3H)
626	753.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.69 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.44 - 8.56 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 - 8.00 (m, 2H), 7.39 - 7.64 (m, 2H), 7.29 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.13 (br s, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.47 (d, J = 4.25 Hz, 2H), 2.61 - 2.76 (m, 2H), 2.46 (br s, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.05 (d, J = 7.25 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H)
627	711.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.44 (s, 1H), 8.77 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 8.39 - 8.59 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 7.79 - 7.98 (m, 3H), 7.54 (t, J = 8.13 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.94 Hz, 1H), 7.19 - 7.31 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.63 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 3.79 (br. s., 4H), 2.80 (br. s., 4H), 2.58 (d, J = 5.75 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.19 Hz, 3H)
628	731.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.40 - 8.56 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.27 (s, 4H)
629	752.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.62 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 1H), 7.13 - 7.24 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.08 (br. s., 2H), 4.36 (br. s., 1H), 3.48 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.62 - 2.78 (m, 2H), 2.52 - 2.59 (m, 2H), 2.29 - 2.41 (m, 2H), 1.86 - 2.04 (m, 4H)
630	783.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.42 - 8.55 (m, 3H), 7.89 - 8.00 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.07 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.13 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 3.47 - 3.68 (m, 8H), 1.45 (s, 9H)

631	652.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 - 8.15 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 1H), 3.75 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.53 (t, J = 4.2 Hz, 4H)
632	783.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.42 - 8.55 (m, 3H), 7.89 - 8.00 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.07 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.13 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 3.47 - 3.68 (m, 8H), 1.45 (s, 9H)
633	691.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.49 (br s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.23 - 8.52 (m, 3H), 7.59 - 7.84 (m, 3H), 7.04 - 7.39 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.14 - 3.25 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.48 - 1.75 (m, 4H), 0.99 - 1.19 (m, 3H)
634	684.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.67 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.36 - 8.49 (m, 4H), 7.81 - 7.91 (m, 2H), 7.61 - 7.74 (m, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.07 Hz, 1H), 7.02 - 7.16 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 3.57 - 3.81 (m, 4H), 3.25 - 3.32 (m, 4H)
635	713.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.30 (m, 2H), 3.98 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.80 (td, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 3.72 (dtd, J = 10.0, 5.6, 2.3 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 11.1, 5.4 Hz, 1H), 3.45 (dt, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 2.87 (td, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 11.0 Hz, 1H)
636	729.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 3H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.49 (m, 2H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.22 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.27 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.88 - 1.99 (m, 2H), 1.79 (d, J = 12.9 Hz, 2H)
637	745.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.56 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.36 - 8.58 (m, 3H), 7.67 - 7.84 (m, 3H), 7.15 - 7.42 (m, 4H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.26 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.87 - 1.99 (m, 2H), 1.79 (d, J = 12.9 Hz, 2H)

638	675.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.52 (br s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.39 - 8.56 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.50 (m, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 2H), 7.13 - 7.21 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 - 4.04 (m, 2H), 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.10 - 3.19 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.98 - 2.07 (m, 2H), 1.57 - 1.69 (m, 2H)
639	691.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.57 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 8.38 - 8.48 (m, 2H), 7.69 - 7.81 (m, 3H), 7.14 - 7.42 (m, 4H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.92 - 4.04 (m, 2H), 3.34 - 3.44 (m, 1H), 3.14 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.97 - 2.06 (m, 2H), 1.56 - 1.69 (m, 2H)
640	661.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.35 - 8.58 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.52 (m, 2H), 7.17 - 7.33 (m, 3H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.72 (br. s., 1H), 2.74 - 2.85 (m, 1H), 2.59 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.93 - 2.02 (m, 1H), 1.76 - 1.84 (m, 1H), 1.59 - 1.73 (m, 1H), 1.25 - 1.37 (m, 1H)
641	677.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.57 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.35 - 8.60 (m, 3H), 7.68 - 7.83 (m, 3H), 7.15 - 7.43 (m, 4H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.78 - 4.91 (m, 1H), 4.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.73 (br. s., 1H), 2.79 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.60 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.75 - 1.86 (m, 1H), 1.66 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 1.25 - 1.39 (m, 1H)
642	685.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.31 - 8.53 (m, 3 H), 7.94 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.0,, 1.4 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.06 - 7.36 (m, 3 H), 6.36 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 4.92 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 4.41 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 3.88 (dd, J=11.0, 5.1 Hz, 1 H), 3.73 (dd, J=8.6, 5.5 Hz, 2 H), 3.58 - 3.69 (m, 1 H), 2.01 - 2.14 (m, 1 H), 1.76 - 1.95 (m, 1 H)
643	759.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.48 - 8.53 (m, 1H), 8.42 - 8.48 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.89 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.78 - 1.93 (m, 2H)
644	760.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 - 7.52 (m, 1H), 7.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.00 (br. s., 1H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.36 - 3.40 (m, 4H), 2.96 (s, 3H)

645	752.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 - 8.48 (m, 2H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.81 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.88 - 3.01 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)
654	752.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 9.06 - 9.17 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 - 8.47 (m, 2H), 7.95 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.38, 7.88 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.12 (d, J = 8.13 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 1.52 (s, 3H)
655	685.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.85 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.31 - 8.55 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.00 Hz, 0H), 7.91 (dd, J = 1.25, 8.00 Hz, 0H), 7.75 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.07 Hz, 1H), 7.18 - 7.36 (m, 4H), 6.76 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 4.41 - 4.61 (m, 1H), 3.94 (d, J = 5.13 Hz, 2H), 3.03 - 3.18 (m, 2H), 1.88 (d, J = 10.01 Hz, 2H), 1.62 - 1.82 (m, 4H), 1.41 - 1.62 (m, 4H), 1.34 (d, J = 12.88 Hz, 1H)
656	760.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.64 (br s 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 - 8.41 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 1.38, 7.88 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 1H), 7.03 (dt, J = 6.00, 9.07 Hz, 1H), 6.71 - 6.87 (m, 2H), 4.38 (d, J = 11.51 Hz, 2H), 3.07 - 3.28 (m, 2H), 2.59 - 2.74 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.25 Hz, 6H)
657	712.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.67 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 - 8.42 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 1.44, 7.82 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.13 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.94 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.07 Hz, 1H), 7.00 - 7.13 (m, J = 6.00, 9.10, 9.10 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 9.07 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.01 Hz, 2H), 2.84 - 2.97 (m, 1H), 2.75 (t, J = 11.76 Hz, 2H), 2.49 - 2.58 (m, 6H), 1.87 - 2.05 (m, 2H), 1.57 - 1.79 (m, 2H)
658	726.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.65 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.33 - 8.47 (m, 3H), 7.88 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.31, 7.94 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.10 - 7.29 (m, 4H), 6.33 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.63 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 9.51 Hz, 2H)

659	739.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.71 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 - 8.48 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.88 Hz, 2H), 7.44 - 7.59 (m, 2H), 7.12 - 7.35 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.13 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 5.19 Hz, 1H), 3.72 - 3.86 (m, 4H), 3.61 - 3.72 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 6.94 Hz, 3H)
660	685.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 - 8.49 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.94 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.63 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.50 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.94 Hz, 2H), 3.52 (q, J = 5.96 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.76 (quin, J = 6.50 Hz, 2H)
661	685.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 - 8.48 (m, 2H), 7.87 - 7.99 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.38 (m, 3H), 6.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.39 (m, 4H), 1.69 (d, *J* = 22.0 Hz, 3H)
662	681.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.65 (m, 1H), 3.40 - 3.46 (m, 2H), 3.08 - 3.20 (m, 2H), 2.52 - 2.55 (m, 1H), 2.00 - 2.25 (m, 4H)
663	589.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.38 (d, *J* = 2.35 Hz, 1H), 8.53 - 8.73 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J* = 1.57, 7.83 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.18 - 7.35 (m, 3H), 2.50 (s, 3H)
664	581.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.14 (s,(m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 14.8, 8.9 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 9.2Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.72 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
665	739.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.66 (br s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 - 8.42 (m, 2H), 7.79 - 7.87 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.29 (m, 3H), 6.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.99 - 3.12 (m, 2H), 1.65 (dt, *J* = 4.0, 12.6 Hz, 2H), 1.43 - 1.56 (m, 3H), 0.78 - 0.89 (m, 6H)

666	689.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 - 8.49 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.36 (m, 3H), 6.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 12.4 Hz, 4H)
667	685.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.48 - 8.57 (m, 1H), 8.35 - 8.48 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.35 (m, 3H), 6.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.36 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 5.6, 8.1 Hz, 2H), 2.96 - 3.22 (m, 1H)
668	752.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.65 (br s, 1H), 9.07 - 9.17 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.86 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 - 7.12 (m, 1H), 6.79 - 6.91 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.39 (m, 2H), 3.22 - 3.33 (m, 1H), 2.94 - 3.13 (m, 4H), 2.72 - 2.86 (m, 2H), 2.04 - 2.10 (m, 2H), 1.76 - 1.86 (m, 4H), 1.60 - 1.76 (m, 2H)
669	699.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.41 - 8.62 (m, 2H), 7.81 - 8.05 (m, 2H), 7.49 - 7.66 (m, 2H), 7.10 - 7.38 (m, 3H), 6.30 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.79 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
670	671.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.66 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 - 8.41 (m, 2H), 8.08 (br. s., 1H), 7.86 (dd, J = 1.44, 7.82 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.94 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 6.84 (br. s., 1H), 6.29 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.30 - 5.65 (m, 1H), 4.39 - 4.54 (m, 2H), 4.02 - 4.24 (m, 2H)
671	741.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.88 (dt, J = 12.0, 3.6 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 - 3.29 (m, 2H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 1.58 - 1.70 (m, 4H)

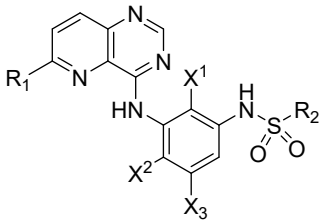
672	719.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.33 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.37 - 8.57 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.32 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.89 - 3.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.19 - 3.29 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.54 - 1.72 (m, 4H), 1.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
673	735.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.40 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.39 - 8.53 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.07 - 7.34 (m, 4H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.85 - 3.98 (m, 5H), 3.21 - 3.28 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.55 - 1.73 (m, 4H), 1.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
674	759.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.33 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.34 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.27 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.87 - 2.00 (m, 2H), 1.79 (d, J = 12.5 Hz, 2H)
675	729.2	RMN ^{1}H (400 MHz DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 - 8.48 (m, 2H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.34 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.23 (d, J = 47.9 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.76 - 1.86 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.0 Hz, 2H)
676	711.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 - 8.48 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.3, 7.94 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.36 (m, 3H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 2.8, 11.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.95 (m, 1H), 3.43 - 3.53 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.91 - 3.04 (m, 2H), 1.99 - 2.13 (m, 1H), 1.86 (dd, *J* = 4.4, 9.0 Hz, 1H), 1.55 - 1.77 (m, 1H), 1.31 - 1.51 (m, 1H)
677	697.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.46 - 8.51 (m, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.94 (br. s., 1H), 7.87 - 7.93 (m, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.39 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.00 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.69 - 3.90 (m, 2H), 3.64 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 5.4, 8.50 Hz, 1H), 3.27 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.60 - 2.74 (m, 1H), 1.94 - 2.09 (m, 1H), 1.54 - 1.83 (m, 1H)

678	673.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 - 8.48 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.69 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H)
679	671.4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.74 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.91 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.94Hz, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 3.6, 5.3 Hz, 2H), 3.79 - 3.89 (m, 2H), 3.38 (s, 4H)
680	747.2	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 8.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.10 (dt, J = 1.8, 9.1 Hz, 1H), 3.26 -3.33 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.31 (s, 3H)
681	725.4	RMN ^{1}H (DMSO-d6) δ: 9.72 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.8, 3.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 1H), 3.68 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.88 (br. s., 2H), 2.69 - 2.83 (m, 2H), 2.06 - 2.20 (m, 2H), 1.95 - 2.05 (m, 2H)
682	775.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.39 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 3H), 7.73 - 7.82 (m, 2H), 7.18 - 7.34 (m, 3H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.27 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.93 (td, J = 12.7, 4.1 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 12.5 Hz, 2H)
683	669.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.39 - 8.53 (m, 3H), 7.87 - 7.98 (m, 2H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.18 - 7.34 (m, 3H), 6.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.62 (sxt, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 2H)
684	563.1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.77 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 14.4, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)

685	683.3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 - 8.47 (m, 2H), 7.95 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 1.25, 8.00 Hz, 1H), 7.50 - 7.59 (m, 2H), 7.25 - 7.36 (m, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.25 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 7.88 Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 5.57, 7.82 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.82 Hz, 2H), 2.75 - 2.92 (m, 1H)
686	713.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.36 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.85 (m, 2H), 3.70 (td, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23 - 3.28 (m, 2H)
687	713.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.36 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.86 (m, 2H), 3.70 (td, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.23 - 3.29 (m, 2H)
688	710.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.48 - 8.54 (m, 1H), 8.42 - 8.48 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 2H), 7.10 - 7.23 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.93 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H)
689	724.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.78 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 - 8.49 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 2.90 (s, 5H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)
690	727.2	RMN ^{1}H (400 MHz DMSO-d_6) δ: 10.72 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 - 8.48 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.34 (m, 3H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.01 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.15 - 3.24 (m, 2H), 1.77 - 1.88 (m, 2H), 1.49 (d, J = 12.9 Hz, 2H)

691	726.2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.86 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.38 - 8.61 (m, 3H), 7.99 (d, J = 5.63 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.46 - 7.59 (m, 2H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 4.82 (d, J = 12.88 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.48 - 3.68 (m, 2H), 1.46 - 1.61 (m, 3H), 1.26 - 1.45 (m, J = 7.30, 7.30, 7.30 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7.38 Hz, 3H)

TABLA 5



Ejemplo	R_1	R_2	X^1 / X^2 / X^3	IC_{50} de HCT116 pERK en µM (Y_{min}%)	IC_{50} de SW480 pERK en µM (Y_{min}%)	IC_{50} de Cinasa (nM) BRAF	IC_{50} de Cinasa (nM) CRAF
239	A165	B1	Cl / F / H (L3)	++ (6.7)		*	§
240	A165	B21	F / H / H (L2)	++++ (7)	++++ (-8)	**	§§
241	A65	B21	F / H / H (L2)	++ (-0.9)			
646	A165	B20	F / H / H (L2)	++++ (-3)		**	§§
647	A31	B20	F / H / H (L2)	++++ (-2)		**	§§
648	A165	B20	F / F / F (L4)	++++ (-1)		**	§§§
649	A7	B20	F / F / F (L4)	++++ (3)		**	§§§
650	A216	B20	Cl / F / H (L3)	++++ (-15)		***	§§§
651	A64	B20	Cl / F / H (L3)	++++ (-3)		**	§§
652	A31	B20	Cl / F / H (L3)	++++ (-10)		*	§§

Para ensayos pERK, + denota un intervalo de IC_{50} de 10-30 µM, ++ denota un intervalo de IC_{50} de 1-10 µM, +++ denota un intervalo IC_{50} de 0.5-1 µM y ++++ denota un IC_{50}

<0.5 µM. El valor % Y_{min} indica el valor más bajo de cada curva IC_{50}. Se considera que los compuestos que exhiben curvas IC_{50} con valores Y_{min} superiores a -20 % muestran una inducción mínima o nula y no causan una activación paradójica detectable de la trayectoria. Para el ensayo de cinasa bioquímica BRAF, * indica un IC_{50} > 10 nM, ** indica un intervalo de IC_{50} de 1-10 nM y *** indica un IC_{50} < 1 nM. Para el ensayo de cinasa bioquímica CRAF, § denota un IC_{50} > 50 nM, §§ denota un intervalo de IC_{50} de 10-50 nM y §§§ denota un IC_{50} < 10 nM.

Caracterización de compuestos en la Tabla 5

Ejemplo	HRMS *m/z* (MH^+)	Método de Preparación	RMN ^{1}H (400 MHz)
239	576.1	Véase texto	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.00 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.40 (br. d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (br. dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 7.34 - 7.47 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)
240	560.1	Véase texto	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.66 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.37 - 8.43 (m, 1H), 7.80 - 7.91 (m, 3H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H)
241	673.2	Véase texto	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 10.69 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 4.00 (br. t, J = 3.9 Hz, 2H), 3.73 - 3.85 (m, J = 6.3 Hz, 4H), 3.70 (br. t, J = 4.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H)
646	580.2	Véase Ej. 240	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.81 (br s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 9.37 (br. s., 1 H), 8.64 (br. s., 1 H), 8.45 - 8.58 (m, 2 H),

			8.42 (br. s., 1 H), 7.78 - 7.97 (m, 4 H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=4.7 Hz, 2 H), 7.10 - 7.25 (m, 2 H)
647	595.3	Véase Ej. 240	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.81 (br s, 1 H), 9.62 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.41 - 8.52 (m, 2 H), 7.94 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=7.4 Hz, 2 H), 7.45 - 7.54 (m, 2 H), 7.04 - 7.20 (m, 3 H), 6.59 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 5.53 (br. s., 2 H)
648	618.2	Véase texto	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.03 (br s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.35 (br. s., 1H), 8.45 - 8.60 (m, 3H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.59 (m, 4H)
649	619.2	Véase texto	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.04 (br s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.67 (m, 3H)
650	777.3	K	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.87 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 - 8.56 (m, 3H), 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.52 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 10.2 Hz, 1H), 3.32 (br. s., 2H), 3.26 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.45 (br. s., 6H)
651	777.2	K	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.42 - 8.52 (m, 3H), 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.90 (m, 2H), 7.39 - 7.51 (m, 3H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 3.07 (br. s., 4H), 2.43 (br. s., 4H), 2.16 (s, 3H)
652	629.2	Véase Ej. 239	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.64 (br s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.52 (br. s., 2H)

Se podrían realizar numerosas modificaciones a cualquiera de las modalidades descritas anteriormente sin apartarse del alcance de la presente invención. Todas las referencias, patentes o documentos de literatura científica a los que se hace referencia en el presente documento se incorporan en este documento como referencia en su totalidad

para todos los propósitos.