COMPUESTOS CON ESTRUCTURA EN T FORMADA POR AL MENOS CUATRO CICLOS PARA USAR EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER Y OTRAS INDICACIONES

APOYO DEL GOBIERNO

[0001] La presente invención se realizó con apoyo del gobierno conforme al contrato núm. DE-AC52-07NA27344 otorgado por el Departamento de Energía de los Estados Unidos. El gobierno cuenta con determinados derechos en relación con la invención.

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0002] La presente solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud estadounidense núm. 63/307,882, presentada el 8 de febrero de 2022 y la solicitud estadounidense núm. 63/416,772, presentada el 17 de octubre de 2022, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente mediante referencia.

ANTECEDENTES

[0003] Se estima que más de 600 000 estadounidenses morirán de cáncer en 2021, lo que corresponde a más de 1600 muertes por día (Cancer Facts and Figures 2021). El mayor número de muertes se debe a cánceres de pulmón, próstata y colorrectal en los hombres, y cánceres de pulmón, mama y colorrectal en las mujeres. Casi un cuarto de todas las muertes por cáncer se debe al cáncer de pulmón, siendo el 82 % causado directamente por fumar cigarrillos. La tasa de supervivencia de 5 años para pacientes con cáncer de pulmón es solo de aproximadamente el 20 %.

[0004] La activación atípica de la fosfoinositida-3-cinasa (PI3K) es uno de los eventos oncogénicos más frecuentes en todos los cánceres humanos, y su inhibición es un enfoque terapéutico atractivo para tratar cánceres. El procesamiento en cadena de PI3K del receptor tirosina cinasas (RTK, por sus siglas en inglés), los receptores acoplados a la proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) y las proteínas RAS regulan una gran cantidad de actividades celulares, que incluyen metabolismo, proliferación y migración.

[0005] La frecuencia de los eventos oncogénicos de PI3K ha alimentado el desarrollo y el análisis de inhibidores de PI3K. La mayoría de los inhibidores de PI3K que han ingresado al desarrollo clínico hasta ahora son inhibidores de cinasa competitivos con ATP, reversibles. Pese a los esfuerzos considerables, el resultado clínico de los tratamientos a base de inhibidores de PI3K para tumores sólidos ha sido decepcionante, principalmente debido a la toxicidad intolerable y la resistencia a los fármacos.

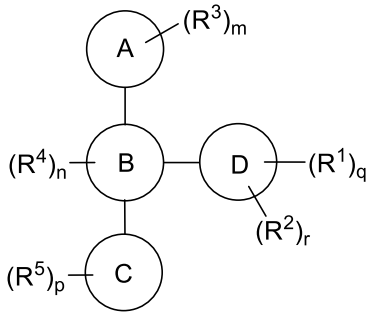
COMPENDIO

[0006] La presente descripción proporciona nuevas modalidades terapéuticas para tratar cánceres y otras indicaciones (por ejemplo, cánceres y otras indicaciones asociadas y/o caracterizadas por la activación atípica de PI3K). La presente descripción abarca el reconocimiento que un agente

terapéutico (por ejemplo, un agente terapéutico que comprende una moléculas pequeña, por ejemplo, un compuesto que se proporciona en la presente) que interrumpe, inhibe y/o previene una interacción entre una proteína PI3K (por ejemplo, PI3Kα) y una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) puede ser particularmente útil para tratar, mejorar, retrasar el progreso, mejorar o eliminar un síntoma y/o inhibir un cáncer y/u otra indicación (por ejemplo, una indicación asociada y/o caracterizada por la activación atípica de PI3K). Sin ánimos de ceñirnos a ninguna teoría, los agentes terapéuticos que se proporcionan en la presente (por ejemplo, agentes terapéuticos que comprenden moléculas pequeñas, por ejemplo, compuestos que se proporcionan en la presente) puede ser capaces de unirse a una proteína PI3K (por ejemplo, PI3Kα) mientras muestran (i) mínima o nada de unión a una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) y/o (ii) ningún efecto sustancial en la actividad cinasa de la proteína PI3K (por ejemplo, PI3Kα). En algunas modalidades, dichos agentes terapéuticos pueden proporcionar ventajas como mejor eficacia o efectos secundarios reducidos en comparación con, por ejemplo, inhibidores de cinasa PI3K competitivos con ATP, como se describe en la presente. Por ejemplo, en algunas modalidades, dichos agentes terapéuticos pueden proporcionar menos instancias de hiperglucemia y/o hiperinsulinemia con respecto a los inhibidores de cinasa PI3K.

[0007] La presente descripción proporciona compuestos (que incluyen en cualquier forma disponible, por ejemplo, formas salinas) útiles para interrumpir, inhibir y/o evitar una interacción entre una proteína PI3K (por ejemplo, PI3Kα) y una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos capaces de unirse a una proteína PI3Kα, de modo que (i) la interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) y la proteína PI3Kα se interrumpe, inhibe y/o evita; y/o (ii) la actividad cinasa de la proteína PI3Kα no se inhibe. En algunas modalidades, dichos compuestos son útiles para tratar un cáncer u otra indicación, como se describe en la presente.

[0008] En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I:



I

o una sal (por ejemplo, una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) de este, en donde cada uno del anillo A, anillo B, anillo C, anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p, q y r es como se define en la presente. En algunas modalidades, un compuesto con la fórmula I es capaz de unirse a una proteína

PI3Kα, de modo que (i) la interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) y la proteína PI3Kα se interrumpe, inhibe y/o evita; y/o (ii) la actividad cinasa de la proteína PI3Kα no se inhibe.

[0009] En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que se proporciona en la presente (por ejemplo, un compuesto con la fórmula I) o una sal (por ejemplo, una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) de este, junto con un portador aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

[0010] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para inhibir, interrumpir y/o evitar una interacción entre una proteína PI3Kα y una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) de modo que la actividad cinasa de la proteína PI3Kα no se inhibe. En algunas modalidades, la proteína PI3Kα está en una célula, como en una célula de un sujeto humano o animal (por ejemplo, como se describe en la presente).

[0011] En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un método para tratar, mejorar, retrasar el progreso, mejorar o eliminar un síntoma, y/o inhibir un cáncer y/u otra indicación (por ejemplo, una indicación asociada y/o caracterizada por la activación atípica de PI3K) que comprende administrar un compuesto que se proporciona en la presente (por ejemplo, un compuesto con la fórmula I), o una sal (por ejemplo, una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) de este.

[0012] En un aspecto relacionado, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto proporcionado en la presente (por ejemplo, un compuesto con la fórmula I) o una sal (por ejemplo, una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la mejora y la inhibición de un cáncer u otra indicación (por ejemplo, una indicación asociada y/o caracterizada por la activación atípica de PI3K). La presente descripción proporciona también un compuesto (por ejemplo, un compuesto con la fórmula I) o una sal (por ejemplo, una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) de este, para usar como medicamento, cuyo medicamento se puede usar en el tratamiento, la mejora y la inhibición de un cáncer u otra indicación (por ejemplo, una indicación asociada y/o caracterizada por la activación atípica de PI3K).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0013] **La FIG. 1** muestra el efecto de inhibir PI3Kα con un inhibidor de cinasa PI3Kα como alpelisib en células normales (panel izquierdo) y células tumorales (panel derecho). En células normales, inhibir PI3Kα bloquea la señalización de células normales lo que da como resultado una hiperglucemia con límite de dosis y resistencia impulsada por insulina. El panel derecho muestra un esquema alternativo para usar un interruptor de PI3Kα para inhibir la interacción de proteínas PI3Kα:RAS en las células tumorales. Este mecanismo debería evitar la hiperglucemia y la resistencia impulsada por insulina mediante el direccionamiento selectivo a células tumorales y puede proporcionar múltiples ventajas terapéuticas. La observación de que las mutaciones en el dominio de unión a RAS que imparten la

interacción de PI3Kα:RAS bloquea el crecimiento tumoral de carcinomas broncopulmonares no microcíticos (NSCLC, por sus siglas en inglés) impulsados por oncogenes in vivo y no tiene ningún efecto en el metabolismo de glucosa apoya la posibilidad de este mecanismo.

[0014] **Las FIGS. 2A** y **2B** muestran que un interruptor de PI3Kα puede tener una amplia actividad in vitro. **La FIG. 2A** muestra un tercio de líneas de células tumorales humanas analizadas tiene un pAKT IC50 < 100 nanomolar (nM) y depende de la interacción de RAS:PI3Kα para la activación de señalización de Akt. En particular, 29 de 50 (58 %) de líneas de células G12X tienen un pAKT IC50 < 100 nM. Los análisis bioinformáticos en la **FIG. 2B** muestran que las líneas de células con mutaciones helicoidales PIK3CA son particularmente sensibles al interruptor de PI3Kα sin inducir hiperglucemia; además, el 78% de las líneas con amplificación HER2 son sensibles al interruptor de PI3Kα.

[0015] **Las FIGS. 3A-3D** muestran que los inhibidores de PI3Kα están biodisponibles por vía oral y pueden lograr casi una inhibición completa para señalar en tumores sin riesgo de hiperglucemia o hiperinsulinemia. **La FIG. 3A** muestra la farmacocinética de un compuesto interruptor de PI3Kα en ratones. **La FIG. 3B** muestra una farmacodinámica de respuesta a la dosis para un interruptor de PI3Kα ("BBO") y el inhibidor de dominio cinasa PI3Kα alpelisib en un modelo de xenoinjerto derivados de la línea de células BT474. La farmacodinámica de respuesta a la dosis demuestra que se logra la inhibición de objetivo casi completa en 100 mg/kg del interruptor de PI3Kα. (ANOVA unilateral con prueba de Dunnett contra el vehículo; *=p<0,01; **=p<0,0001). De izquierda a derecha a lo largo del eje x en **la FIG. 3B**: vehículo, 30 mg/kg BBO, 100 mg/kg BBO, 300 mg/kg BBO, 50 mg/kg alpelisib. **Las FIGS. 3C** y **3D** demuestra que a diferencia de los inhibidores de dominio de cinasa PI3Kα, los compuestos interruptores de PI3Kα no afectan el metabolismo de glucosa. **La FIG. 3C** muestra que los niveles de glucosa en sangre en el momento y después de la administración de una única dosis del vehículo, el inhibidor de dominio cinasa PI3Kα alpelisib, y un interruptor de PI3Kα (Compuesto 58, "BBO") en ratones macho en ayuno después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Se observa hiperglucemia en alpelisib pero no en ratones tratados con interruptor de PI3Kα. (ANOVA unilateral con prueba de Dunnett contra el vehículo; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001) La **FIG. 3D** muestra los niveles de insulina en el momento de la administración una única dosis oral del vehículo y 240 minutos después de esta, alpelisib 50 mg/kg, o compuesto 58 ("BBO") 300 mg/kg en ratones macho en situación posprandial. Se observa hiperinsulinemia en alpelisib pero no en ratones tratados con interruptor de PI3Kα. (ANOVA unilateral con prueba de múltiples comparaciones de Tukey contra todos los otros grupos: p <0,0001) (IV= administración intravenosa; PO = per os o administración oral; ng/mL= nanogramos por mililitros; mg/kg= miligramos por kilogramo; mg/dL= miligramos por decilitros; min= minutos; CDX= xenoinjerto derivado de la línea celular; QD= cada día o una vez por día, PK=farmacocinética).

[0016] **Las FIGS. 4A-4D** muestran que se observa una fuerte eficacia en modelos de xenoinjertos con mutaciones de KRAS G12X con o sin mutaciones de PIK3CA. **La FIG. 4A** muestra cambios en el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular KYSE-410 que presenta una mutación de KRAS G12C y amplificación de HER2. Se observó una eficacia significativa dependiente

de la dosis y una regresión tumoral con 100 mg/kg de interruptor de PI3Kα ("BBO"). **La FIG. 4B** muestra cambios en el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular GP2d que presenta una mutación de KRAS G12D y una mutación PIK3CA H1047L. Se observó una reducción considerable en el volumen tumoral con cantidades de 10 mg/kg y más altas de interruptor de PI3Kα ("BBO"). **La FIG. 4C** muestra cambios en el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular SNU-601 que presenta una mutación de KRAS G12D y una mutación de PIK3CA E542K. Se observó una reducción considerable en el volumen tumoral con cantidades de 10 mg/kg y más altas de interruptor de PI3Kα ("BBO"). **La FIG. 4D** muestra cambios en el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular SNU-16 que presenta una mutación KRAS G12D. Se observó una reducción considerable en el volumen tumoral con cantidades de 10 mg/kg y más altas de interruptor de PI3Kα ("BBO"). ($p < 0{,}0005$ mediciones repetidas bilaterales ANOVA frente al vehículo; a todos los grupos se los dosificó (PO, por vía oral), una vez por día (QD) (mm^3= milímetros cúbicos; mg/kg= miligramos por kilogramo).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos y definiciones

[0017] Los compuestos de la presente descripción incluyen aquellos que se describieron en términos generales anteriormente, y se ilustran además mediante las clases, subclases y especies descritas en la presente. Tal como se usan en la presente, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique de otro modo. A los efectos de la presente descripción, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75a ed. De manera adicional, se describen principios de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5a ed., ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido se incorpora en su totalidad a la presente a modo de referencia.

[0018] A menos que se indique lo contrario, las estructuras que se representan en la presente significan que incluyen todas las formas estereoisoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, atropisomérica o epimérica) de la estructura, así como también todas las formas isoméricas conformacionales o geométricas de la estructura. Por ejemplo, las configuraciones R y S de cada estereocentro se contemplan como parte de la descripción; y los isómeros D y L de cada componente se contemplan como parte de la descripción. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos simples, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, atropisoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos proporcionados se encuentran dentro del alcance de la descripción. Por ejemplo, en algunos casos, la Tabla 1 y la Tabla 2 muestran uno o más estereoisómeros de un compuesto y, a menos que se indique lo contrario, representa cada estereoisómero solo y/o como una mezcla. La presente descripción incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z), así como mezclas adecuadas de estos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar de forma sintética a partir de

materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguidos por la separación, tal como la conversión en una mezcla de diastereómeros seguido por la separación mediante, por ejemplo, recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales o cualquier otro método adecuado. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o pueden estar hechos y ser resueltos mediante varias técnicas. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas (por ejemplo, formas rápidamente interconvertidas) de compuestos proporcionados se encuentran dentro del alcance de la descripción.

[0019] A menos que se indique lo contrario, las estructuras que se representan en la presente incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen el reemplazo de hidrógeno con deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono con un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C se encuentran dentro del alcance de esta descripción.

[0020] ***Alifático:*** El término “alifático” o “grupo alifático”, como se usa en la presente, se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está totalmente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación (por ejemplo, múltiples enlaces, como enlaces doble o triple). A menos que se especifique de otro modo, los grupos alifáticos contienen 1-12 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En incluso otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en incluso otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos.

[0021] ***Alquilo:*** El término “alquilo”, usado solo o como parte de un resto más grande, hace referencia a un grupo hidrocarbonado ramificado o lineal opcionalmente sustituido, saturado que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3, o 1-2 átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-12}, C_{1-10}, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-4}, C_{1-3} o C_{1-2}). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo), isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo y nonilo. El término “alquileno”, como se usa en la presente, solo o en combinación, hace referencia a un hidrocarburo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, saturado, bivalente, como metileno ($-CH_2-$).

[0022] ***Alquenilo:*** El término “alquenilo”, usado solo o como parte de un resto más grande, hace referencia a una cadena hidrocarbonada ramificada o lineal opcionalmente sustituida que tiene al menos un enlace doble y que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 o 2-3 átomos de carbono (por ejemplo, C_{2-12}, C_{2-10}, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4} o C_{2-3}). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, 2- metilpropenilo, 1,4-butadienilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y heptenilo.

[0023] ***Alquinilo:*** El término “alquinilo”, usado solo o como parte de un resto más grande, hace referencia a un grupo de hidrocarburos de cadena ramificada o lineal opcionalmente sustituida que tiene al menos un enlace triple y que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 o 2-3 átomos de carbono (por ejemplo, C_{2-12}, C_{2-10}, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4} o C_{2-3}). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, butadiinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, isopentinilo, 1,3-pentadiinilo, 1,4-pentadiinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 1,3-hexadiinilo, 1,4-hexadiinilo, 1,5-hexadiinilo, 2,4-hexadiinilo y 1,3,5-hexatriinilo.

[0024] ***Arilo:*** El término “arilo” usado solo o como parte de un resto más grande como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de seis a catorce miembros del anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo. Un sistema de anillo bicíclico puede comprender el primer y segundo anillo que se fusionan juntos y/o comparten uno o más átomos. El término “arilo” se puede usar de forma intercambiable con el término “anillo/s de arilo”. En determinadas modalidades de la presente invención, “arilo” hace referencia a un sistema de anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden sostener uno o más sustituyentes como se define en la presente. También se incluye dentro del alcance del término “arilo”, como se usa en la presente, es un grupo en el que un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos, como indanilo o tetrahidronaftilo y similares. A menos que especifique de otro modo, los grupos “arilo” son hidrocarburos.

[0025] ***Carbociclilo:*** Los términos “carbociclilo”, “carbociclo” y “anillo carbocíclico”, como se usan en la presente, hacen referencia a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos saturados o parcialmente insaturados, como se describe en la presente, que tienen de 3 a 14 miembros, en donde el sistema de anillo alifático está opcionalmente sustituido como se describe en la presente. Un carbociclo puede comprender sistemas de anillo fusionados, sistemas de anillo puenteados y/o sistemas de anilllo espiro (por ejemplo, un sistema que incluye dos anillos que comparten un único átomo de carbono). Los grupos carbocíclicos incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, norbornilo, adamantilo y ciclooctadienilo. En algunas modalidades, “carbociclilo” (o “cicloalifático”) hace referencia a un hidrocarburo C_3-C_8 monocíclico opcionalmente sustituido, o a un hidrocarburo C_6-C_{10} bicíclico opcionalmente sustituido que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. El término “cicloalquilo” hace referencia a un sistema de anillo saturado opcionalmente sustituido de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo tienen 3-6 carbonos. Los ejemplos de anillos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término “cicloalquenilo” hace referencia a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático opcionalmente sustituido que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos cicloalquenilo monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y

cicloheptenilo.

[0026] ***Halógeno:*** El término “halógeno” o “halo” significa F, Cl, Br o I.

[0027] ***Heteroarilo:*** Los términos “heteroarilo”, “heteroaromático” y “heteroar–”, usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxi,” hacen referencia a grupos de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen 5 a 14 átomos en el anillo (por ejemplo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros); que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un conjunto cíclico; y que tienen, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, como se usan en la presente, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterociclilo. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos bicíclicos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranoilo, indazolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencotriazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, tetrazolopiridazinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, cromonilo, cumarinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizinilo, tetrahidroquinolinilo y tetrahidroisoquinolinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenazinilo, fenantridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y xantenilo. Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. El término “heteroarilo” se puede utilizar de manera intercambiable con los términos “anillo heteroarilo”, “grupo heteroarilo” o “heteroaromático”, en donde cualquiera de dichos términos incluye anillos opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” hace referencia a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones de alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas de manera independiente. Se observará que determinadas formas tautoméricas de un anillo heteroarilo pueden existir y se encuentran dentro del término “heteroarilo”. Dichas formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, piridin-2(1*H*)-ona.

[0028] ***Heteroátomo:*** El término “heteroátomo” hace referencia a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (lo que incluye, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio); la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolil), NH (como en pirrolidinil) o NR^+ (como en pirrolidinilo con sustituyentes en el nitrógeno)). En algunas modalidades, un heteroátomo se selecciona de oxígeno, azufre y nitrógeno.

[0029] ***Heterociclo:*** Como se usa en la presente, los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “radical heterocíclico” y “anillo heterocíclico” se usan de forma intercambiable y hacen referencia a un resto heterocíclico, bicíclico de 5 a 10 miembros o monocíclico de 3 a 8 miembros que está ya sea saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de uno o más átomos de carbono, uno o más, preferentemente uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido.

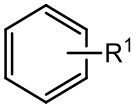
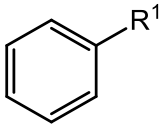
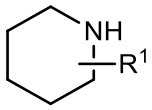
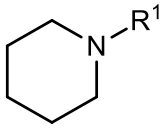
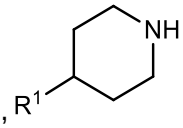
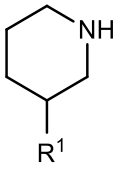
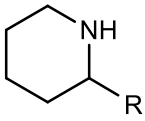
Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualesquiera de los átomos del anillo puede estar sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, como se describen en la presente). Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “anillo heterociclilo”, “grupo heterocíclico”, “resto heterocíclico” y “radical heterocíclico” se utilizan indistintamente en la presente y también incluyen grupos en los cuales un anillo heterociclilo está fusionado con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, como indolinilo, 3*H*–indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico o bicíclico. El término “heterociclilalquilo” hace referencia a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones de alquilo y heterociclilo están insustituidas o sustituidas independientemente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, como se describe en la presente).

[0030] ***Parcialmente insaturado:*** Como se usa en la presente, la expresión “parcialmente insaturado” cuando hace referencia a un resto de anillo, significa un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre átomos en el anillo. La expresión “parcialmente insaturado” pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de instauración, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en la presente.

[0031] ***Paciente o Sujeto:*** Como se usa en la presente, el término “paciente” o “sujeto” hace referencia a cualquier organismo al cual se le pueda administrar o se le administre una composición proporcionada, por ejemplo, con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes o sujetos típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, hámsteres, cobayos, gatos, perros, cabras, cerdos, ovejas, vacas, ciervos, caballos, primates no humanos y/o seres humanos). En algunas modalidades, a paciente o sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, se le ha diagnosticado a un paciente o a un sujeto padece o es susceptible de uno o más trastornos o afecciones. En algunas modalidades, se le ha diagnosticado a un paciente o a un sujeto presenta uno o más síntomas de un trastorno o afección. En algunas modalidades, se le ha diagnosticado a un paciente o sujeto uno o más trastornos o afecciones. En algunas modalidades, un paciente o un sujeto recibe o recibió determinada terapia para diagnosticar y/o para tratar una enfermedad, trastorno o afección.

[0032] ***Prevenir o prevención:*** Como se utiliza en la presente, cuando se utiliza en relación con el surgimiento de una enfermedad, trastorno y/o afección, “prevenir” o “prevención” hace referencia a la reducción del riesgo de desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección; retrasar el origen de una o más características o síntomas de la enfermedad, trastorno o afección, y/o prevenir el aumento de una enfermedad, trastorno o afección. La prevención de una enfermedad, trastorno o afección puede implicar una protección completa de la enfermedad y/o la prevención de un avance de la enfermedad (por ejemplo, a un estado tardío de la enfermedad, trastorno o afección). Por ejemplo, la prevención

de una enfermedad puede no significar la exclusión completa de cualquier efecto relacionado con las enfermedad en cualquier nivel, pero en vez de eso puede significar la prevención de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección a un nivel detectable o considerable desde un punto de vista clínico. La prevención puede considerarse total cuando el origen de la enfermedad, trastorno o afección se retrasó durante un período de tiempo predefinido.

[0033] ***Sustituido u opcionalmente sustituido:*** Como se describe en la presente, los compuestos de esta descripción pueden contener restos “opcionalmente sustituidos” (por ejemplo, restos que portan uno o más sustituyentes). En general, el término “sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan por un sustituyente adecuado. “Sustituido” aplica a uno o más hidrógenos que están explicitos o implicitos a partir de la estructura (p. ej.,  se refiere a al menos  ; y  se refiere a al menos  ,   o ). 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 una estructura dada puede ser sustituida por más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de los sustituyentes concebidas en la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término “estable”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en determinadas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines previstos en la presente. Los grupos descritos como “sustituidos” preferentemente tienen entre 1 y 4 sustituyentes, más preferentemente 1 o 2 sustituyentes. Los grupos descritos como “opcionalmente sustituidos” pueden ser no sustituidos o “sustituidos” como se describió anteriormente.

[0034] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” son independientemente halógenos; $–(CH_2)_{0–4}R^o$; $–(CH_2)_{0–4}OR^o$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR^o)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR^o$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, que puede ser sustituido por R^o; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$, que puede ser sustituido por R^o; –CH=CHPh, que puede ser sustituido por R^o; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-piridilo que puede ser sustituido por R^o; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0–4}N(R^o)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R^o)C(O)R^o$; $–N(R^o)C(S)R^o$; $–(CH_2)_{0–4}N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)C(S)NR^o_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R^o)C(O)OR^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R^o$; $–C(S)R^o$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR^o$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR^o$; $-(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR^o_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R^o$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}SR^o$; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R^o$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR^o_2$; $–C(S)NR^o_2$; $–C(S)SR^o$; $–SC(S)SR^o$, $-(CH_2)_{0–4}OC(O)NR^o_2$; $-C(O)N(OR^o)R^o$; $–C(O)C(O)R^o$; $–C(O)CH_2C(O)R^o$; –

$C(NOR^o)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$; $-S(O)_2NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$; $-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$; $-N(R^o)S(O)_2R^o$; $-N(OR^o)R^o$; $-C(NH)NR^o_2$; $-P(O)_2R^o$; $-P(O)R^o_2$; $-OP(O)R^o_2$; $-OP(O)(OR^o)_2$; $-SiR^o_3$; –(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)$O-N(R^o)_2$; o –(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)$C(O)O-N(R^o)_2$, en donde cada R^o puede ser sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$-(anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^o tomadas juntas con sus átomos intermedios, forman un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 3 a 12 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar sustituidos como se define a continuación.

[0035] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R^o (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R^o junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R\bullet$, –(haloR•), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR\bullet)_2$, -O(haloR•), –CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR\bullet_3$, $-OSiR\bullet_3$, -C(O)SR•,, -(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)C(O)OR•, o -SSR• en donde cada R• es no sustituido o en donde precedido por “halo” está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre alifático C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R^o incluyen =O y =S.

[0036] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen lo siguiente: =O (“oxo”), =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo arilo no sustituido, saturado, parcialmente saturado de 3 a 6 miembros, parcialmente insaturado, o anillo arilo con 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinos de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo arilo no sustituido, saturado, parcialmente insaturado: e 5 a 6 miembros, con 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0037] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, -R•, --(haloR•), -OH, –OR•, –O(haloR•), –CN, –C(O)OH, –C(O)OR•, $-NH_2$, –NHR•, $-NR\bullet_2$ o $-NO_2$, en donde cada R• está sin sustituir o en donde precedido por “halo” está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente

entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0038] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen $–R^{\dagger}$, $–NR^{\dagger}_2$, $–C(O)R^{\dagger}$, $–C(O)OR^{\dagger}$, $–C(O)C(O)R^{\dagger}$, $–C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $–C(S)NR^{\dagger}_2$, $–C(NH)NR^{\dagger}_2$ o $–N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; en donde cada $R^{\dagger}$ es independientemente hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo arilo no sustituido, saturado, parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^{\dagger}$, tomadas juntas con sus átomos intermedios, forman un anillo mono o bicíclico no sustituido, saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 12 miembros, con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0039] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, -R•, --(haloR•), -OH, –OR•, –O(haloR•), –CN, –C(O)OH, –C(O)OR•, $–NH_2$, –NHR•, $–NR•_2$ o $–NO_2$, en donde cada R• está sin sustituir o en donde precedido por “halo” está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático $C_{1–4}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0040] ***Tratar:*** Como se usa en la presente, el término “tratar” (también “tratamiento” o “que trata”) hace referencia a cualquier administración de una terapia (por ejemplo, agente terapéutico) que alivia, mejora, mitiga, inhibe, retrasa el inicio, reduce la gravedad y/o reduce la incidencia de forma parcial o completa de uno o más síntomas, características y/o causas de una enfermedad, trastorno y/o afección particular. El tratamiento también puede hacer referencia a cualquier otro indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología, enfermedad, trastorno o afección, lo que incluye cualquier parámetro objetivo o subjetivo como atenuación, remisión, disminución de síntomas o producción de la lesión, patología, enfermedad, trastorno o afección más tolerable al paciente; enlentecer la tasa de degeneración o descenso; elaborar el punto final de degeneración menos debilitante, y/o mejorar el bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas se puede basar en parámetros objetivos o subjetivos, incluidos los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. En algunas modalidades, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que no presenta signos de la enfermedad, el trastorno y/o la afección pertinente y/o de un sujeto que presenta solamente signos tempranos de la enfermedad, el trastorno y/o la afección. De manera alternativa o adicional, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que presenta uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno y/o afección pertinente. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto al que se le diagnosticó que padece la enfermedad, trastorno y/o afección relevante.

[0041] ***Composición:*** Como se usa en la presente, el término “composición” hace referencia a una entidad física diferenciada que comprende uno o más componentes especificados (por ejemplo, un producto que comprende uno o más ingredientes especificados (por ejemplo, en cantidades

especificadas) o un producto que es el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de ingredientes especificados en cantidad especificadas). A menos que se especifique de otro modo, una composición puede estar en cualquier forma, por ejemplo, gas, gel, líquido, sólido, etc. Una composición puede comprender uno o más componentes aceptables desde un punto de vista farmacéutico, como un portador, diluyente o excipiente. Por “aceptable desde un punto de vista farmacéutico” se entiende, en términos generales, que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de esta. Por ejemplo, un “excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico” hace referencia a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo y absorción por parte de un sujeto.

PI3K y proteínas GTPasa pequeñas

[0042] La activación atípica de la fosfoinositida-3-cinasa (PI3K) es uno de los eventos oncogénicos más frecuentes en todos los cánceres humanos, y su inhibición es un enfoque terapéutico atractivo para tratar cánceres. El procesamiento en cadena de PI3K del receptor tirosina cinasas (RTK, por sus siglas en inglés), los receptores acoplados a la proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) y las proteínas RAS regulan una gran cantidad de actividades celulares, que incluyen metabolismo, proliferación y migración. Tras la activación, PI3K cataliza la síntesis del segundo fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato (PIP3) mensajero mediante 4,5-bisfosfato fosfatidilinositol fosforilante (PIP2). Las proteínas de señalización Ser/Thr cinasa AKT (por ejemplo, proteína cinasa B (PKB)) se puede unir a PIP3 y por lo tanto adapta a la membrana celular. La AKT fosforilada activa o inhibe varias proteínas de señalización a través de la fosforilación directa que incluye el objetivo mamífero del complejo de rapamicina 1 (mTORC1), que actúa como regulador del crecimiento celular y vías de supervivencia, ciclina D1, GSK3(B), BAD, MDM2, FOXO, TSC1/2 y PRAS40. El homólogo de tensina y fosfatasa eliminado en el cromosoma 10 (PTEN) regula esta vía mediante la defosforilación de PIP3 a PIP2 y, por lo tanto, evita la activación de cinasas corriente adelante.

[0043] Con base en la homología de secuencias y la preferencia de sustrato, las PI3K se agruparon en tres clases separadas (por ejemplo, clases I, II y III). Las PI3K de clase I se dividen además en dos subclases IA e IB dependiente de sus modos de regulación. Las PI3K de clase IA son heterodímeros que comprenden subunidades reguladoras p85 y catalítico p110, y están implicadas más claramente en el cáncer humano. La PI3K de clase IA contiene subunidades catalíticas p110α, p110β y p110δ producidas a partir de diferentes genes (PIK3CA, PIK3CB y PIK3CD, respectivamente), mientras que p110γ producida mediante PIK3CG representa la única subunidad catalítica en la PI3K de clase IB. La expresión de las isoformas PI3K (por ejemplo, PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ y PI3Kγ) es específica para los tipos de células. Las isoformas p110α y β se expresan en todos los tipos de células, mientras que la expresión de p110δ se limita principalmente a los leucocitos. La isoforma p110γ se expresa principalmente en el linaje de células mieloides.

[0044] El gen PIK3CA codifica la proteína p110α del aminoácido 1068 que contiene cinco dominios: un dominio de unión al adaptador de extremo N (ABD, por sus siglas en inglés) que se une

a la subunidad p85α reguladora, un dominio de unión a RAS (RBD, por sus siglas en inglés), un dominio C2, un dominio helicoidal y un dominio catalítico de cinasa. RAS contribuye directamente a la activación de la vía PI3K a través de la unión de las proteínas RAS (por ejemplo, HRAS, NRAS y KRAS) a un dominio de unión a RAS (RBD) en la subunidad catalítica p110α de PI3Kα. Las mutaciones de activación en los genes KRAS y PIK3CA se detectan a menudo en el cáncer, haciendo que estas dos proteínas se vuelvan objetivos importantes para el descubrimiento de fármacos. Se han informado mutaciones de aminoácidos somáticas en el gen PIK3CA en muchos tipos de cánceres humanos que incluyen, cánceres de mama, colon, hígado, estómago, endometrio, vejiga y pulmón. Las mutaciones de punto caliente más frecuentes en PIK3CA son E542K, E545K, H1047R y H1047L, y estas constituyen entre el 80 y el 90% de todas las mutaciones de PIK3CA detectadas en las neoplasias humanas. Estas mutaciones de *PIK3CA* conducen a una mayor actividad catalítica de p110α, lo que causa efectos posteriores como el crecimiento, proliferación y supervivencia celular no regulados.

[0045] Las mutaciones en las proteínas RAS se encuentran en más del 20 % de todos los cánceres humanos. Las proteínas RAS funcionan como interruptores moleculares que funcionan en ciclos entre un estado unido a GTP activo y un estado unido aGDP inactivo. En el estado activo, las proteínas RAS interactúan con varias proteínas efectoras que incluyen PI3K, cinasa RAF, y RalGDS, lo que conduce a la activación de múltiples vías de señalización posteriores. Las mutaciones RAS oncogénicas se encuentran predominantemente en posiciones de aminoácidos G12, G13 y Q61, y estas mutaciones imparten actividades GTPasa que conducen a la acumulación de proteínas RAS activas. Las mutaciones RAS oncogénicas más comunes son G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y Q61H.

[0046] La señalización de RAS a través de PI3K es necesaria para el desarrollo linfático normal y la transformación inducida por RAS, especialmente en el cáncer de pulmón, en donde la interacción entre el mutante RAS y p110a-RBD es esencial para el inicio y mantenimiento del tumor. Se ha mostrado que las interacciones RAS con p110α-RBD son fundamentales para el factor de crecimiento epidérmico (EGF) que señala a PI3K. Estudios recientes han demostrado que la interrupción de la interacción de RAS-PI3K inhibe la activación de AKT y RAC1 en las células de cáncer de pulmón mutantes de EGFR, lo que conduce al crecimiento y supervivencia reducidos y la inhibición del origen del tumor inducidos por mutante de EGFR. Estos resultados sugieren que la unión de p110α a las proteínas RAS endógenas en el adenocarcinoma de pulmón impulsado por EGFR es fundamental en tumores impulsados por activadores anteriores de las vías de RAS y no solo aquellos en el que RAS se activa de forma mutacional.

[0047] Las GTPasas pequeñas (por ejemplo, que no sean RAS) también se espera que se unan al RBD de PI3Kα lo que provoca la activación de la señalización. Se ha demostrado que las GTPasas Rac1 y CDC42 pequeñas se unen al RBD de PI3Kβ y se ha planteado una hipótesis también de que son capaces de unirse al RBD de PI3Kα. Por consiguiente, en algunas modalidades, la presente descripción abarca el reconocimiento de que la interrupción de una interacción entre PI3Kα y cualquier GTPasa pequeña que se una al RBD de PI3Kα puede ser una estrategia terapéutica útil para tratar los cánceres y otras indicaciones. En algunas modalidades, una GTPasa pequeña se selecciona de

proteínas Rac1, CDC42 y RAS (que incluyen HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1).

[0048] La frecuencia de mutaciones de punto caliente de PIK3CA oncogénicas en los cánceres ha alimentado el desarrollo y el análisis de numerosos inhibidores de PI3K (por ejemplo, PI3Kα). La mayoría de los inhibidores de PI3K que han ingresado al desarrollo clínico hasta ahora son inhibidores de cinasa competitivos con ATP, reversibles. Pese a los esfuerzos considerables, el resultado clínico de los tratamientos a base de inhibidores de PI3K para tumores sólidos ha sido decepcionante, principalmente debido a la toxicidad intolerable y la resistencia a los fármacos. En 2019, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó alpelisib (BYL719; Novartis Pharma AG), un inhibidor específico para la isoforma de PI3Kα, combinado con fulvestrant para el tratamiento de pacientes a los que se les diagnosticó mutación HR+/HER2-PIK3CA. La ventana terapéutica de los inhibidores de PI3K está limitada principalmente por la selectividad de las isoformas y la toxicidad fuera del tumor. Asimismo, se han observado la hiperglucemia y la hiperinsulinemia como toxicidades limitantes de la dosis principales para inhibidores de p110α, que previene el uso de dosis suficientemente altas para suprimir completamente la señalización PI3Kα de en el tumor. La hiperglucemia y la hiperinsulinemia se consideran efectos fuera del objetivo de la inhibición de PI3Kα, ya que la inhibición de la vía de PI3K/AKT reduce la asimilación de glucosa, lo cual a su vez conduce a una mayor secreción de insulina y posteriormente la activación de insulina/receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina en células tumorales, lo que proporciona un mecanismo de supervivencia para células tumorales y limita la eficacia terapéutica del inhibidor de PI3Kα. De hecho, se ha observado hiperglucemia en el 65 % de los pacientes en un ensayo clínico de fase III de alpelisib, lo que conduce a interrupciones de dosis considerables.

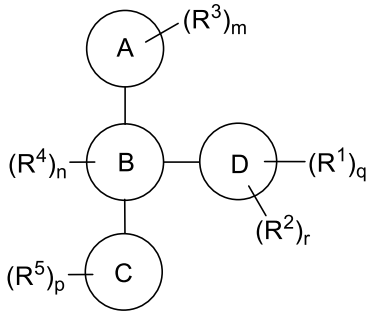
[0049] Para superar las limitaciones de los inhibidores de PI3Kα actuales, es necesario explorar las nuevas estrategias para dirigirse a PI3Kα. Los estudios previos sugirieron que inhibir la interacción de RAS-p110α(RBD) tiene una toxicidad mínima en animales adultos mientras que causa efectivamente la regresión del tumor. La presente descripción abarca el reconocimiento que este enfoque terapéutico puede ser eficaz en varios cánceres que incluyen cánceres impulsados por RAS y/o aquellos impulsados por mutaciones o amplificación de tirosinas cinasa receptoras (RTK, por sus siglas en inglés). La presente descripción también observa que esta modalidad terapéutica puede proporcionar determinadas desventajas con respecto a los inhibidores de PI3Kα conocidos (por ejemplo, aquellos que se dirigen a la bolsa de unión a ATP de PI3Kα). Por ejemplo, las tecnologías proporcionadas pueden evitar la hiperglucemia y la resistencia impulsada por insulina común para los inhibidores de PI3Kα, por ejemplo, debido a que dichas tecnologías se dirigen a la activación de PI3Kα mediante RAS, que está presente en gran parte en las células transformadas.

Compuestos proporcionados

[0050] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos útiles para interrumpir, inhibir y/o evitar la interacción entre las proteínas GTPasas pequeñas (por ejemplo, proteínas RAS, como se describe en la presente) y PI3Kα. En algunas modalidades, la presente

descripción proporciona compuestos capaces de unirse a PI3Kα, de modo que (i) la interacción entre una proteína GTPasa pequeña (por ejemplo, proteína RAS, como se describe en la presente) y PI3Kα se interrumpe, inhibe y/o evita; y/o (ii) la actividad cinasa de PI3Kα no se inhibe de manera significativa. En algunas modalidades, dichos compuestos se unen a PI3Kα de manera reversible. Como se usa en la presente, un compuesto que se une “de forma reversible” hace referencia a un compuesto que puede unirse y desasociarse de una proteína cinasa diana (por ejemplo, PI3Kα). A menudo, pero no siempre, los inhibidores reversibles no pueden formar un enlace covalente con una proteína cinasa diana. En algunas modalidades, dichos compuestos se unen a PI3Kα de manera irreversible. Como se usa en la presente, un compuesto que se une “de forma irreversible” hace referencia a un compuesto que puede interactuar (por ejemplo, formar un enlace covalente) con una proteína cinasa diana (por ejemplo, PI3Kα) en una forma sustancialmente no reversible. En algunas modalidades, un inhibidor reversible o irreversible puede ser capaz de interactuar de forma covalente con PI3Ka. Por ejemplo, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos que comprenden un resto electrófilo (por ejemplo, un aceptador de Michael o similar) capaz de unirse a (por ejemplo, de forma reversible o irreversible), por ejemplo, un residuo de cisteína en la subunidad catalítica de PI3Kα (por ejemplo, C242). En algunas modalidades, los compuestos proporcionados que interactúan con PI3Kα de forma covalente son compuestos con la fórmula I, en donde –L-W comprende un resto electrófilo (por ejemplo, un aceptador de Michael o similar) capaz de unirse a (por ejemplo, de forma reversible o irreversible), por ejemplo, un residuo de cisteína de PI3Kα (por ejemplo, C242).

[0051] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I:



I

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde:

El anillo A se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo B se selecciona de fenilo, un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, y un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

El anillo C se selecciona de fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico bicíclico de

5 a 8 miembros; un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos de fenilo, heteroarilo y heterocíclicos está opcionalmente fusionado con el anillo E;

El anillo D se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos de fenilo y heteroarilo está opcionalmente fusionado con el anillo F;

El anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$;

El anillo F se selecciona de fenilo; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W e y instancias de $R^{2'}$;

R^1 se selecciona de –L-W, anillo D′ o una cadena alifática C_{1-6} sustituida con el anillo D′;

cada –L-W es –CN, o:

cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-;

cada W es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, o un anillo arilo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada X es independientemente halógeno, -OR o -CN;

cada anillo D' es independientemente un anillo carbocíclico de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo D' está sustituido por t instancias de –L-W;

cada R^2 y $R^{2'}$ se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, y alquilo C_{1-6};

cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, -O$(CH_2)_v$Cy, -OCH_2CH_2OR, y opcionalmente alifático C_{1-6} sustituido;

cada Cy es independientemente un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico 3 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido por 0-2 instancias de R^6;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ se seleccionada independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)(CH_2)_xCy$, $-(CH_2)_xC(O)Cy$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-P(O)R_2$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$, y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, y un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0 o 1;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1, 2 o 3;

t es 0, 1 o 2;

u es 0 o 1;

cada v es independientemente 0, 1 o 2;

cada x es independientemente 0, 1 o 2; e

y es 0, 1 o 2.

[0052] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

[0053] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I, o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde:

El anillo A se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo B se selecciona de fenilo, un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, y un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

El anillo C se selecciona de fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos de fenilo, heteroarilo y heterocíclicos está opcionalmente fusionado con el anillo E;

El anillo D se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos de fenilo y heteroarilo está opcionalmente fusionado con el anillo F;

El anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$;

El anillo F se selecciona de fenilo; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W;

R^1 se selecciona de –L-W, anillo D′ o una cadena alifática C_{1-6} sustituida con el anillo D′;

cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-;

cada W es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, o un anillo arilo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada X es independientemente halógeno o -CN;

cada anillo D' es independientemente un anillo carbocíclico de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo D' está sustituido por t instancias de –L-W;

cada R^2 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, y alquilo C_{1-6};

cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, -O$(CH_2)_v$Cy, -OCH_2CH_2OR,

y opcionalmente alifático C_{1-6} sustituido;

cada Cy es independientemente un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico 3 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido por 0-2 instancias de R^6;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halogen, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-(CH_2)_xCy$ y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, y un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1 o 2;

t es 0, 1 o 2;

u es 0 o 1;

cada v es independientemente 0, 1 o 2; y

cada x es independientemente 0, 1 o 2.

[0054] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I, o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde:

El anillo A es fenilo;

El anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

El anillo C se selecciona de fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 8 miembros; un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos de fenilo, heteroarilo y heterocíclicos está opcionalmente fusionado con el anillo E;

El anillo D se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos de fenilo y heteroarilo está opcionalmente fusionado con el anillo F;

El anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$;

El anillo F se selecciona de fenilo; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W e y instancias de R2′;

R^1 se selecciona de –L-W, anillo D′ o una cadena alifática C_{1-6} sustituida con el anillo D′;

cada –L-W es –CN, o:

cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, $-SO_2-$, -CH(X)-, $-C(X)_2-$, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, $-SO_2N(R)-$ y $-N(R)SO_2-$;

cada W es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, o un anillo arilo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada X es independientemente halógeno, -OR o -CN;

cada anillo D' es independientemente un anillo carbocíclico de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo D' está sustituido por t instancias de –L-W;

cada R^2 y $R^{2'}$ se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, y alquilo C_{1-6};

cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, $-O(CH_2)_vCy$, $-OCH_2CH_2OR$, y opcionalmente alifático C_{1-6} sustituido;

cada Cy es independientemente un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico 3 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido por 0-2 instancias de R^6;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ se seleccionada independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)(CH_2)_xCy$, $-(CH_2)_xC(O)Cy$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-P(O)R_2$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$, y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, y un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

m es 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0 o 1;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1, 2 o 3;

t es 0, 1 o 2;

u es 0 o 1;

cada v es independientemente 0, 1 o 2;

cada x es independientemente 0, 1 o 2; e

y es 0, 1 o 2.

[0055] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I, o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde:

El anillo A es fenilo;

El anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

El anillo C se selecciona de fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 8 miembros; un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos de fenilo, heteroarilo y heterocíclicos está opcionalmente fusionado con el anillo E;

El anillo D se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos de fenilo y heteroarilo está fusionado con el anillo F;

El anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$;

El anillo F se selecciona de fenilo; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W e y instancias de R2′;

cada –L-W es –CN, o:

cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-;

cada W es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, o un anillo arilo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada X es independientemente halógeno, -OR o -CN;

cada R^2 y $R^{2'}$ se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, y alquilo C_{1-6};

cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, -O$(CH_2)_v$Cy, -OCH_2CH_2OR,

y opcionalmente alifático C_{1-6} sustituido;

cada Cy es independientemente un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico 3 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido por 0-2 instancias de R^6;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ se seleccionada independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)(CH_2)_xCy$, $-(CH_2)_xC(O)Cy$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-P(O)R_2$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$, y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, y un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

m es 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1, 2 o 3;

u es 0 o 1;

cada v es independientemente 0, 1 o 2;

cada x es independientemente 0, 1 o 2; e

y es 0, 1 o 2.

[0056] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I, o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero,

profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde:

El anillo A es fenilo;

El anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

El anillo C se selecciona de fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 8 miembros; un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos de fenilo, heteroarilo y heterocíclicos está fusionado con el anillo E;

El anillo D se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos de fenilo y heteroarilo está fusionado con el anillo F;

El anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$;

El anillo F se selecciona de fenilo; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W e y instancias de R2′;

cada –L-W es –CN, o:

cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-;

cada W es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, o un anillo arilo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada X es independientemente halógeno, -OR o -CN;

cada R^2 y $R^{2'}$ se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, y alquilo C_{1-6};

cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, -O$(CH_2)_v$Cy, -OCH_2CH_2OR, y opcionalmente alifático C_{1-6} sustituido;

cada Cy es independientemente un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico 3 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido por 0-2 instancias de R^6;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ se seleccionada independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)(CH_2)_xCy$, $-(CH_2)_xC(O)Cy$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-P(O)R_2$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$, y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, y un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

m es 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1, 2 o 3;

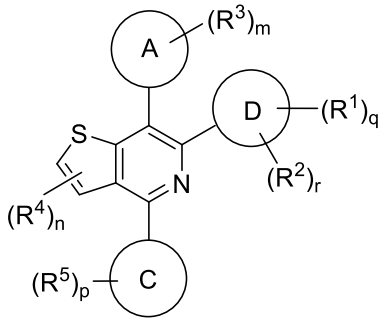
u es 0 o 1;

cada v es independientemente 0, 1 o 2;

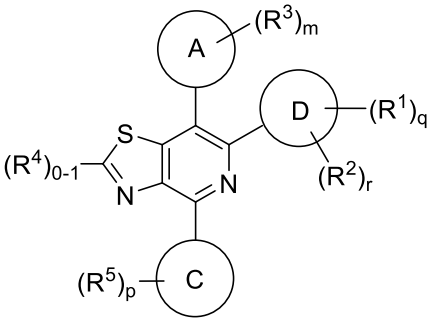
cada x es independientemente 0, 1 o 2; e

y es 0, 1 o 2.

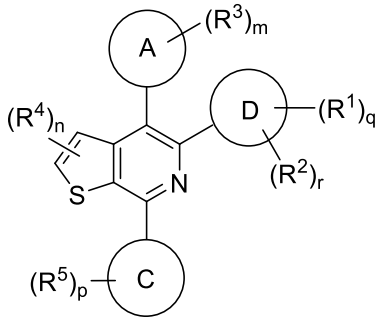
[0057] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que se selecciona de las fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j y I-k:



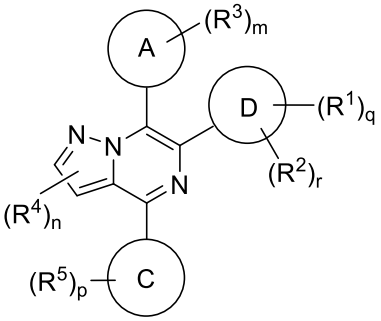
I-a



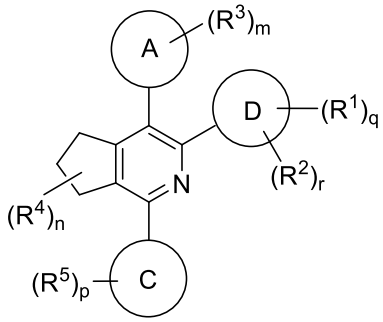
I-b



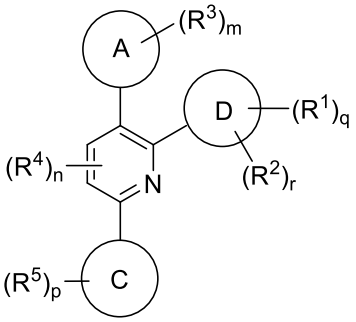
I-c



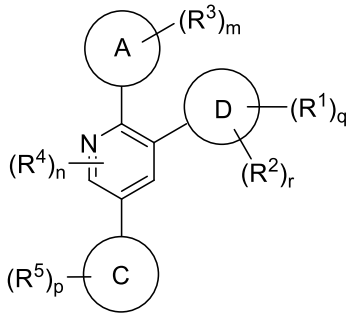
I-d



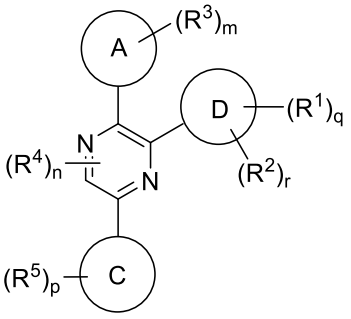
I-e



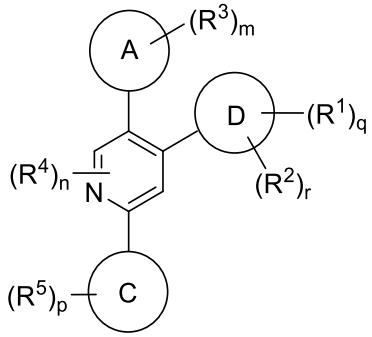
I-f



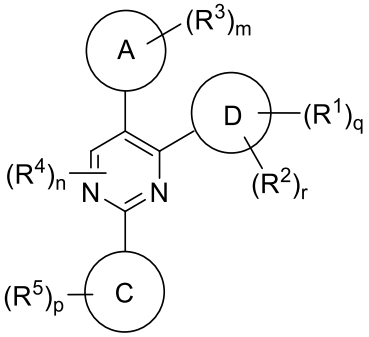
I-g



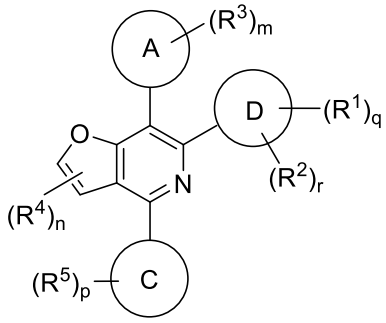
I-h



I-i



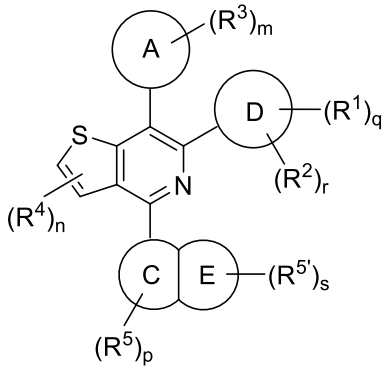
I-j



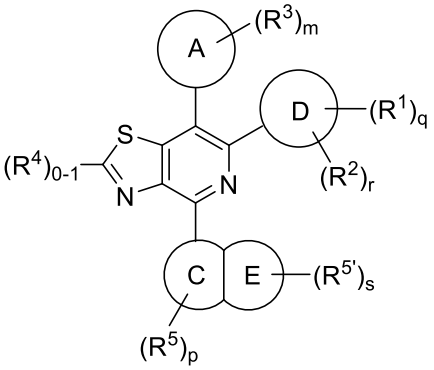
I-k

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo A, anillo C, anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p, q y r son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-a o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-b o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-c o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-d o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-e o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-f o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-g o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-h o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-i o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-j o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-k o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

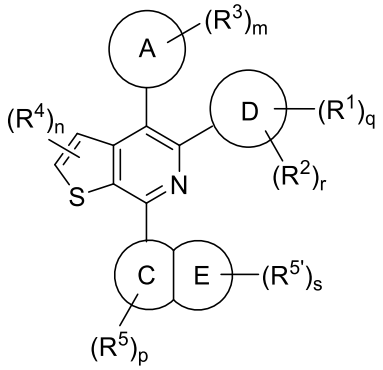
[0058] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que se selecciona de las fórmulas I-a-*i*, I-b-*i*, I-c-*i*, I-d-*i*, I-e-*i*, I-f-*i*, I-g-*i*, I-h-*i*, I-i-*i*, I-j-*i* y I-k-*i*:



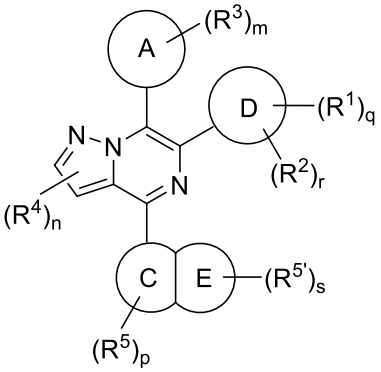
I-a-*i*



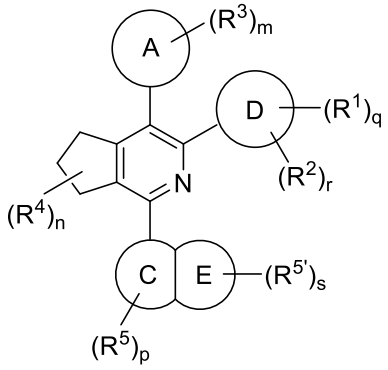
I-b-*i*



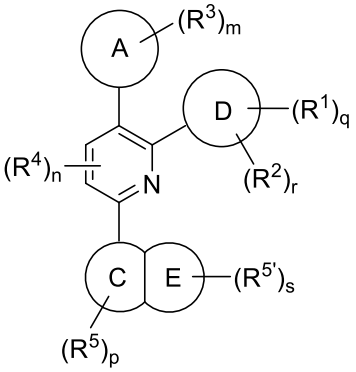
I-c-*i*



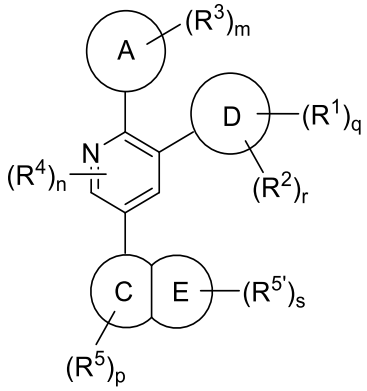
I-d-*i*



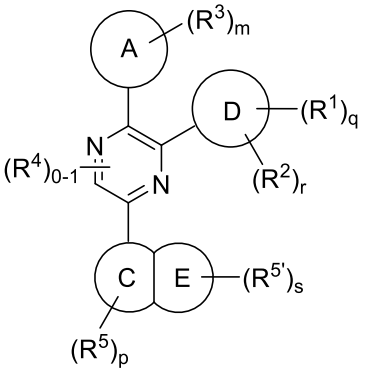
I-e-*i*



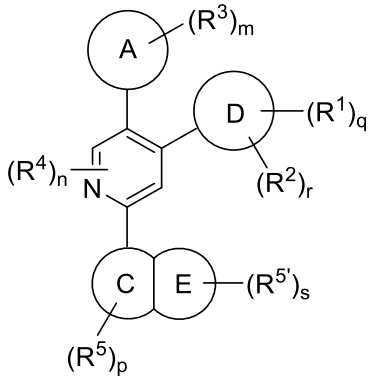
I-f-*i*



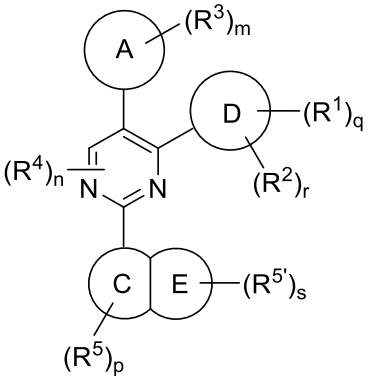
I-g-*i*



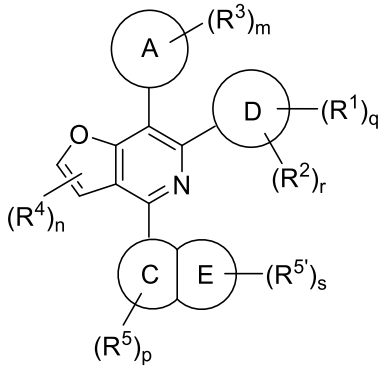
I-h-*i*



I-i-*i*



I-j-*i*

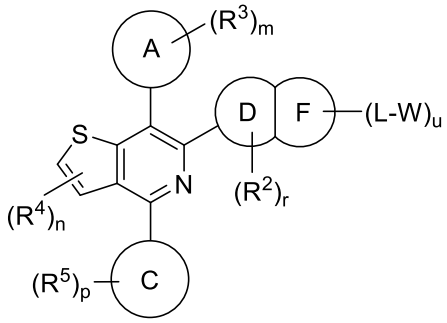


I-k-*i*

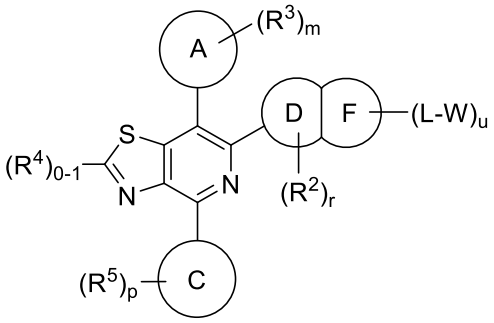
o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo A, anillo C, anillo D, anillo E, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, m, n, p, q, r y s son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-a-*i* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-b-*i* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-c-*i* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-d-*i* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente

descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-e-*i* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-f-*i* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-g-*i* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-h-*i* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-i-*i* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-j-*i* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-k-*i* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

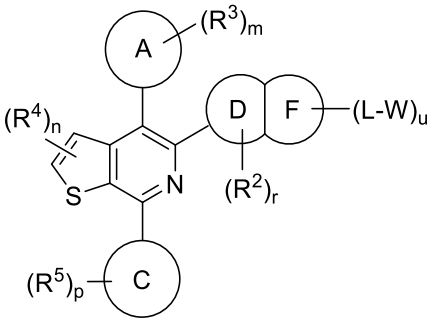
[0059] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que se selecciona de las fórmulas I-a-*ii*, I-b-*ii*, I-c-*ii*, I-d-*ii*, I-e-*ii*, I-f-*ii*, I-g-*ii*, I-h-*ii*, I-i-*ii*, I-j-*ii* y I-k-*ii*:



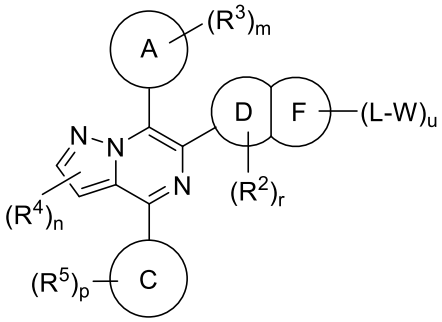
I-a-*ii*



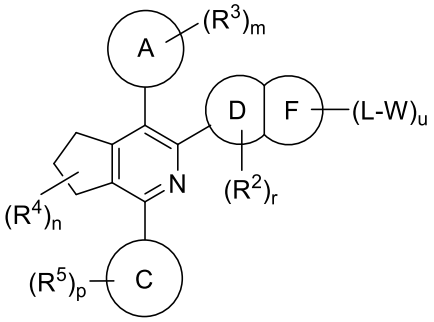
I-b-*ii*



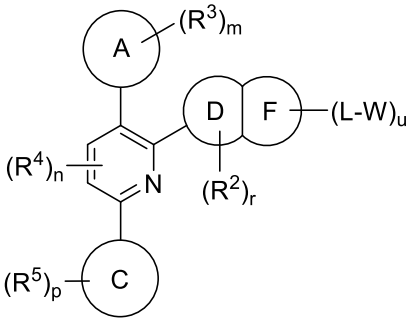
I-c-*ii*



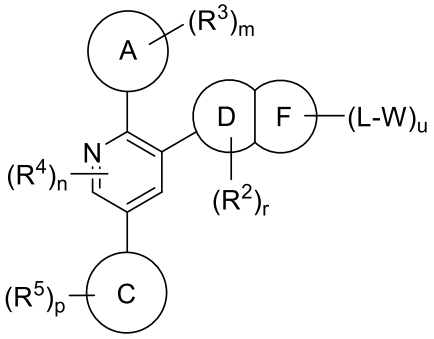
I-d-*ii*



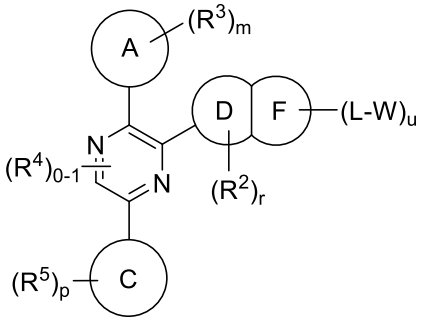
I-e-*ii*



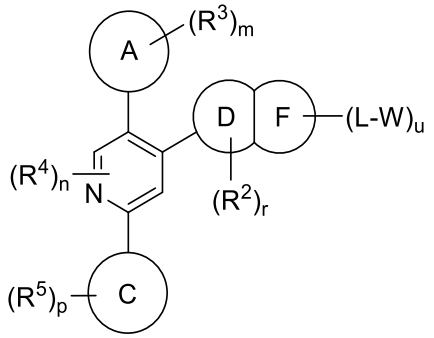
I-f-*ii*



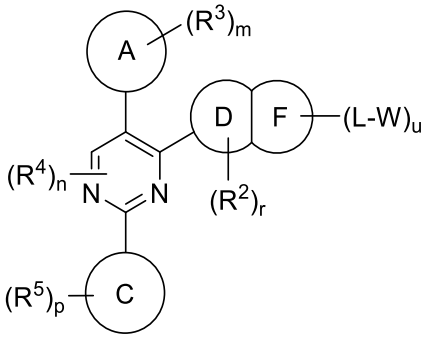
I-g-*ii*



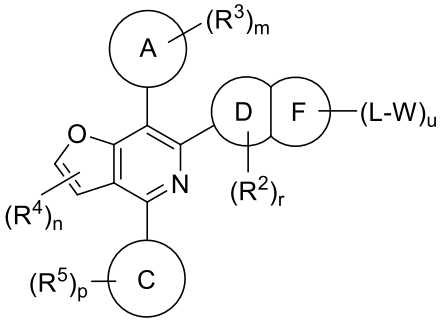
I-h-*ii*



I-i-*ii*



I-j-*ii*

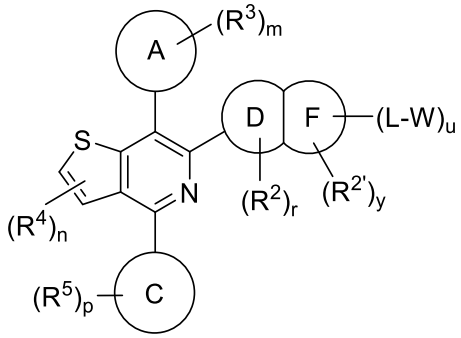


I-k-*ii*

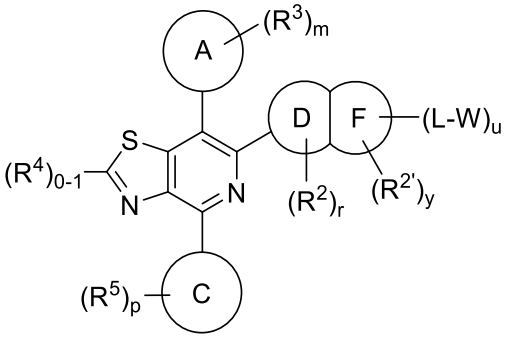
o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo A, anillo C, anillo D, anillo F, R^2, R^3, R^4, R^5, L, W, m, n, p, r y u son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-a-*ii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente

descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-b-*ii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-c-*ii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-d-*ii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-e-*ii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-f-*ii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-g-*ii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-h-*ii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-i-*ii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-j-*ii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-k-*ii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

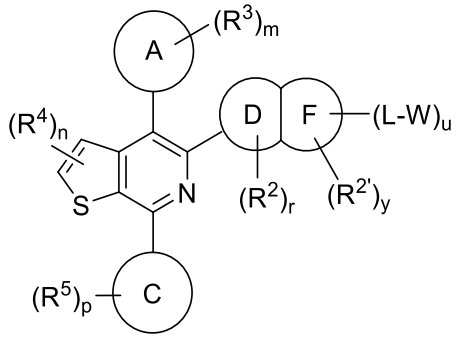
[0060] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que se selecciona de las fórmulas I-a-*ii'*, I-b-*ii'*, I-c-*ii'*, I-d-*ii'*, I-e-*ii'*, I-f-*ii'*, I-g-*ii'*, I-h-*ii'*, I-i-*ii'*, I-j-*ii'* y I-k-*ii'*:



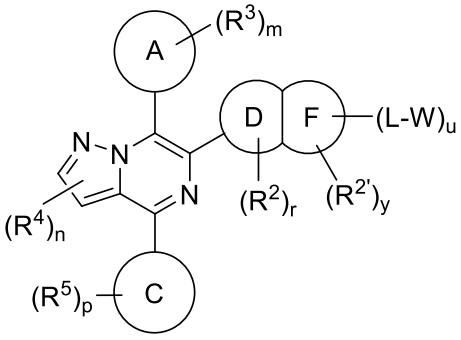
I-a-*ii'*



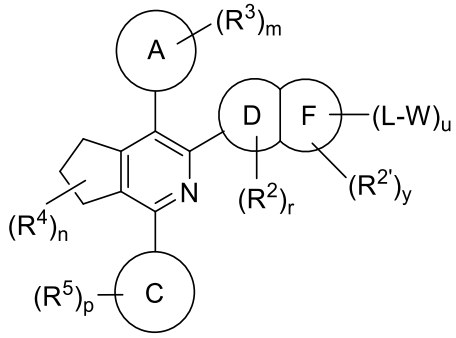
I-b-*ii'*



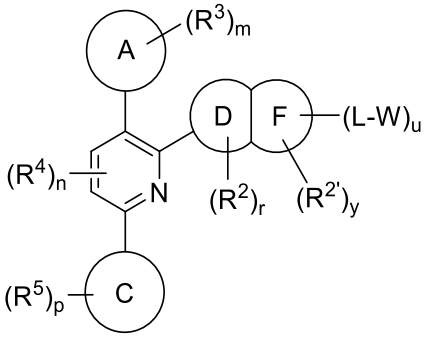
I-c-*ii'*



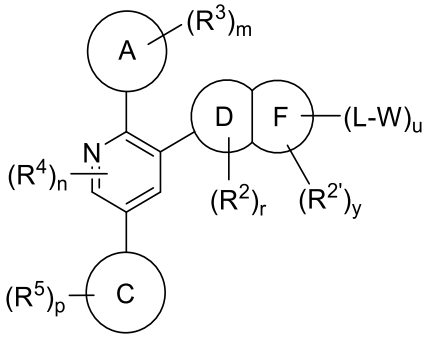
I-d-*ii'*



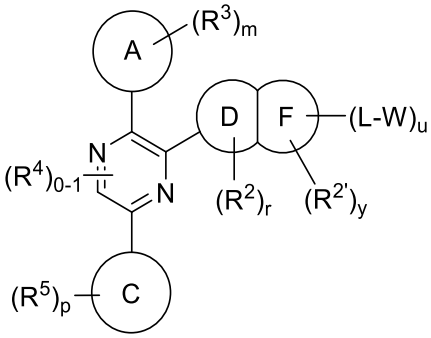
I-e-*ii'*



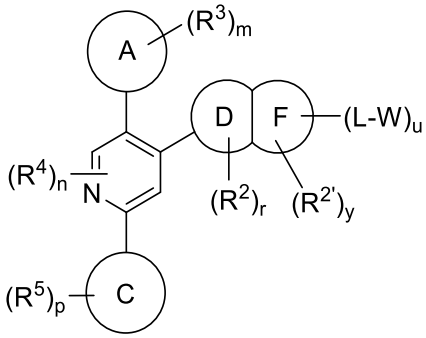
I-f-*ii'*



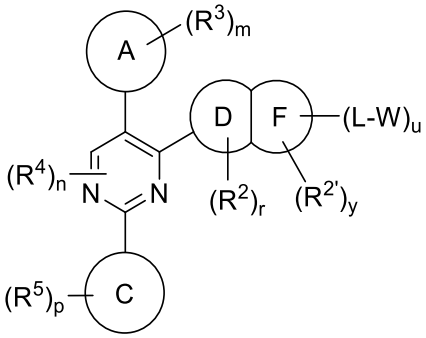
I-g-*ii'*



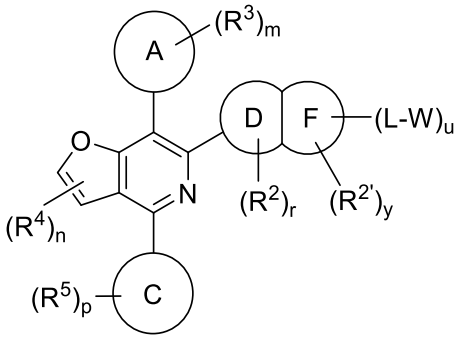
I-h-*ii'*



I-i-*ii'*



I-j-*ii'*

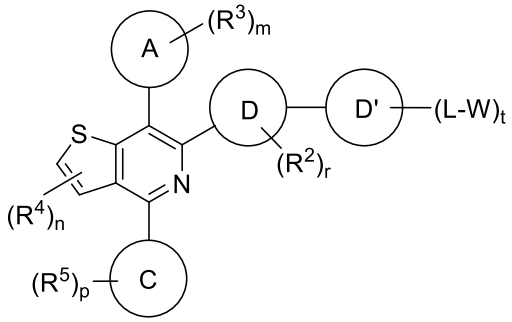


I-k-*ii'*

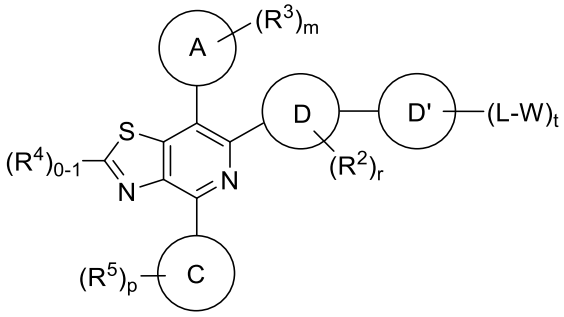
o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo A, anillo C, anillo D, anillo F, R^2, R^2, R^3, R^4, R^5, L, W, m, n, p, r, u e y son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-a-*ii'* o una sal

aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-b-*ii'* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-c-*ii'* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-d-*ii*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-e-*ii*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-f-*ii*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-g-*ii*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-h-*ii*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-i-*ii*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-j-*ii*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-k-*ii'* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

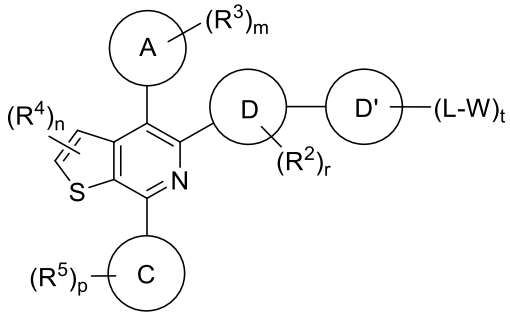
[0061] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que se selecciona de las fórmulas I-a-*iii*, I-b-*iii*, I-c-*iii*, I-d-*iii*, I-e-*iii*, I-f-*iii*, I-g-*iii*, I-h-*iii*, I-i-*iii*, I-j-*iii* y I-k-*iii*:



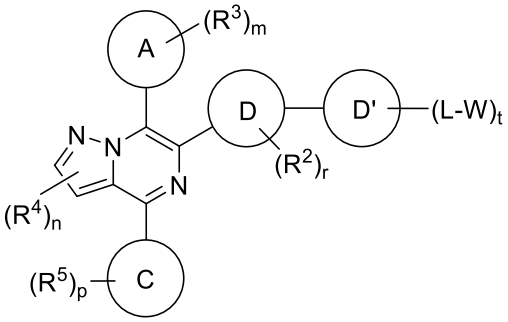
I-a-*iii*



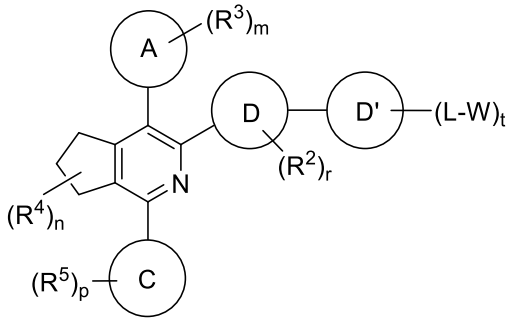
I-b-*iii*



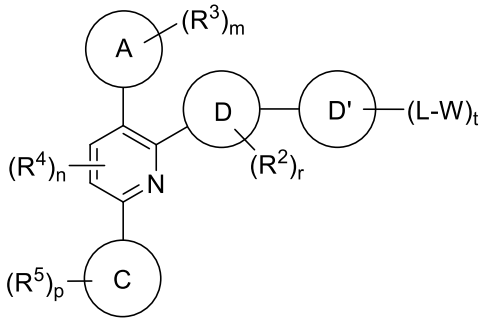
I-c-*iii*



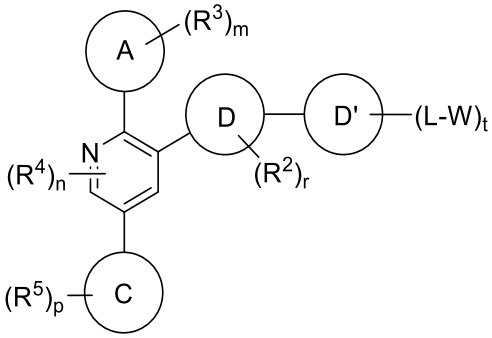
I-d-*iii*



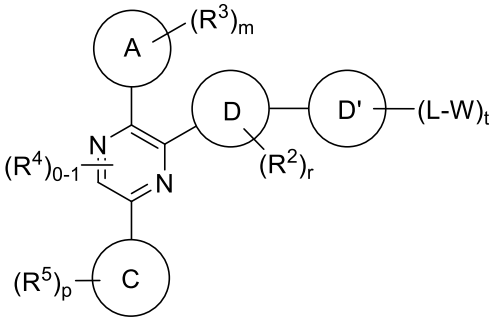
I-e-*iii*



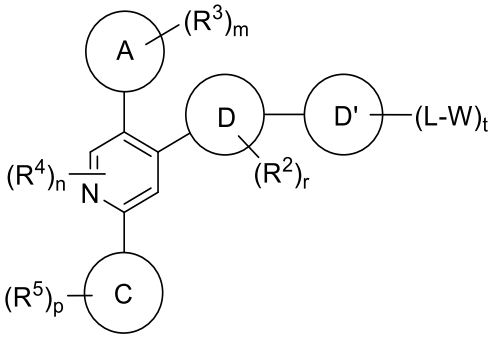
I-f-*iii*



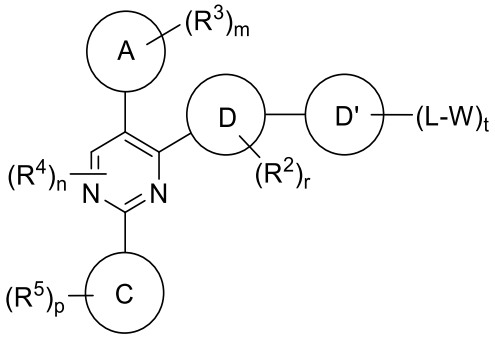
I-g-*iii*



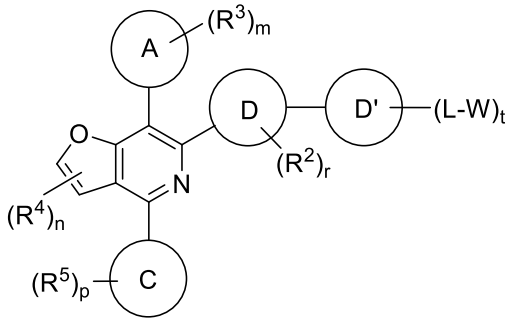
I-h-*iii*



I-i-*iii*



I-j-*iii*

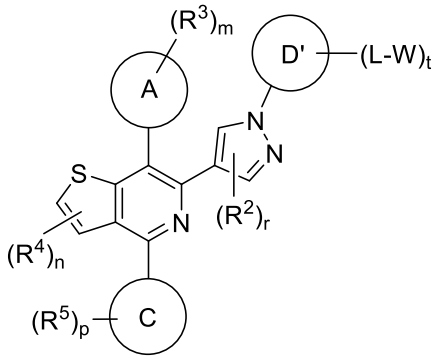


I-k-*iii*

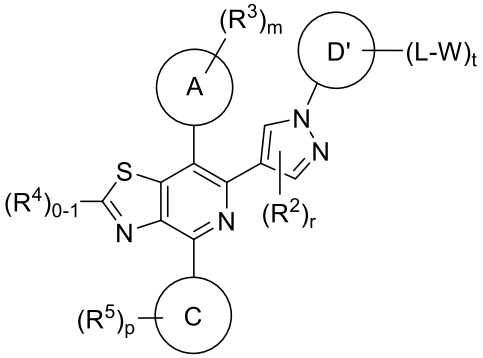
o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo A, anillo C, anillo D, anillo D', L, R^2, R^3, R^4, R^5, W, m, n, p, r y t son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-a-*iii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente

descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-b-*iii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-c-*iii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-d-*iii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-e-*iii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-f-*iii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-g-*iii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-h-*iii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-i-*iii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-j-*iii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-k-*iii* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

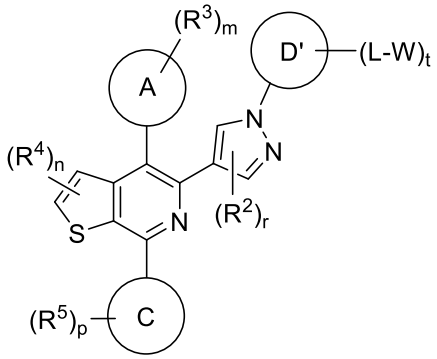
[0062] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que se selecciona de las fórmulas I-a-*iv*, I-b-*iv*, I-c-*iv*, I-d-*iv*, I-e-*iv*, I-f-*iv*, I-g-*iv*, I-h-*iv*, I-i-*iv*, I-j-*iv* y I-k-*iv*:



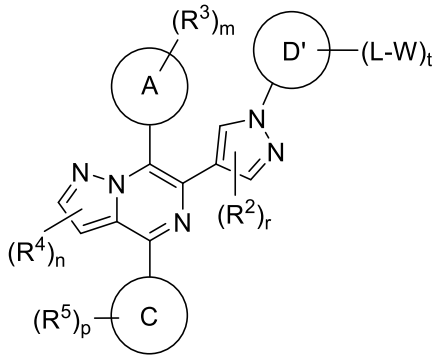
I-a-*iv*



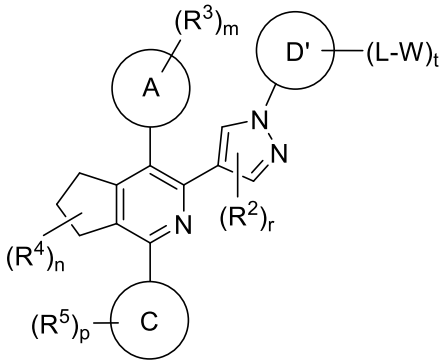
I-b-*iv*



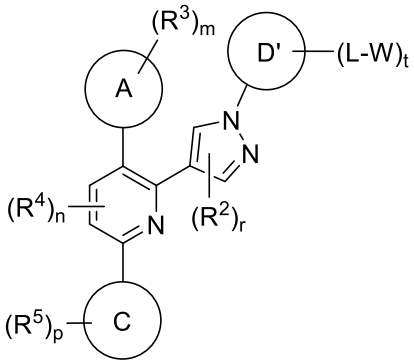
I-c-*iv*



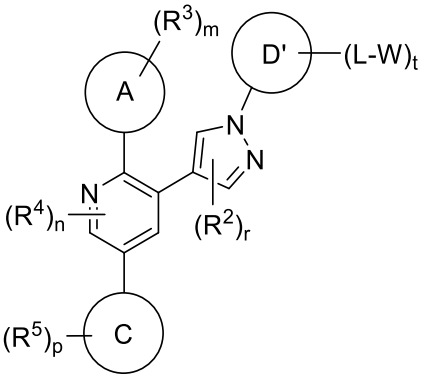
I-d-*iv*



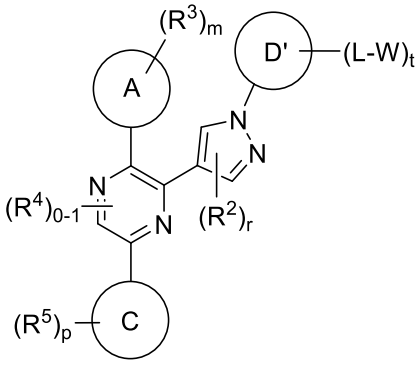
I-e-*iv*



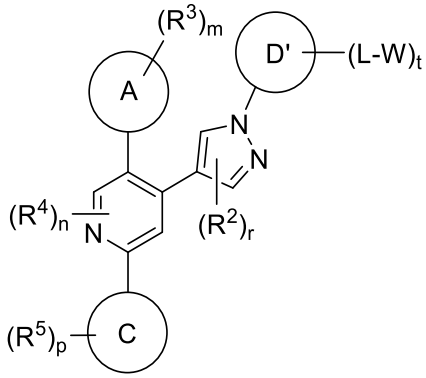
I-f-*iv*



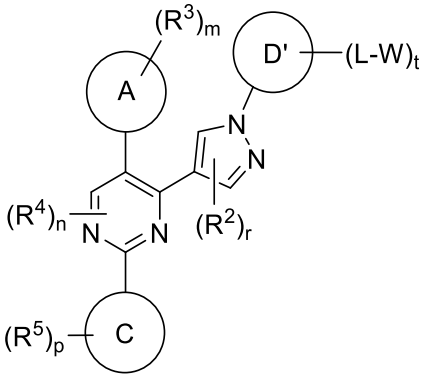
I-g-*iv*



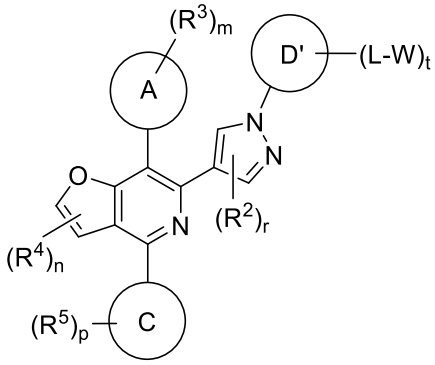
I-h-*iv*



I-i-*iv*



I-j-*iv*

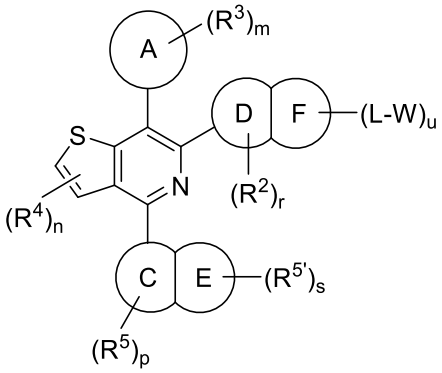


I-k-*iv*

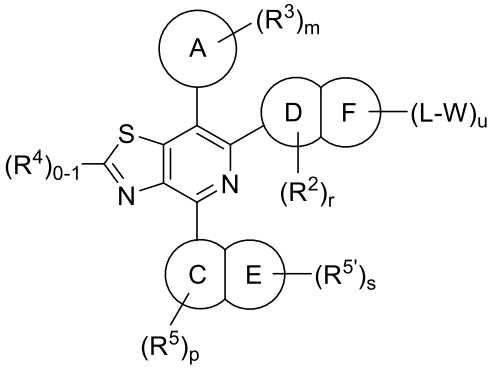
o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo A, anillo C, anillo D', L,

R^2, R^3, R^4, R^5, W, m, n, p, r y t son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-a-*iv* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-b-*iv* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-c-*iv* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-d-*iv* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-e-*iv* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-f-*iv* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-g-*iv* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-h-*iv* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-i-*iv* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-j-*iv* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-k-*iv* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

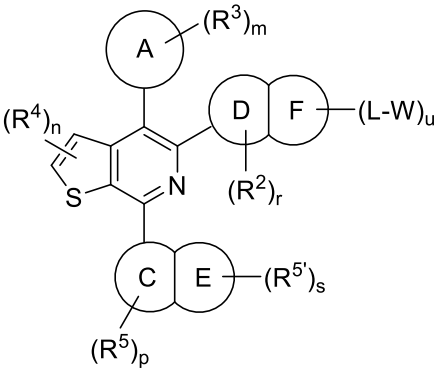
[0063] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que se selecciona de las fórmulas I-a-*v*, I-b-*v*, I-c-*v*, I-d-*v*, I-e-*v*, I-f-*v*, I-g-*v*, I-h-*v*, I-i-*v*, I-j-*v* y I-k-*v*:



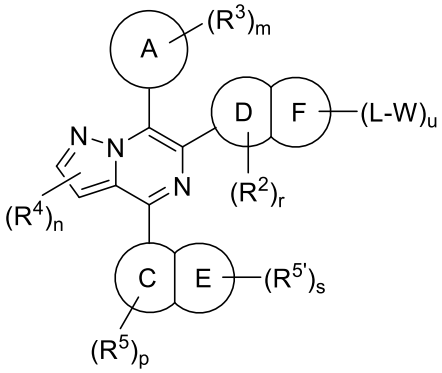
I-a-*v*



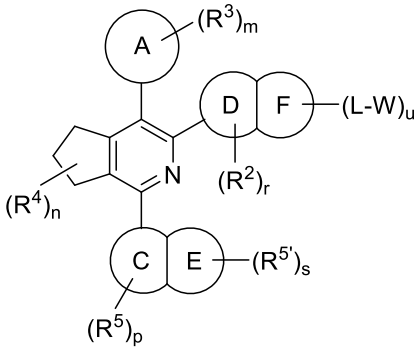
I-b-*v*



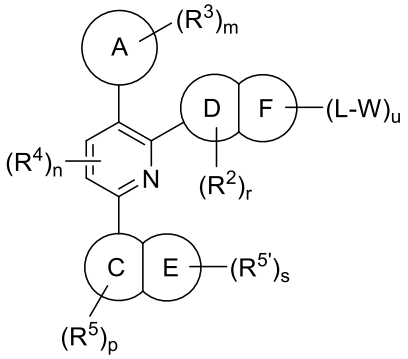
I-c-*v*



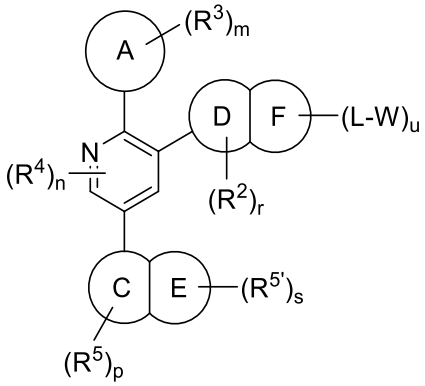
I-d-*v*



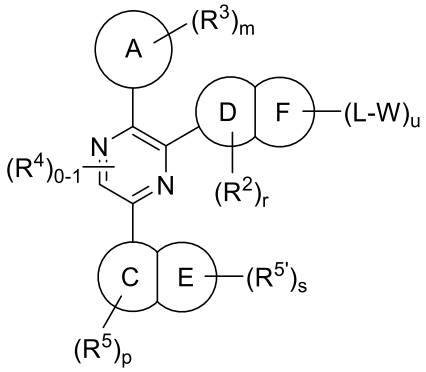
I-e-*v*



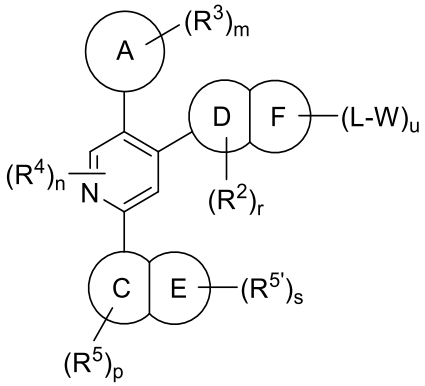
I-f-*v*



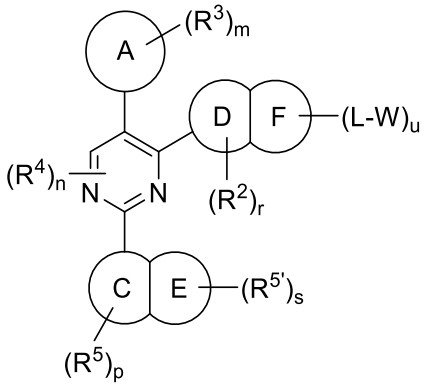
I-g-*v*



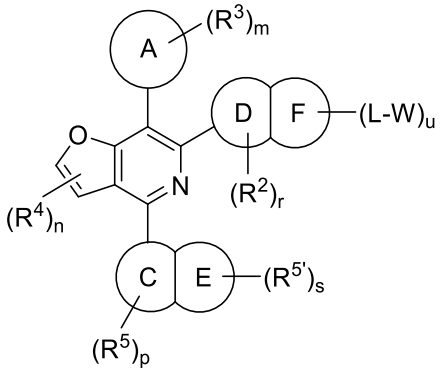
I-h-*v*



I-i-*v*



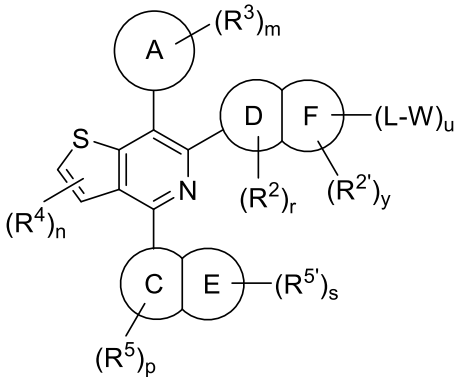
I-j-*v*



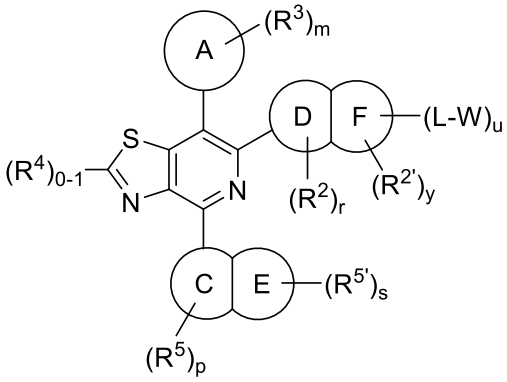
I-k-*v*

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo A, anillo C, anillo D, anillo E, R^2, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, L, W, m, n, p, r, s y u son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-a-*v* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-b-*v* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-c-*v* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-d-*v* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-e-*v* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-f-*v* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-g-*v* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-h-*v* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-i-*v* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-j-*v* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-k-*v* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

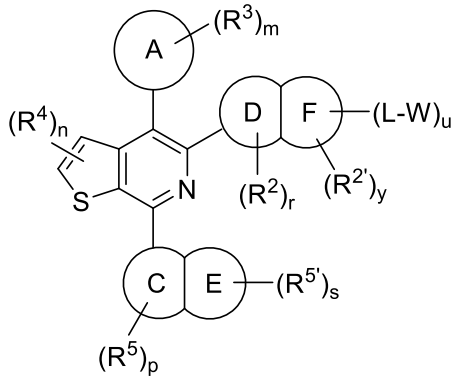
[0064] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que se selecciona de las fórmulas I-a-*v*', I-b-*v*', I-c-*v*, I-d-*v*, I-e-*v*, I-f-*v*, I-g-*v*, I-h-*v*, I-i-*v*, I-j-*v* y I-k-*v*':



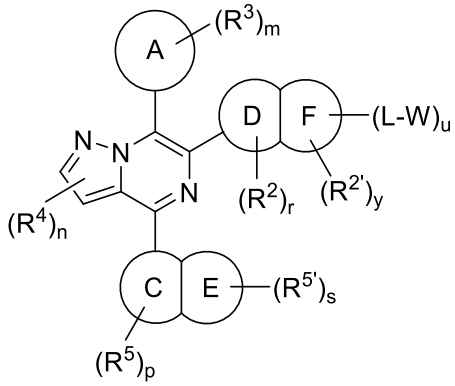
I-a-*v'*



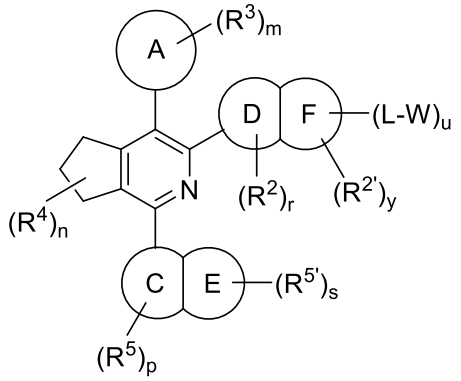
I-b-*v'*



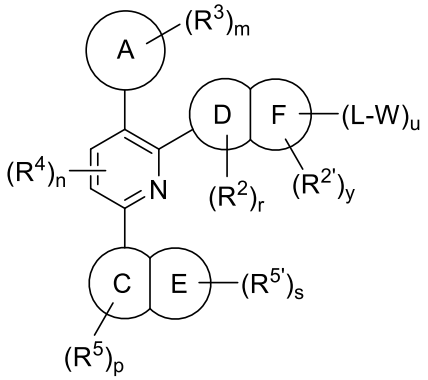
I-c-*v'*



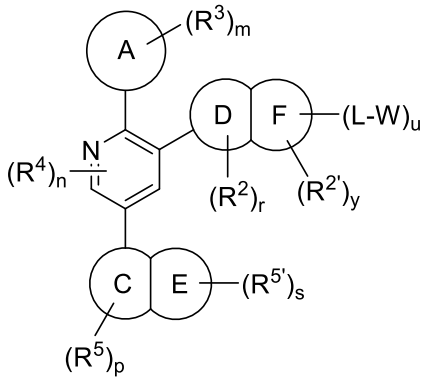
I-d-*v'*



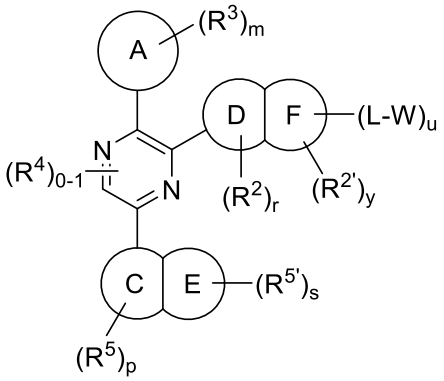
I-e-*v'*



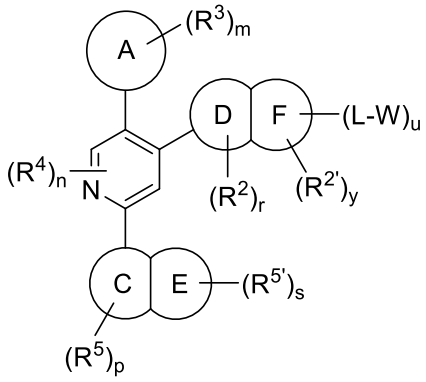
I-f-*v'*



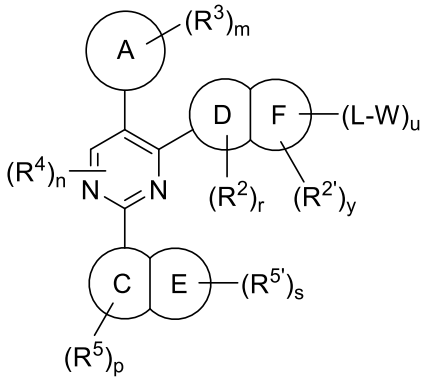
I-g-*v'*



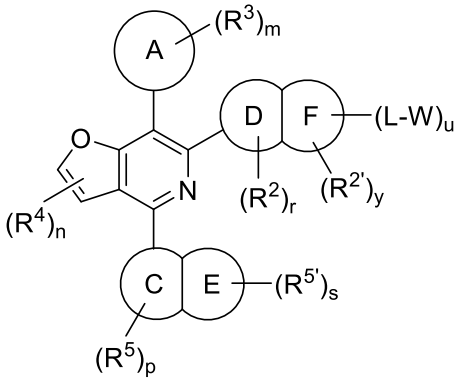
I-h-*v'*



I-i-*v'*



I-j-*v'*

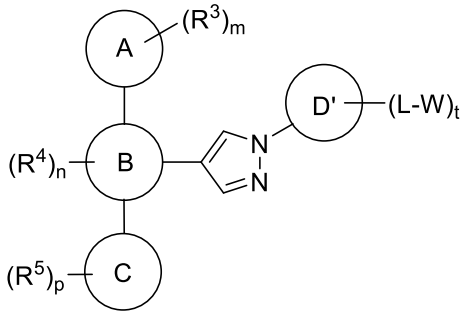


I-k-*v'*

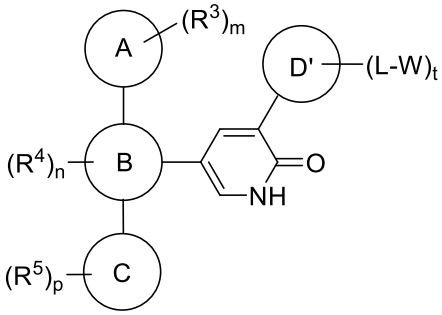
o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo A, anillo C, anillo D, anillo E, anillo F, R^2, $R^{2'}$, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, L, W, m, n, p, r, s, u e y son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-a-*v*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-b-*v*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-c-*v*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-d-*v*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-e-*v*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-f-*v*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-g-*v*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-h-*v*' o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-i-*v'* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto

con la fórmula I-j-*v'* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-k-*v'* o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

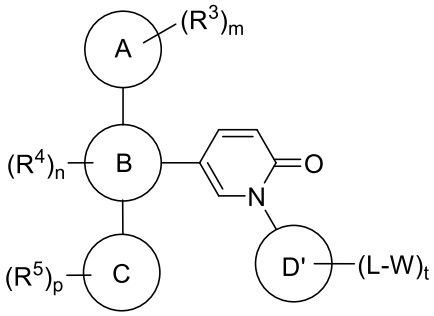
[0065] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que se selecciona de las fórmulas I-l, I-m, I-n, I-p, I-q y I-r:



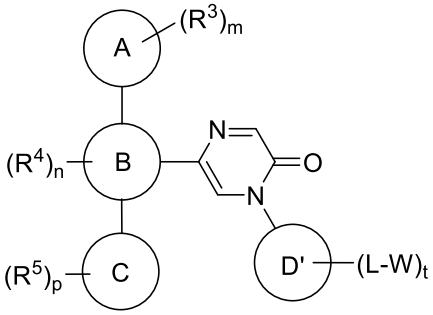
I-l



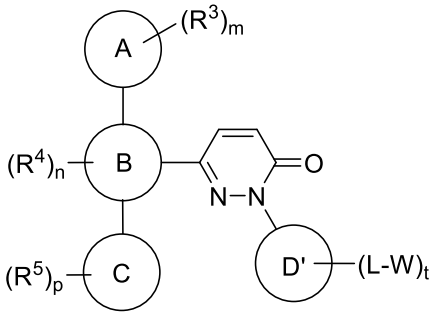
I-m



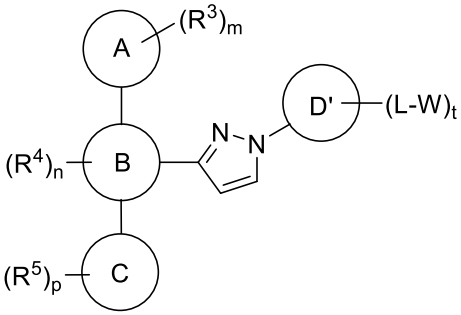
I-n



I-p



I-q

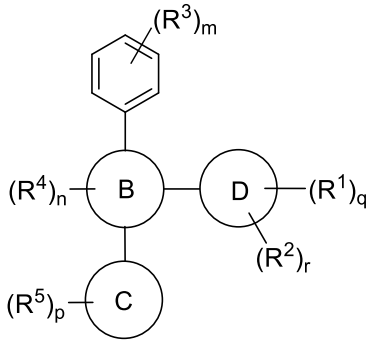


I-r

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo A, anillo B, anillo C, anillo D', L, R^3, R^4, R^5, W, m, n, p y t son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-l o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-m o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En

algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-n, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-p, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-q, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I-r, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

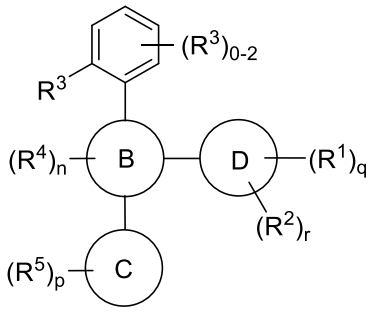
[0066] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IA:



IA

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo B, anillo C, anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p, q y r son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IA o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

[0067] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IA1:

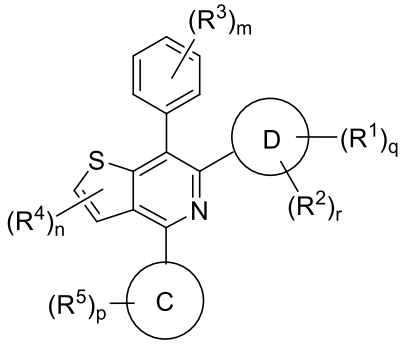


IA1

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo B, anillo C, anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, p, q y r son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IA1 o una sal aceptable desde un punto de vista

farmacéutico de este.

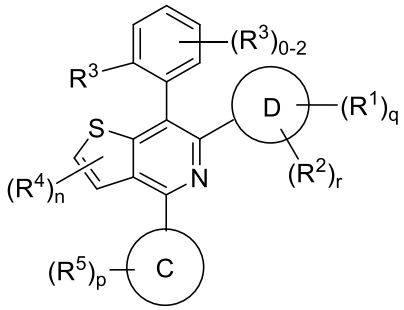
[0068] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IB:



IB

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo C, anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p, q y r son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IB o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

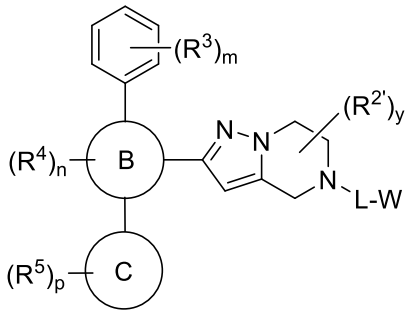
[0069] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IB1:



IB1

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo C, anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, p, q y r son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IB1 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

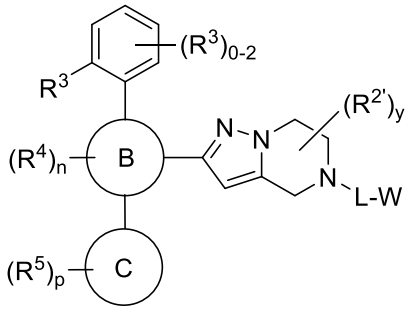
[0070] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IC:



IC

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo B, anillo C, L, $R^{2'}$, R^3, R^4, R^5, W, m, n, p e y son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IC o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

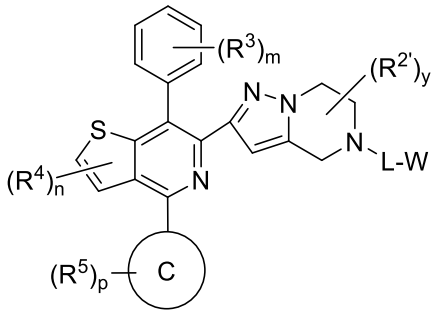
[0071] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IC1:



IC1

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo B, anillo C, L, $R^{2'}$, R^3, R^4, R^5, W, n, p e y son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IC1 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

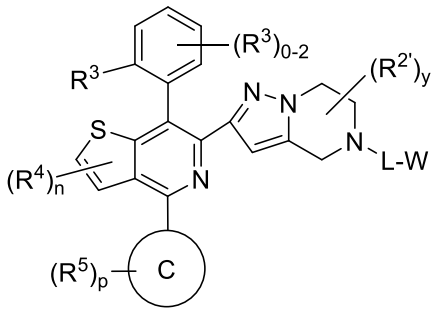
[0072] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula ID:



ID

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo C, L, $R^{2'}$, R^3, R^4, R^5, W, m, n, p e y son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula ID o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

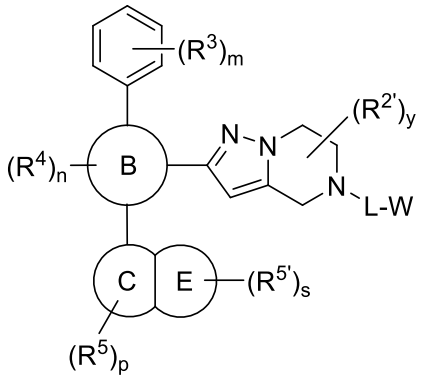
[0073] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula ID1:



ID1

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo C, L, $R^{2'}$, R^3, R^4, R^5, W, n, p e y son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula ID1 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

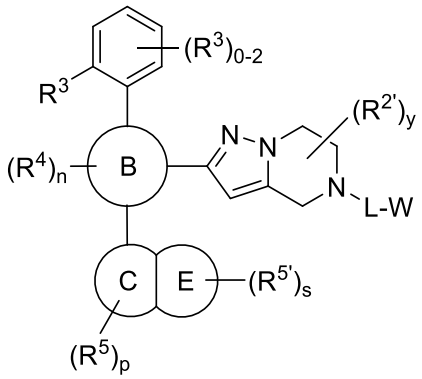
[0074] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IE:



IE

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo B, anillo C, anillo E, L, $R^{2'}$, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, W, m, n, p, s e y son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IE o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

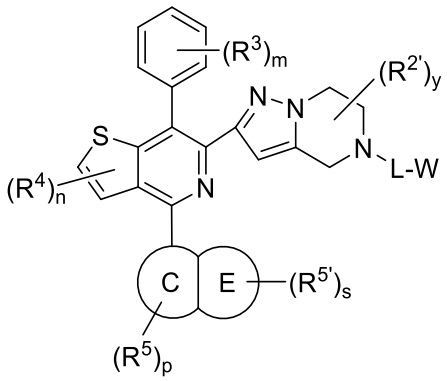
[0075] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IE1:



IE1

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo B, anillo C, anillo E, L, $R^{2'}$, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, W, n, p, s e y son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IE1 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

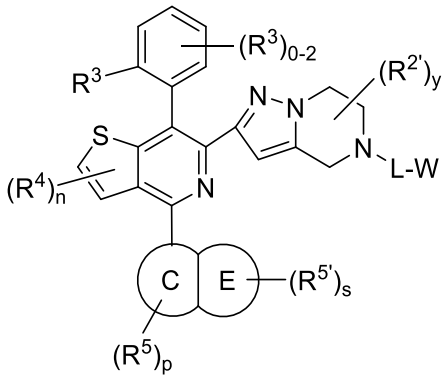
[0076] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IF:



IF

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo C, anillo E, L, $R^{2'}$, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, W, m, n, p, s e y son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IF o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

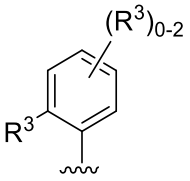
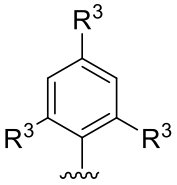
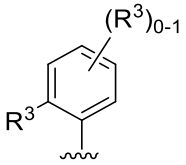
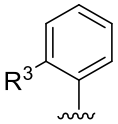
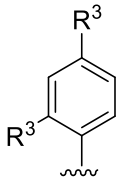
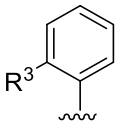
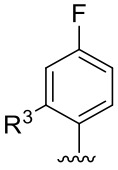
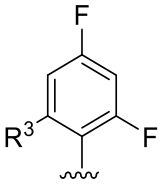
[0077] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IF1:



IF1

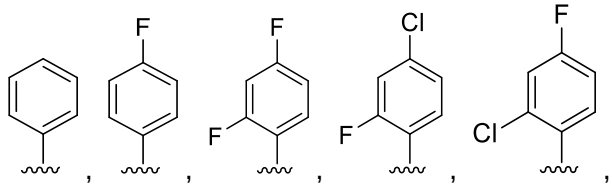
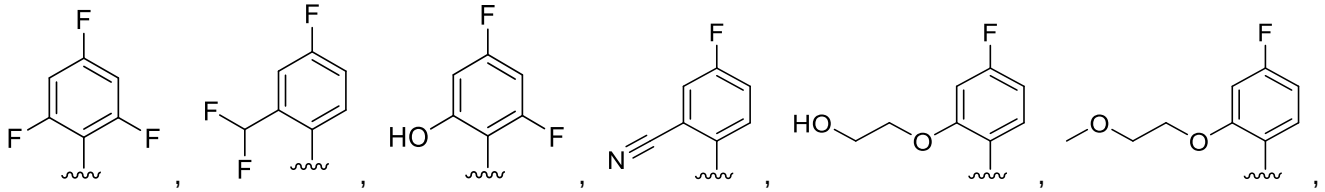
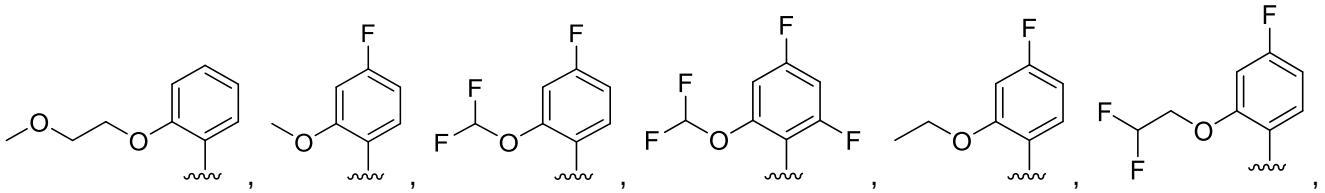
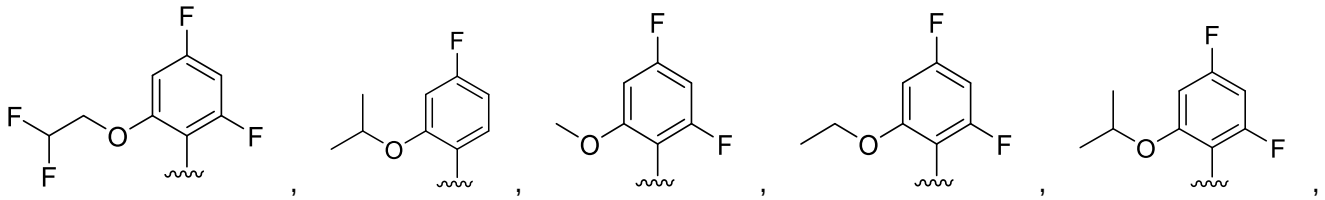
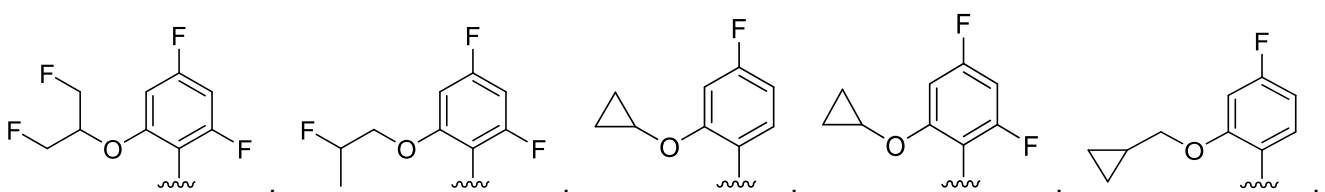
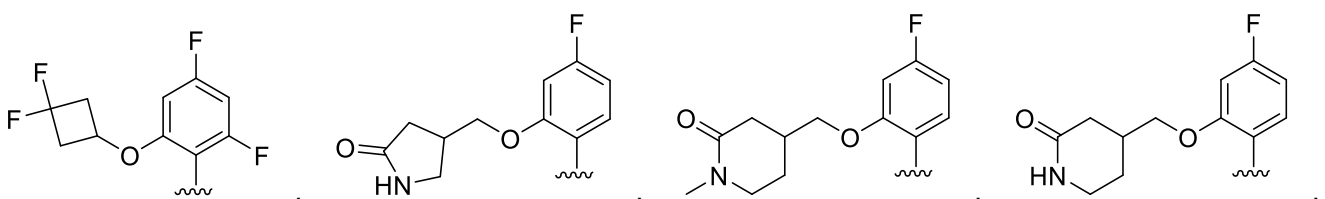
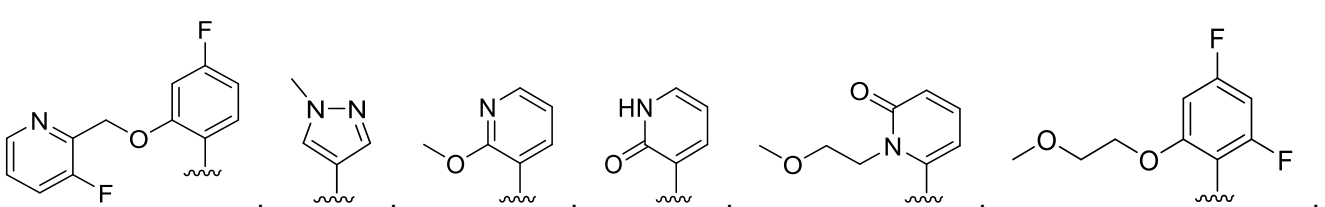
o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de estos, en donde el anillo C, anillo E, L, $R^{2'}$, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, W, n, p, s e y son como se definió anteriormente para la fórmula I y se describen en clases y subclases en la presente, tanto solos como en combinación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula IF1 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

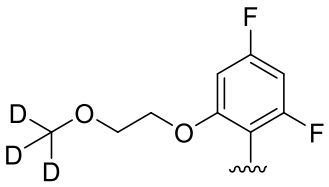
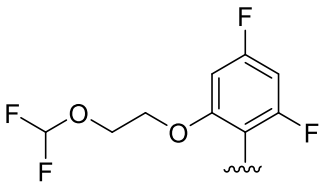
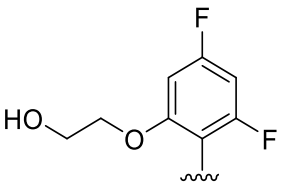
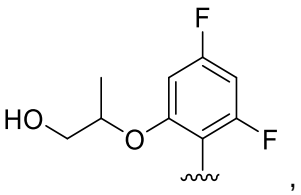
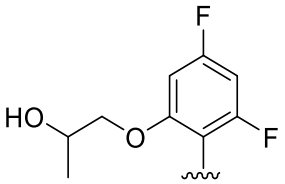
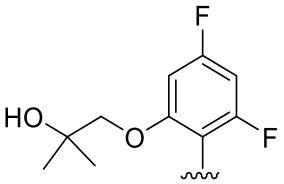
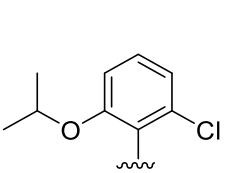
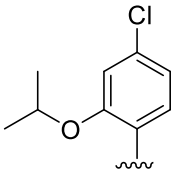
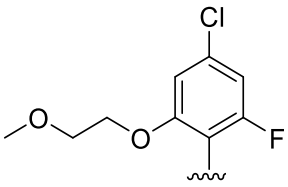
[0078] En algunas modalidades en cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo A es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo A es fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

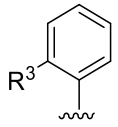
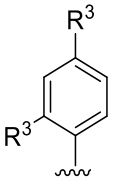
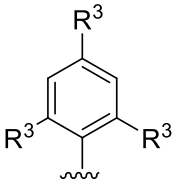
[0079] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo A es fenilo. En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de  y  . En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de  y  . En algunas modalidades, el anillo A es  .

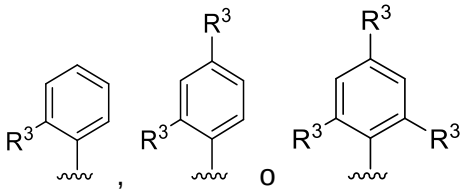
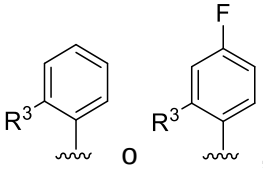
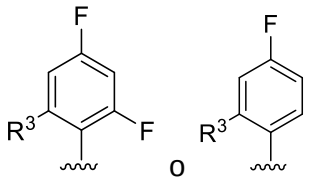
[0080] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo A

es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo A es pirazolo. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo A es un piridina o piridona.

[0081] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo A, sustituido por m instancias de R^3, se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , .


,

,

,

,

,

,

,

y

.

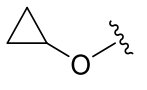
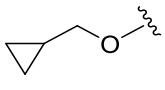
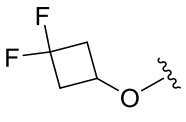
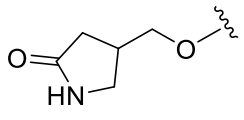
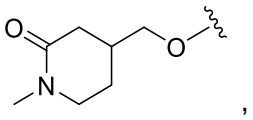
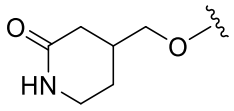
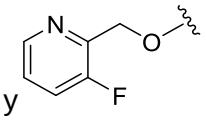
[0082] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno (por ejemplo, F o Cl), -CN, -OR, $-O(CH_2)_vCy$, -O-(alquileno C_{1-4})-OR (por ejemplo, $-OCH_2CH_2OR$), $-CH_2CH_2OR$, alifático C_{1-6} y haloalifático C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno (por ejemplo, F o Cl), -CN, -OR, $-O(CH_2)_vCy$, $-OCH_2CH_2OR$, $-CH_2CH_2OR$, alifático C_{1-6} y haloalifático C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -OR, $-O(CH_2)_vCy$, $-OCH_2CH_2OR$ y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, $-O(CH_2)_vCy$, $-OCH_2CH_2OR$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, $-O(CH_2)_vCy$, $-OCH_2CH_2OR$ y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o –OR°. En algunas de dichas modalidades, R° es alquilo C_{1-4}. Por consiguiente, cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, $-O(CH_2)_vCy$, $-OCH_2CH_2OR$ y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o –O(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, $-O(CH_2)_vCy$, $-OCH_2CH_2OR$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o –O(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, al menos un R^3 se selecciona de halógeno, -OR, $-O(CH_2)_vCy$ y $-OCH_2CH_2OR$. En algunas modalidades, al menos un R^3 se selecciona de -OR, $-O(CH_2)_vCy$ y $-OCH_2CH_2OR$. En algunas modalidades, el anillo A es  ,  o  , en donde cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, -OR, $-O(CH_2)_vCy$ y $-OCH_2CH_2OR$. En algunas

modalidades, el anillo A es  , en donde cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, -OR, -O$(CH_2)_v$Cy y -O-(alquileno C_{1-4})-OR. En algunas modalidades, el anillo A es  , en donde R^3 se selecciona de -OR, -O$(CH_2)_v$Cy y -OCH_2CH_2OR. En algunas modalidades, el anillo A es  , en donde R^3 se selecciona de -OR, -O$(CH_2)_v$Cy y -O-(alquileno C_{1-4})-OR.

[0083] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, -OR, -OCH_2CH_2OR y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o –O(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, al menos un R^3 se selecciona de halógeno (por ejemplo, F). En algunas modalidades, al menos un R^3 se selecciona de -OCH_2CH_2OR y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o –O(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, al menos uno es R^3 seleccionado de -OCH_3, -OCH_2CH_3, -O$CH(CH_3)_2$, -OCHF_2, -OCH_2CHF_2, -O$CH(CH_2F)_2$, -OCH_2CH_2OH, -O$CH_2CH_2OCH_3$, -O$CH_2CH(CH_3)$OH, -O$CH_2C(CH_3)_2$OH, -O$CH(CH_3)CH_2$OH y -O(ciclopropil).

[0084] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, R^3 es oxo (por ejemplo, cuando el anillo A no es fenilo). En algunas modalidades, R^3 es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^3 es flúor. En algunas modalidades, R^3 es cloro. En algunas modalidades, R^3 es –CN. En algunas modalidades, R^3 es –OR. En algunas modalidades, R^3 es –O(alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por -OH) o –O(haloalquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, R^3 es –OCH_3, -OCH_2CH_3, -O$CH(CH_3)_2$, -O$CH(CH_3)CH_2$OH, -O$CH_2CH(CH_3)$OH, -O$CH_2C(CH_3)_2$OH, -OCHF_2, –OCH_2CHF_2 o –O$CH(CH_2F)_2$. En algunas modalidades, R^3 es –O(alquilo C_{1-4}) o –O(haloalquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, R^3 es –OCH_3, -OCH_2CH_3, -O$CH(CH_3)_2$, -OCHF_2 o –OCH_2CHF_2. En algunas modalidades, R^3 es -O$(CH_2)_v$Cy. En algunas modalidades, R^3 es -OCH_2Cy. En algunas modalidades, R^3 es -O$(CH_2)_v$Cy, en donde Cy es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido por 0-2 instancias de R^6 (por ejemplo, Cy es una piridina sustituida con flúor). En algunas modalidades, R^3 es -O$(CH_2)_v$Cy, en donde Cy es un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros sustituido por 0-2 instancias de R^6 (por ejemplo, Cy es un ciclopropano o ciclobutano sustituido por uno o más halógenos). En algunas modalidades, R^3 es -O$(CH_2)_v$Cy, en donde Cy es un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros (por ejemplo, Cy es un ciclopropano). En algunas modalidades, R^3 es -O$(CH_2)_v$Cy, en donde Cy es un anillo

heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, Cy es una pirrolidona o piperidona opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, R^3 es -O-(alquileno C_{1-4})-OR. En algunas modalidades, R^3 es –O-(alquileno C_{1-4})-OR. En algunas modalidades, R^3 es $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2O$(alquilo C_{1-4}) o $-OCH_2CH_2O$(haloalquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, R^3 es $-OCH_2CH_2OR$. En algunas modalidades, R^3 es $-OCH_2CH_2OH$ o $-OCH_2CH_2O$(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, R^3 es $-CH_2CH_2OR$. En algunas modalidades, R^3 es $–CH_2CH_2O$(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, R^3 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos (por ejemplo, flúor) o -OR° (por ejemplo, –O(alquilo C_{1-4})). En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos (por ejemplo, flúor) o -OR° (por ejemplo, –O(alquilo C_{1-4})). En algunas modalidades, R^3 es haloalifático C_{1-6}. En algunas modalidades, R^3 es haloalquilo C_{1-6}.

[0085] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, flúor, cloro, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CHF_2$, $–OCH(CH_2F)_2$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCD_3$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

[0086] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, m es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, m es 1 o 2. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, m es 3.

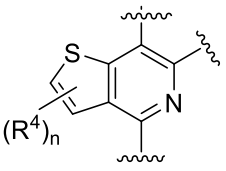
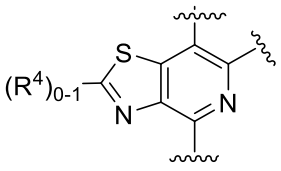
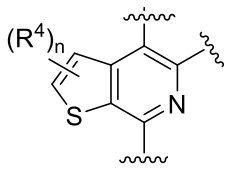
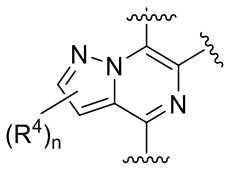
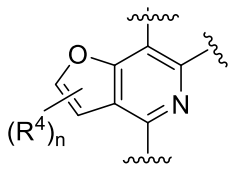
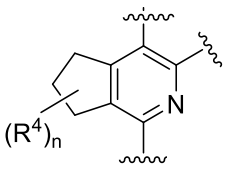
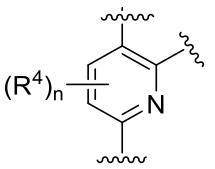
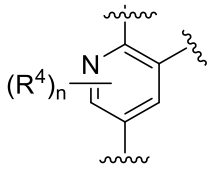
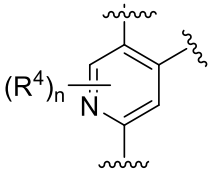
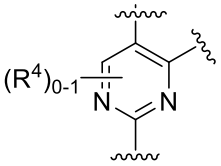
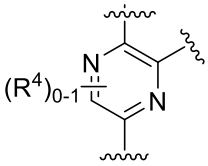
[0087] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo bicíclico comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo bicíclico comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y un anillo bicíclico de 9 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo bicíclico comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno.

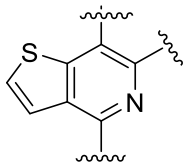
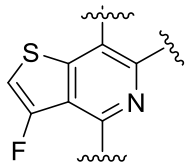
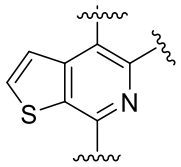
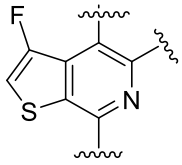
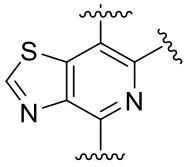
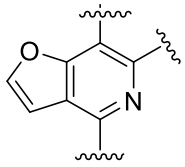
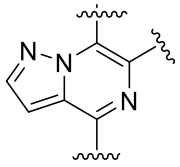
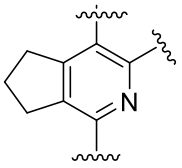
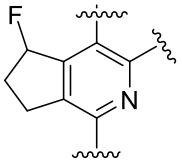
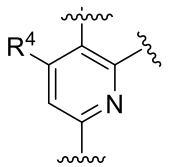
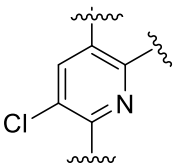
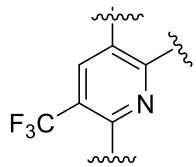
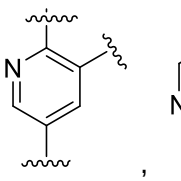
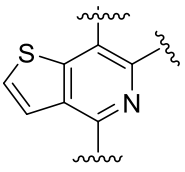
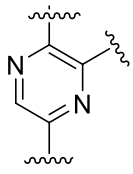
[0088] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo B es fenilo.

[0089] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo B es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo B es piridina. En algunas modalidades, el anillo B es pirazina. En algunas modalidades, el anillo B es pirimidina. En algunas modalidades, el anillo B es piridazina.

[0090] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo bicíclico comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo bicíclico comprende al menos un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende un anillo de piridina. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende un anillo de pirazina. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende un anillo de pirazol. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende un anillo de tiazol. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende un anillo de tiofeno. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende un anillo de furano. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende un anillo de ciclopentano o ciclopenteno. En algunas modalidades, el anillo B es un tieno[3,2-c]piridina, tieno[2,3-c]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina, pirazolo[1,5-a]pirazina, furo[3,2-c]piridina o 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 6 miembros. En algunas

modalidades, el anillo B es un anillo bicíclico de 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno.

[0091] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo B, sustituido por n instancias de R^4, se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0092] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo B, sustituido por n instancias de R^4, se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, el anillo B, sustituido por n instancias de R^4 es  .

[0093] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, alifático C_{1-6} y haloalifático C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno y alifático C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^4 es flúor. En algunas modalidades, R^4 es cloro. En algunas modalidades, R^4 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es alifático C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es haloalifático C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En

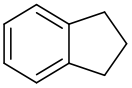
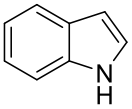
algunas modalidades, R^4 es haloalquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-CF_3$. En algunas modalidades, R^4 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es metilo.

[0094] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, n es 0 o 1. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2.

[0095] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo C se selecciona de fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 8 miembros; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos fenilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente fusionado al anillo E. En algunas modalidades, el anillo C se selecciona de fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro saturado o parcialmente insaturado de 9 a 10 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos fenilo, heteroarilo y heterocíclico está fusionado opcionalmente al anillo E. En algunas modalidades, el anillo C es fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 8 miembros; un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 7 a 10 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 7 a 10 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo C está fusionado con el anillo E. En algunas modalidades, el anillo C es fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 9 a 10 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y

azufre, en donde el anillo C está fusionado al anillo E.

[0096] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo C no está fusionado al anillo E. En algunas modalidades, el anillo C está fusionado al anillo E. En algunas modalidades, cuando el anillo C está fusionado al anillo E, solamente uno del anillo C y el anillo E es aromático.

[0097] Se observará que, en toda la presente descripción, cuando un anillo se describe como fusionado a otro anillo, un experto en la técnica entenderá que dicha fusión puede o no provocar una insaturación adicional en uno o ambos anillos que no se contabiliza en el nombre de cada anillo solo. Por ejemplo, un anillo ciclopentano fusionado a un anillo fenilo tiene la siguiente estructura:  , y un anillo fenilo fusionado a un anillo pirrolo tiene la siguiente estructura: 

.

[0098] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo C es fenilo. En algunas modalidades, el anillo C es fenilo que no está fusionado al anillo E. En algunas modalidades, el anillo C es fenilo fusionado al anillo E.

[0099] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo C no está fusionado al anillo E. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo C está fusionado al anillo E. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es pirazol, imidazol o triazol. En algunas modalidades, el anillo C es pirazol, imidazol, triazol oxazol, tiazol u oxadiazol. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo C es piridina, piridona, pirimidina, o piridazinona. En algunas modalidades, el anillo C es piridina, piridona, pirazina, pirimidina, piridazina o piridazinona.

[0100] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo C es un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 8 miembros. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo carbocíclico bicíclico con puente de 5 a 8 miembros. En algunas modalidades, el anillo C es un ciclobutano con puente (por ejemplo, biciclo[1.1.1]pentano).

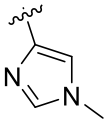
[0101] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo C es un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de

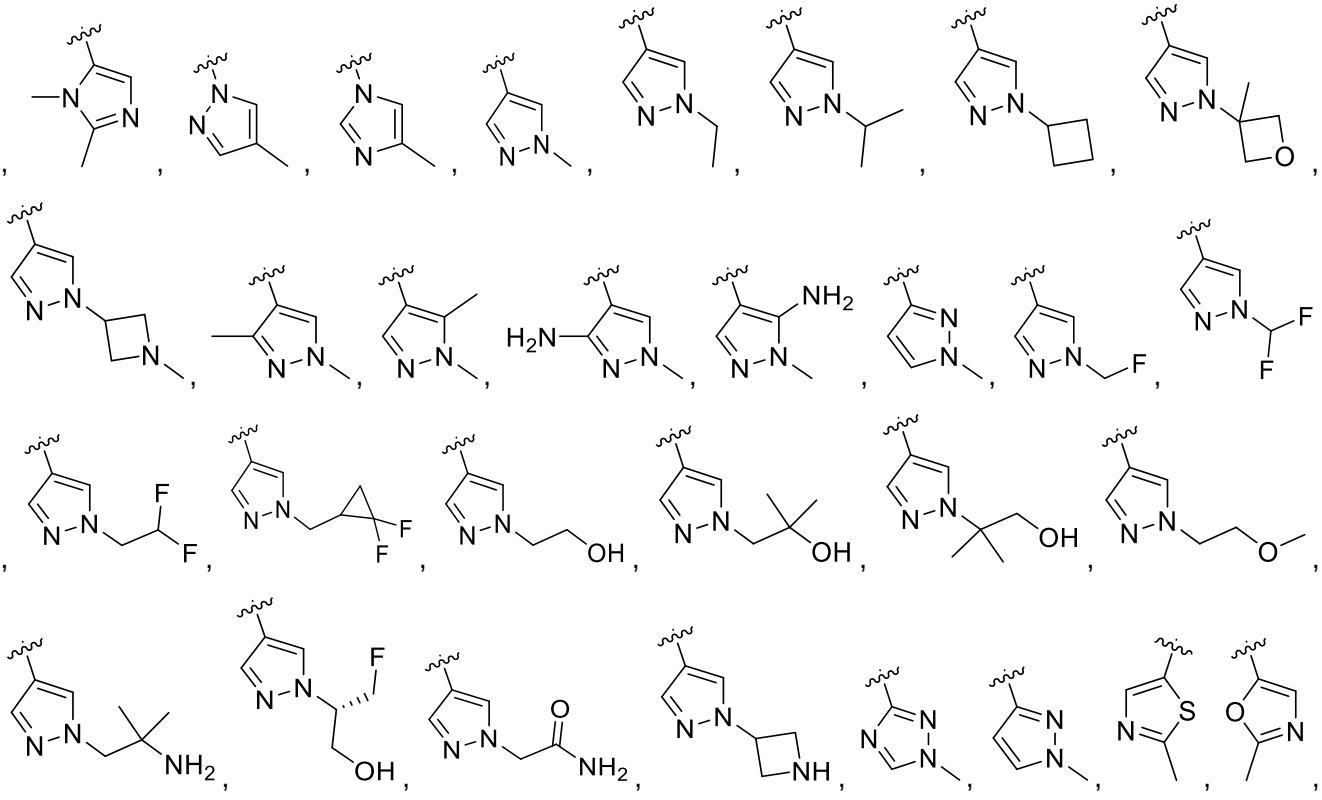
nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo C no está fusionado al anillo E. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo C está fusionado al anillo E. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es azetidina. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es pirrolidina. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un piperidina, tetrahidropiridina, piperazina, piperazinona o tiomorfolina-1,1-dióxido. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico de 7 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un sistema de anillo con puente. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico con puente de 7 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es una piperazina con puente (por ejemplo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano). En algunas modalidades, el anillo C es una piperidina con puente (por ejemplo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptano).

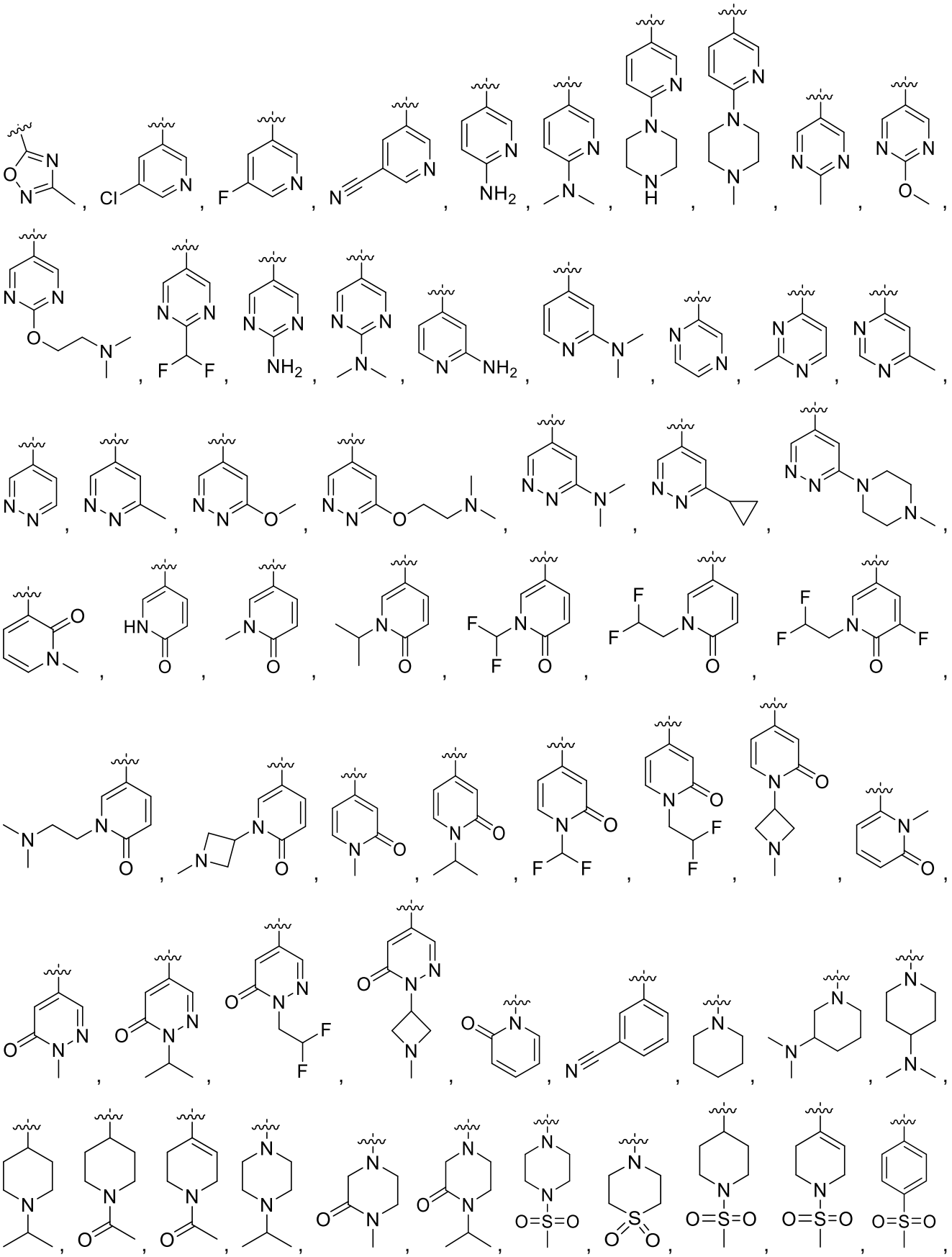
[0102] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo C es un anillo heterocíclico de 7 a 10 miembros fusionado con espiro que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico de 7 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado fusionado con espiro que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo C no está fusionado al anillo E. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado fusionado con espiro de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo C está fusionado al anillo E. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado fusionado con espiro de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas

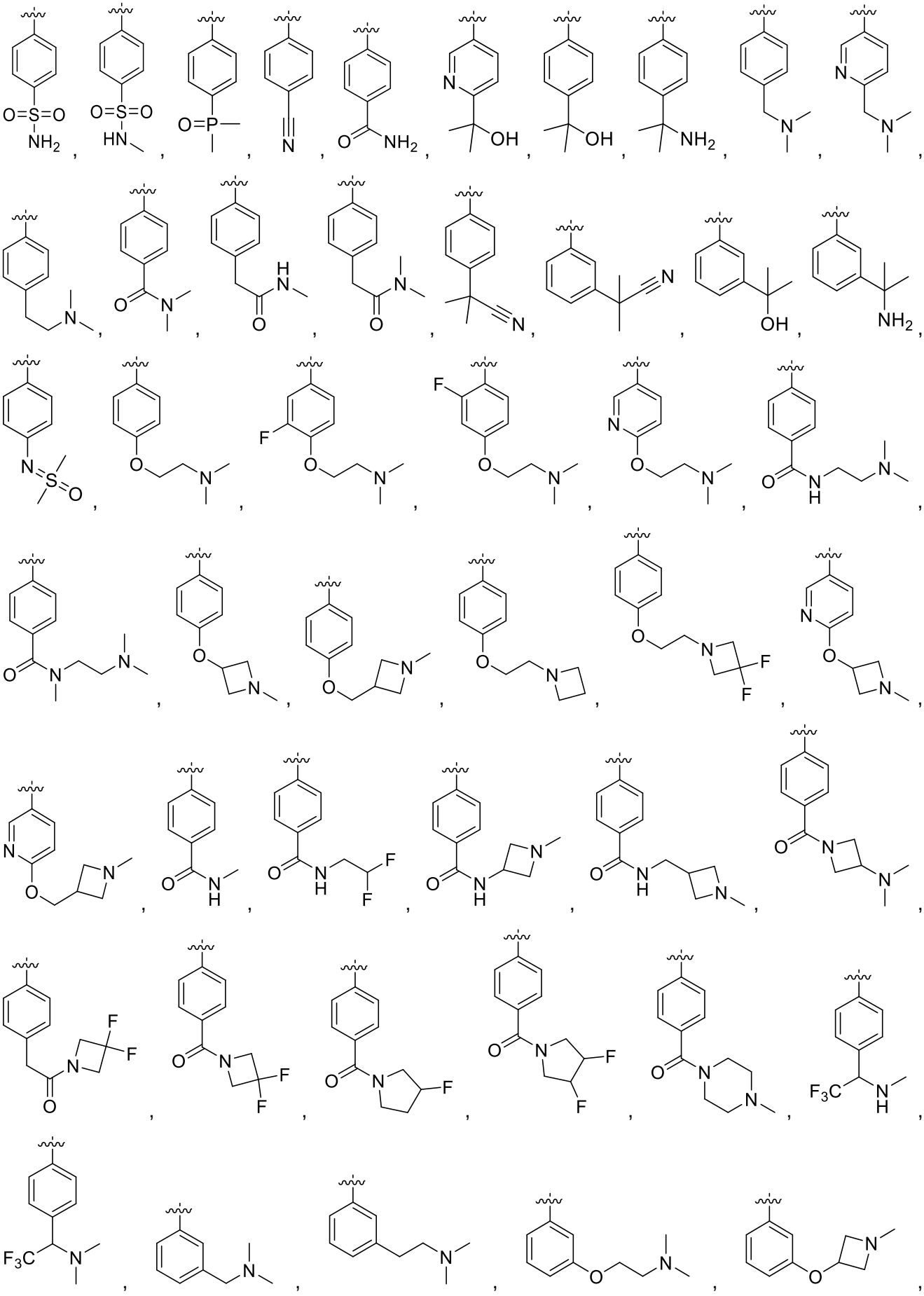
modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico fusionado con espiro saturado o parcialmente insaturado de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico de 7 miembros fusionado con espiro que tiene dos anillos de 4 miembros. En algunas modalidades, el anillo C es un 2-azaspiro[3.3]heptano o 2,6-diazaspiro[3.3]heptano. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico de 8 miembros fusionado con espiro que tiene un anillo de 4 miembros y un anillo de 5 miembros. En algunas modalidades, el anillo C es un 2,6-diazaspiro[3.4]octano. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 9 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico de 9 miembros fusionado con espiro que tiene un anillo de 4 miembros y un anillo de 6 miembros. En algunas modalidades, el anillo C es 2-azaspiro[3.5]nonano, 2-azaspiro[3.5]non-6-eno, 2,7-diazaspiro[3.5]nonano, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano o 2-tia-7-azaspiro[3.5]nonano-2,2-dióxido. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un 2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ona o 2,8-diazaspiro[4.5]decano.

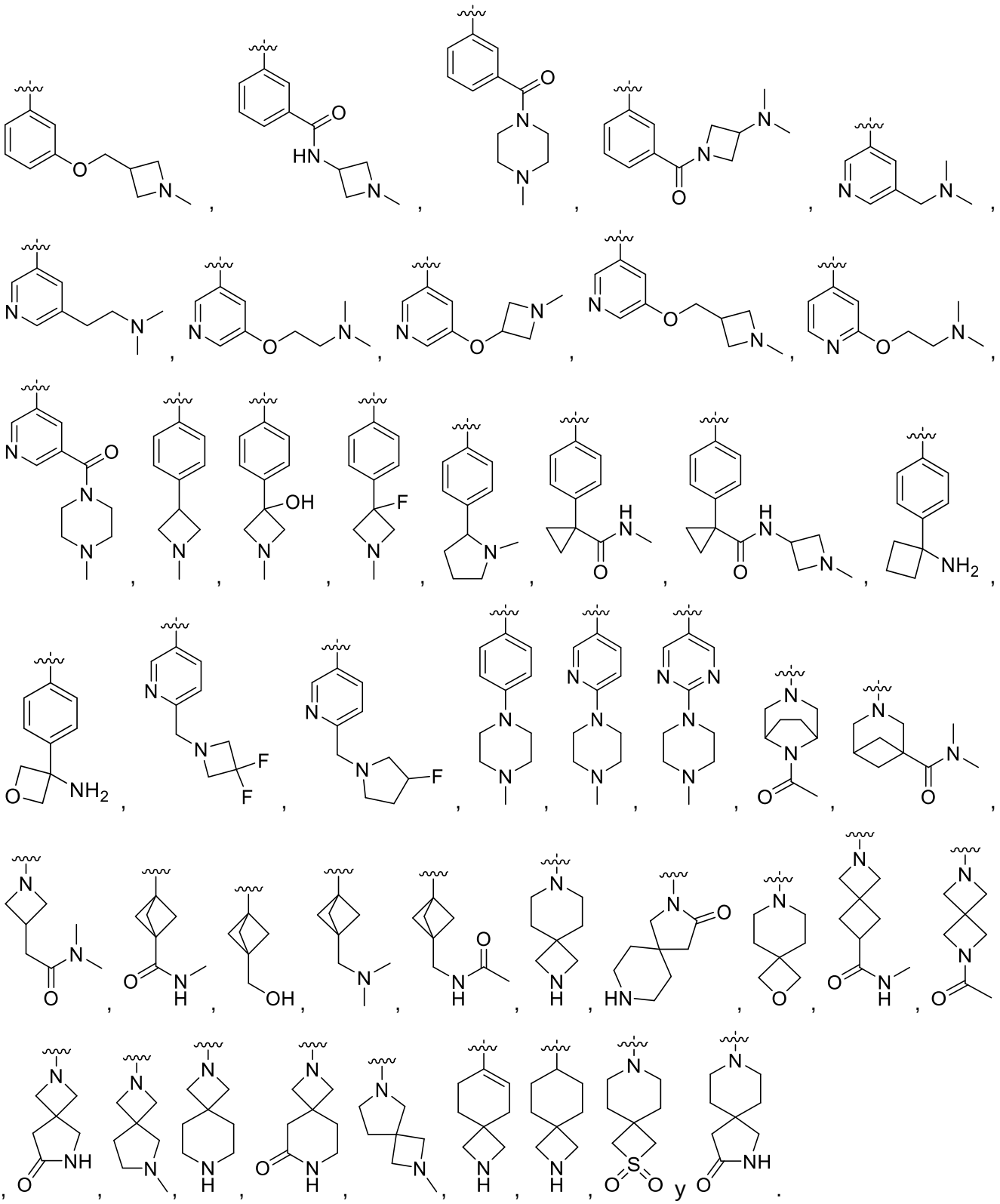
[0103] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo C no está fusionado al anillo E, y el anillo C, sustituido por p instancias de R^5, se selecciona de











[0104] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico fusionado con espiro saturado o parcialmente insaturado de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6

miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$.

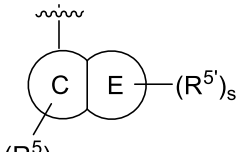
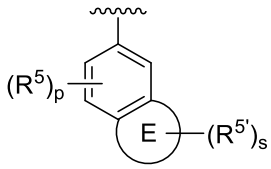
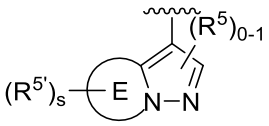
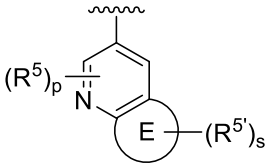
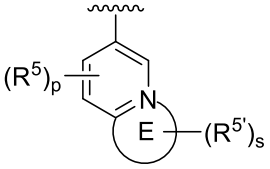
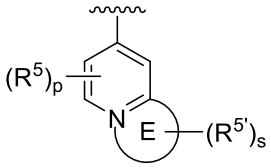
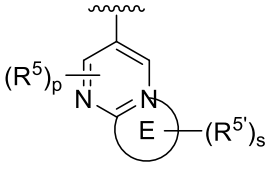
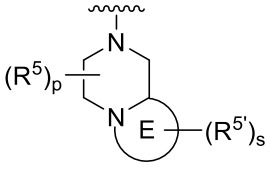
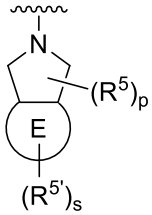
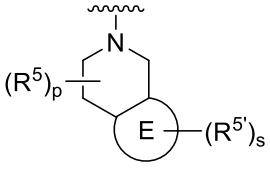
[0105] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo E es un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un anillo carbocíclico de 5 miembros sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un ciclopentano sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un anillo carbocíclico de 6 miembros sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un ciclohexano sustituido por s instancias de $R^{5'}$.

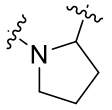
[0106] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo E es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es una pirrolidina, pirrolidinona, 1-iminotetrahidro-1H-1λ^6-tiofeno-1-óxido, o tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido, cada uno sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es una pirrolidina, pirrolidinona, imidazolidin-2-ona, 1-iminotetrahidro-1H-1λ^6-tiofeno-1-óxide, o tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido, cada uno sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es una piperidina, piperidinona, hexahidropirimidina, piperazina, o piperazinona, cada uno sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un anillo heterocíclico de 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un azapano sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un azapano o 1,4-diazepan-2-ona, cada uno sustituido por s instancias de $R^{5'}$.

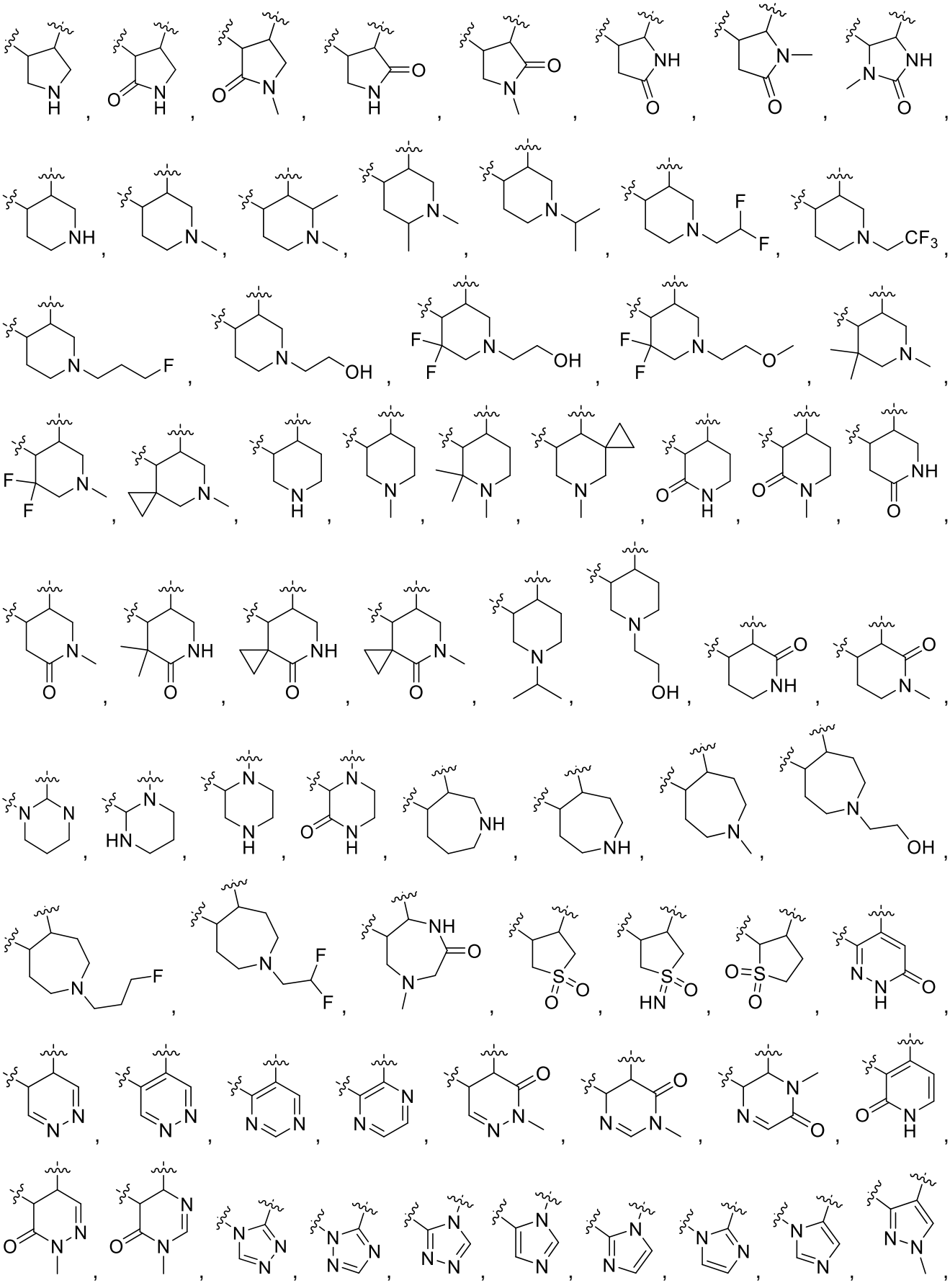
[0107] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo E es un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos

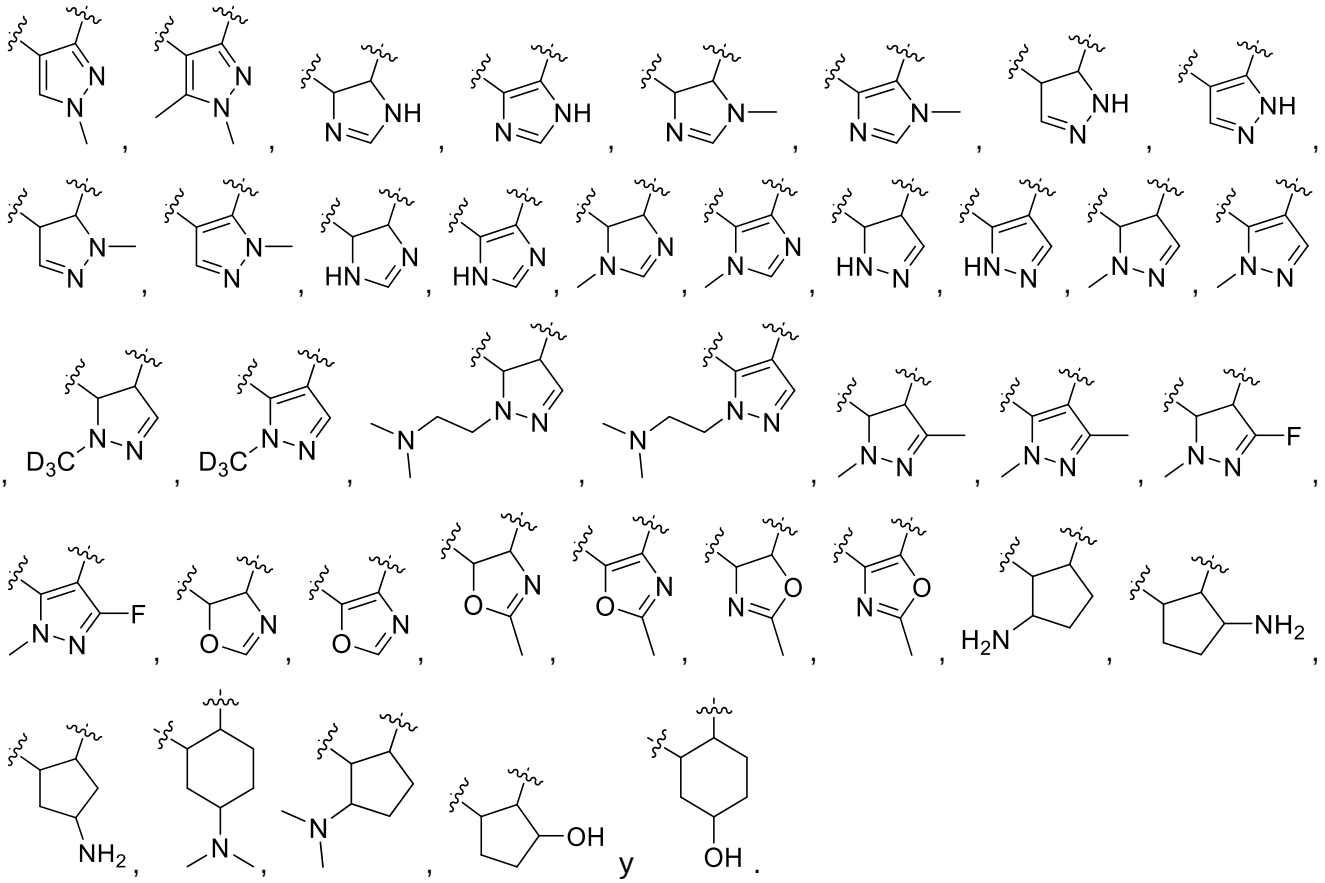
seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un 5-azaspiro[2.5]octano o un 5-azaspiro[2.5]octan-4-ona, cada uno sustituido por s instancias de $R^{5'}$.

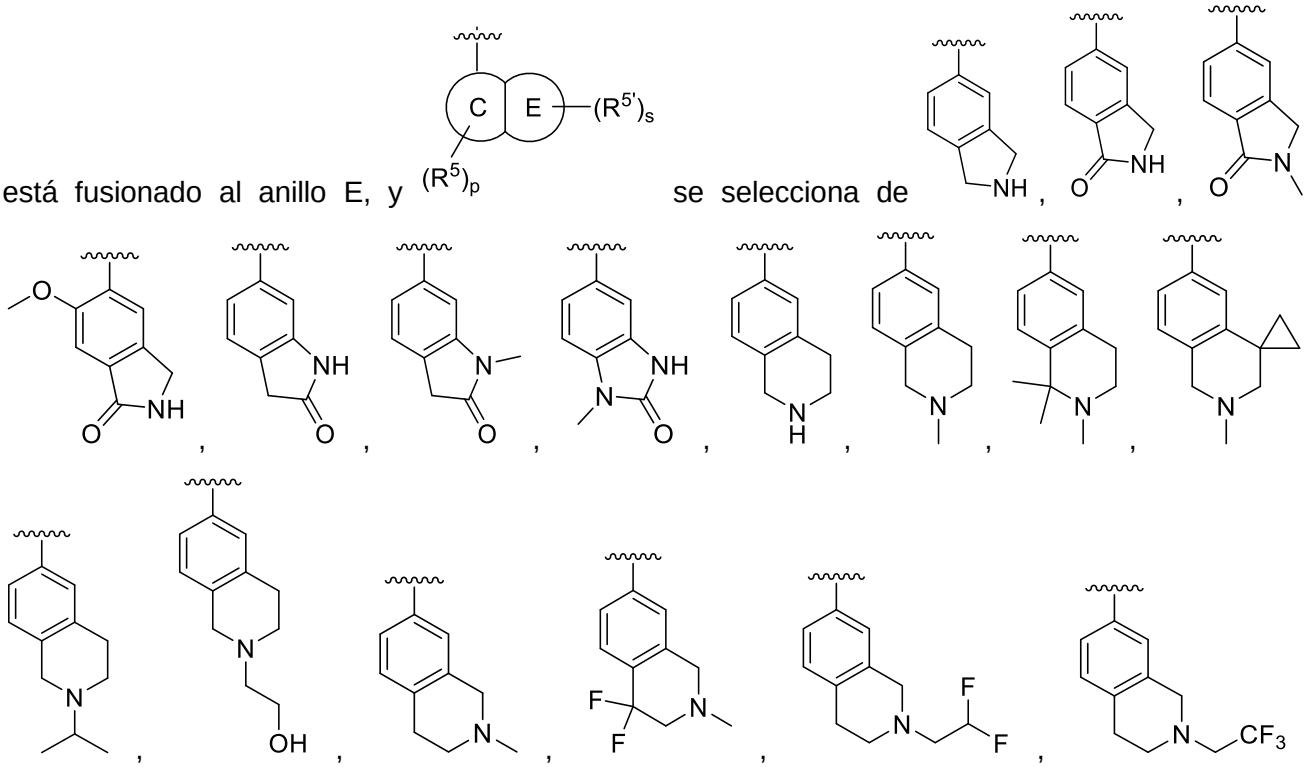
[0108] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo E es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un pirazol o triazol, cada uno sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un pirazol, imidazol, oxazol o triazol, cada uno sustituido por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno sustituidos por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es una piridazinona sustituida por s instancias de $R^{5'}$. En algunas modalidades, el anillo E es una piridona, pirazina, pirimidina, piridazina, pirazinona, pirimidinona o piridazinona sustituida por s instancias de $R^{5'}$.

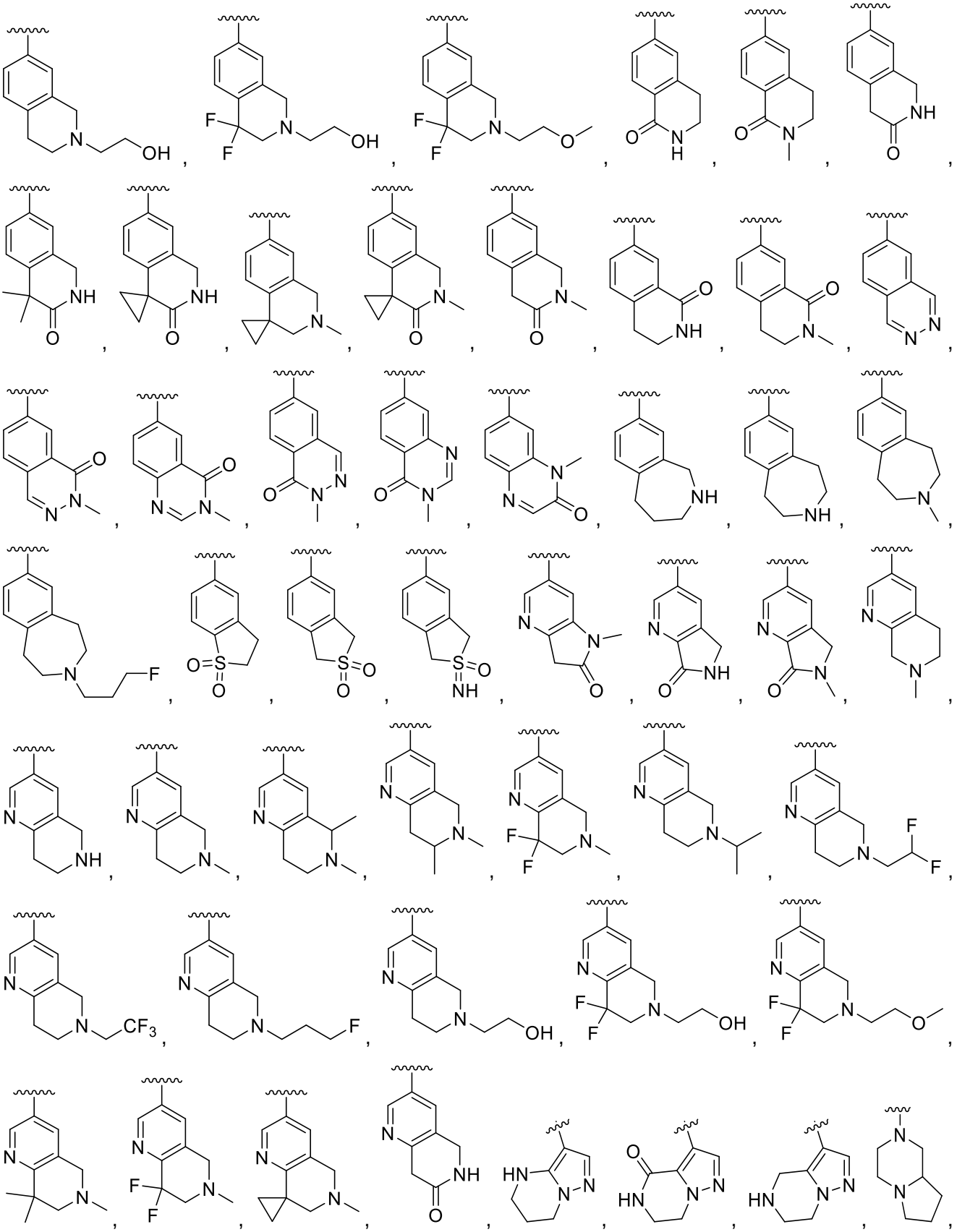
[0109] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo C está fusionado al anillo E, y  se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

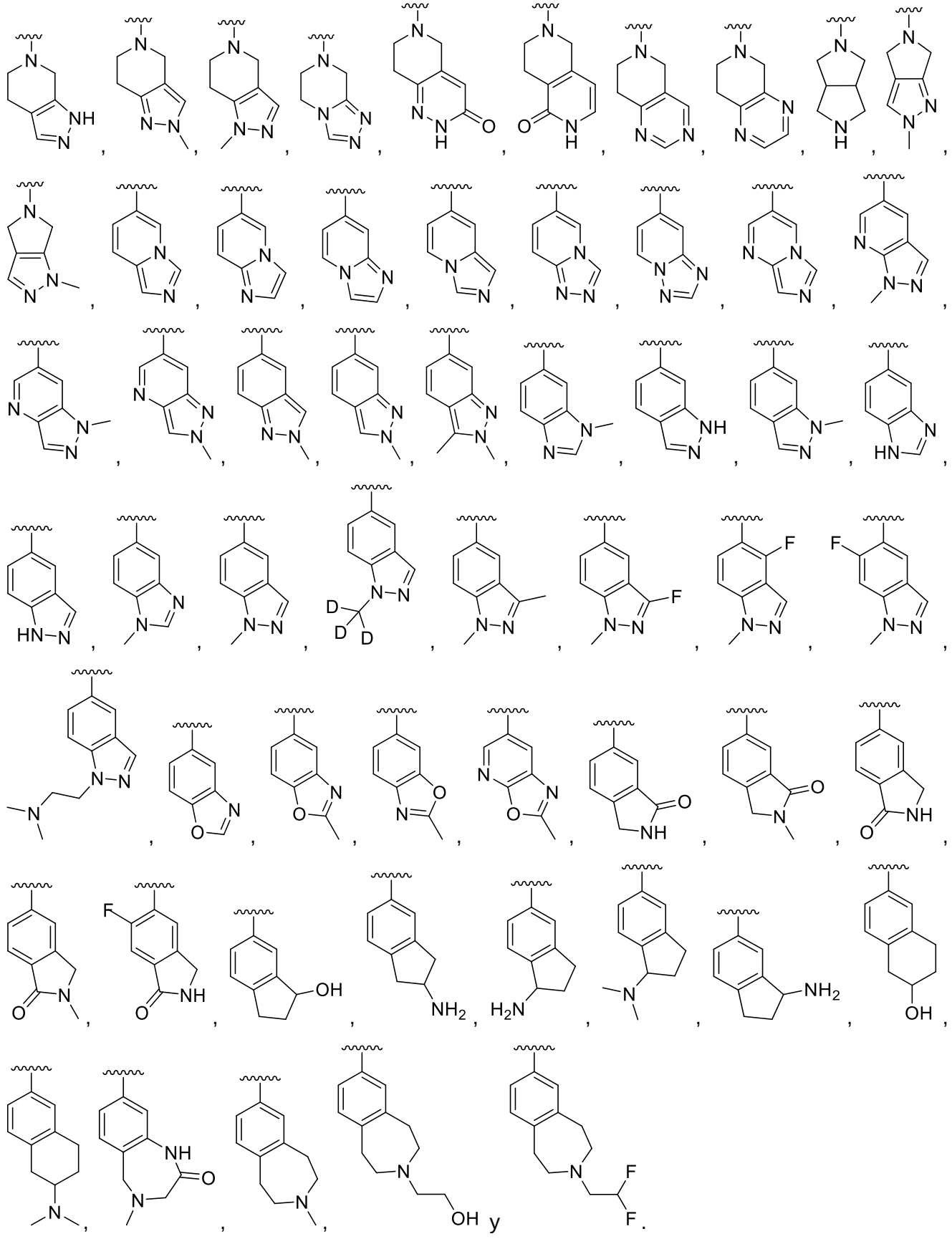
[0110] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo C está fusionado al anillo E, y el anillo E, sustituido por s instancias de $R^{5'}$, se selecciona de  ,





[0111] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo C está fusionado al anillo E, y se selecciona de 





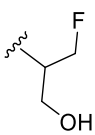
[0112] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)(CH_2)_xCy$, $-(CH_2)_xC(O)Cy$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$ y alifático C_{1-6}, en donde el

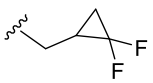
alifático C_{1-6} es no sustituido o está sustituido por uno o más halógenos, -CN, -N(R)C(O)R, -$N(R)_2$ o –OR. En algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, -$N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, -$(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, -SO_2R, -$N(R)SO_2R$, -$SO_2N(R)_2$, -$(CH_2)_xCy$ y alifático C_{1-6}, en donde el alifático C_{1-6} es no sustituido o está sustituido por uno o más halógenos o –OR. En algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente de -CN, halógeno, -OR, -$N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, -$C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, -SO_2R, -$N(R)SO_2R$, -$SO_2N(R)_2$, -$(CH_2)_xCy$ y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alifático C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR, –$C(O)NR_2$ y -$N(R)_2$). En algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, -$N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, -$C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, -SO_2R, -$N(R)SO_2R$, -$SO_2N(R)_2$, -$(CH_2)_xCy$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno -OR, –$C(O)NR_2$ y -$N(R)_2$). En algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -$N(R)_2$, -C(O)R, -$C(O)N(R)_2$, -SO_2R, -$SO_2N(R)_2$, -$(CH_2)_xCy$ y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alifático C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR, –$C(O)NR_2$ y -$N(R)_2$). En algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -OR, -$N(R)_2$, -C(O)R, -$(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, -$C(O)N(R)(CH_2)_xCy$, -$(CH_2)_xC(O)Cy$, -SO_2R, -$N=S(O)(R)_2$, -$SO_2N(R)_2$, -$P(O)(R)_2$, -$(CH_2)_xCy$, -$O(CH_2)_xCy$ y alifático C_{1-6}, en donde el alifático C_{1-6} es no sustituido o sustituido por uno o más halógenos, -CN, -N(R)C(O)R, -$N(R)_2$ o –OR. En algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -NH_2, -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -C(O)(alquilo C_{1-4}), -$C(O)NH_2$, -SO_2(alquilo C_{1-4}), -SO_2NH_2, -$SO_2N(H)$(alquilo C_{1-4}), -CH_2(anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más halógenos), anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, -OR° y –$C(O)NR°_2$. En algunas de dichas modalidades, R° es hidrógeno. Por consiguiente, en algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -NH_2, -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -C(O)(alquilo C_{1-4}), -$C(O)NH_2$, -SO_2(alquilo C_{1-4}), -SO_2NH_2, -$SO_2N(H)$(alquilo C_{1-4}), -CH_2(anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más halógenos), anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, -OH y -CO_2NH_2.

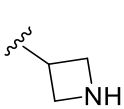
[0113] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, R^5 es oxo. En algunas modalidades, R^5 es =NH. En algunas modalidades, R^5 es –CN. En algunas modalidades, R^5 es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^5 es flúor. En algunas modalidades, R^5 es cloro. En algunas modalidades, R^5 es –OR. En algunas modalidades, R^5 es –O(alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más –N(alquilo C_{1-4})$_2$). En algunas modalidades, R^5 es -$N(R)_2$. En algunas modalidades, R^5 es –NH_2. En algunas modalidades, R^5 es –N(alquilo C_{1-4})$_2$. En algunas modalidades, R^5 es –SR. EN algunas modalidades, R^5 es –C(O)R. En algunas modalidades, R^5 es -C(O)(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, R^5 es –N(R)C(O)R. En algunas modalidades, R^5

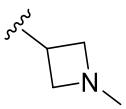
es -$(CH_2)_xC(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^5 es -$(CH_2)_xC(O)NH_2$, -$(CH_2)_xC(O)NH$(alquilo C_{1-4}), -$(CH_2)_xC(O)NH$(haloalquilo C_{1-4}), -$(CH_2)_xC(O)N$(alquilo $C_{1-4})_2$ o -$(CH_2)_xC(O)N$(haloalquilo $C_{1-4})_2$. En algunas modalidades, R^5es –$C(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^5 es –$C(O)NH_2$, -$C(O)NH$(alquilo C_{1-4}), -$C(O)NH$(haloalquilo C_{1-4}), –$C(O)N$(alquilo $C_{1-4})_2$ o –$C(O)N$(haloalquilo $C_{1-4})_2$. En algunas modalidades, R^5 es -$C(O)N(R)(CH_2)_xCy$ (por ejemplo, -$C(O)NH(CH_2)_xCy$). En algunas modalidades, R^5 es -$(CH_2)_xC(O)Cy$. En algunas modalidades, R^5 es –$OC(O)R$. En algunas modalidades, R^5 es –$C(O)OR$. En algunas modalidades, R^5 es –SO_2R. En algunas modalidades, R^5 es –SO_2(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, R^5 es –$N(R)SO_2R$. En algunas modalidades, R^5 es -$N=S(O)(R)_2$. En algunas modalidades, R^5 es –$SO_2N(R)_2$. En algunas modalidades, R^5 es –SO_2NH_2 o –SO_2NH(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, R^5 es –$P(O)R_2$. En algunas modalidades, R^5 es -$(CH_2)_xCy$. En algunas modalidades, R^5 es -$(CH_2)_xCy$, en donde Cy es un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^5 es -$(CH_2)_xCy$, en donde Cy es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, R^5 es -$(CH_2)_xCy$ y x es 0. En algunas modalidades, R^5 es -$(CH_2)_xCy$, en donde x es 0 y Cy es un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^5 es -$(CH_2)_xCy$, en donde x es 0 y Cy es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre sustituidos con 0-2 instancias de R^6. En algunas modalidades, R^5 es -$O(CH_2)_xCy$. En algunas modalidades, R^5 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alifático C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR, -CN, -N(R)C(O)R, –$C(O)NR_2$ y -$N(R)_2$). En algunas modalidades, R^5 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, -OR° (por ejemplo, -OH) y –$C(O)NR°_2$ (por ejemplo, -CO_2NH_2). En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR, -CN, -N(R)C(O)R, –$C(O)NR_2$ y -$N(R)_2$). En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, -OH y -CO_2NH_2.

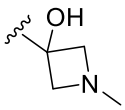
[0114] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, -CN, flúor, cloro, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, -OCH_3, -$C(O)CH_3$, -$C(O)N(CH_3)_2$, -$C(O)N(H)CH_3$, -$CH_2C(O)N(H)CH_3$, -$CH_2C(O)N(CH_3)_2$, -$C(O)N(H)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$CO_2NH_2$, -$SO_2CH_3$, -$SO_2NH_2$, -$SO_2N(H)CH_3$, -$N=S(O)(CH_3)_2$, -$P(O)(CH_3)_2$, -$CH_3$, -$CH_2F$, -$CHF_2$, -$CH_2CHF_2$, -$CH_2OH$, -$CH_2CH_2OH$, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -$C(CH_3)_2OH$, -$C(CH_3)_2NH_2$, -$C(CH_3)_2CN$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_2NH_2$, -$CH_2N(H)C(O)CH_3$, -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$C(O)N(CH_3)_2$, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)(CH_3)$, -$CH_2C(O)N(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)_2$, -$CH(CF_3)N(H)CH_3$, -$CH(CF_3)N(CH_3)_2$, -$C(O)N(H)CH_3$, -$C(O)N(H)CH_2CHF_2$, -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$C(O)N(H)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$C(O)N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

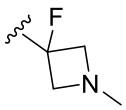


,


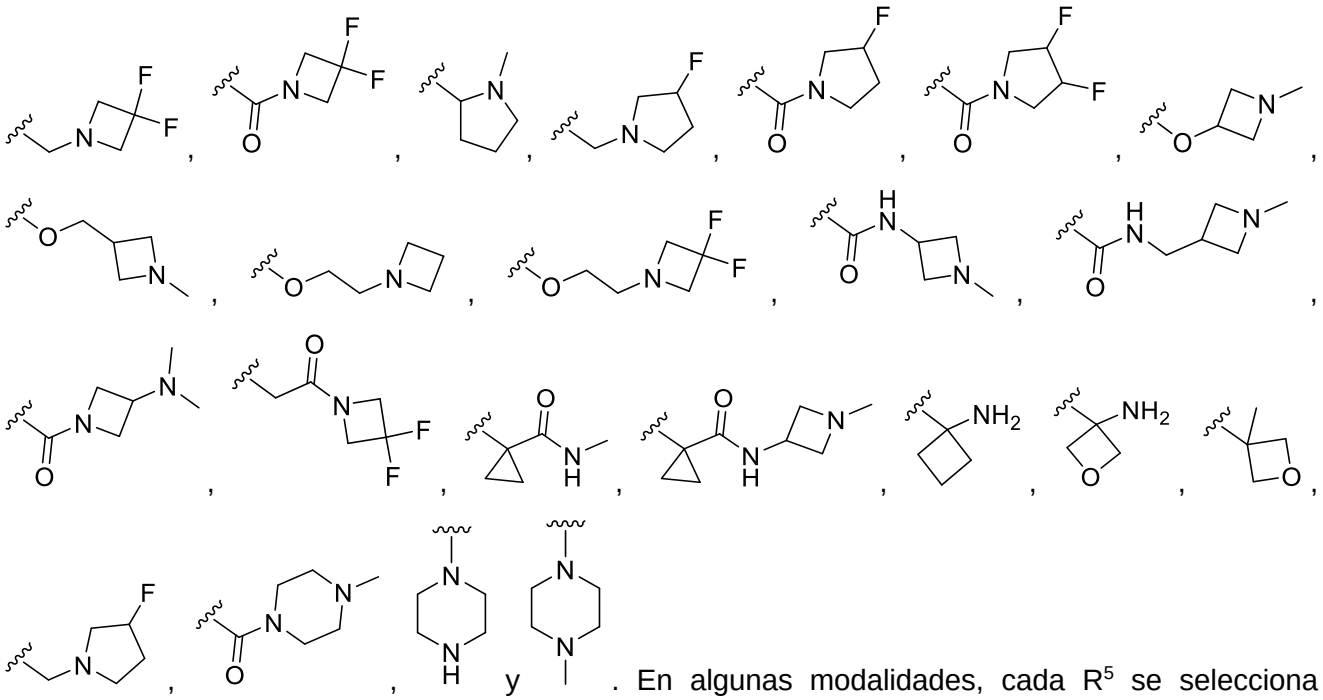
, ciclopropano, ciclobutano,


,


,


,


,



. En algunas modalidades, cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, -CN, flúor, cloro, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_3$, $-CH_2C(O)N(H)CH_3$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(H)CH_3$, $-N=S(O)(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2NH_2$, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CF_3)N(H)CH_3$ y $-CH(CF_3)N(CH_3)_2$.

[0115] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, $-N(R)C(O)R$, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-(CH_2)_xC(O)Cy$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$ y alifático C_{1-6}, en donde el alifático C_{1-6} es no sustituido o está sustituido por uno o más halógenos, -CN, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)_2$ o –OR. En algunas modalidades, cada $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, $-N(R)C(O)R$, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-(CH_2)_xCy$ y alifático C_{1-6}, en donde el alifático C_{1-6} es no sustituido o está sustituido por uno o más halógenos y –OR. En algunas modalidades, cada $R^{5'}$ se selecciona independientemente de -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-(CH_2)_xCy$ y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alifático C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR, $–C(O)NR_2$ y $-N(R)_2$). En algunas modalidades, cada $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-(CH_2)_xCy$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno -OR, $–C(O)NR_2$ y $-N(R)_2$). En algunas modalidades, cada $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -OR, $-N(R)_2$ y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alifático C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR, $–C(O)NR_2$ y -

$N(R)_2$). En algunas modalidades, cada $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, halógeno, -OR, $-N(R)_2$ y alifático C_{1-6}, en donde el alifático C_{1-6} es no sustituido o está sustituido por uno o más halógenos, $-N(R)_2$ o –OR. En algunas modalidades, cada $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -OH, $-NH_2$, -N(alquilo C_{1-4})$_2$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más -OR° (por ejemplo, -OH).

[0116] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, $R^{5'}$ es oxo. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es =NH. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es -CN. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, $R^{5'}$ es flúor. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es -OR (por ejemplo, -OH o $–OCH_3$). En algunas modalidades, $R^{5'}$ es $-N(R)_2$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es- NH_2. En algunas modalidades, $R^{5'}$ -N(alquilo C_{1-4})$_2$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es -SR. En algunas modalidades, $R^{5'}$ is -C(O)R. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es -N(R)C(O)R. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ $-C(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es $-C(O)N(R)(CH_2)_xCy$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es $-(CH_2)_xC(O)Cy$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es -OC(O)R. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es -C(O)OR. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es $–SO_2R$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ $-N(R)SO_2R$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es $-N=S(O)(R)_2$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ $-SO_2N(R)_2$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ $-P(O)R_2$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es $-(CH_2)_xCy$. En algunas modalidades, R^5 es $-(CH_2)_xCy$, en donde Cy es un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^5 es $-(CH_2)_xCy$, en donde Cy es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, R^5 es $-(CH_2)_xCy$ y x es 0. En algunas modalidades, R^5 es $-(CH_2)_xCy$, en donde x es 0 y Cy es un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^5 es $-(CH_2)_xCy$, en donde x es 0 y Cy es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es $-O(CH_2)_xCy$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, -OR° (por ejemplo, -OH). En algunas modalidades, $R^{5'}$ es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o halógenos (por ejemplo, F), -OH o –O(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, $R^{5'}$ es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más -OH, tal como $-CH_2CH_2OH$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos (por ejemplo, F), -OH o –O(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, $R^{5'}$ es alifático C_{1-6} no sustituido. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es alquilo C_{1-6} no sustituido. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es metilo, etilo o isopropilo.

[0117] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, flúor, ciclopropilo, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ y $-CH(CH_3)_2$. En algunas modalidades, cada $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -OH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$ y $-CH(CH_3)_2$.

[0118] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, p es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, p es 0 o 1. En algunas modalidades, p es 1 o 2. En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2. En algunas modalidades, p es 3.

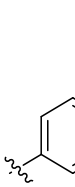
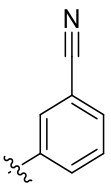
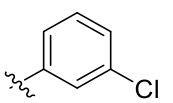
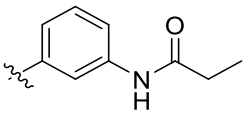
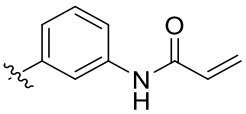
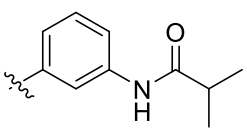
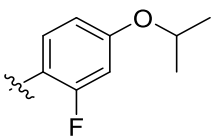
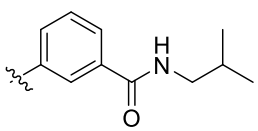
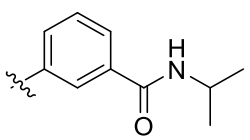
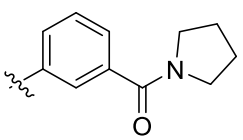
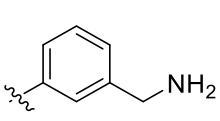
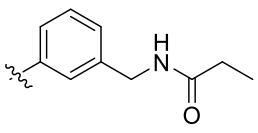
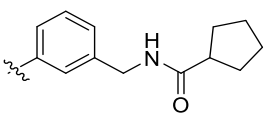
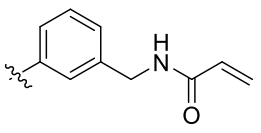
[0119] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, s es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, s es 0 o 1. En algunas modalidades, s es 1 o 2. En algunas modalidades, s es 0. En algunas modalidades, s es 1. En algunas modalidades, s es 2. En algunas modalidades, s es 3.

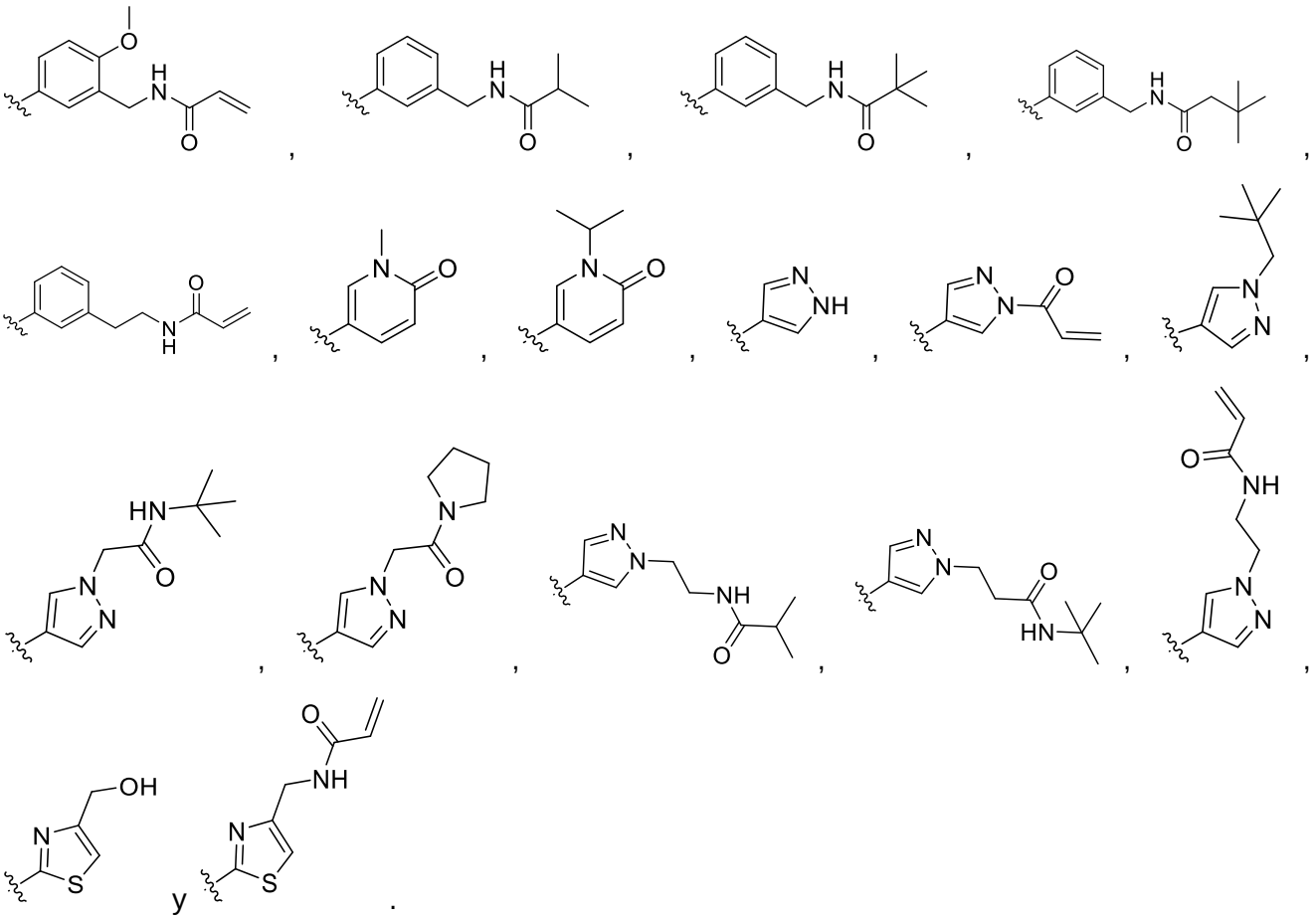
[0120] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo D se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo D está fusionado al anillo F.

[0121] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D no está fusionado al anillo F. En algunas modalidades, el anillo D está fusionado al anillo F. En algunas modalidades, cuando el anillo D está fusionado al anillo F, que es 0.

[0122] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D es fenilo.

[0123] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo D es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo D es pirazol, imidazol, triazol oxazol o tiazol. En algunas modalidades, el anillo D es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo D es piridina, piridona, piridazinona, o pirazinona.

[0124] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D no está fusionado al anillo F, y el anillo D, sustituido por r instancias de R^2 y q instancias de R^1, se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



[0125] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo F se selecciona de fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W e y instancias de $R^{2'}$. En algunas modalidades, el anillo E se selecciona de fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W.

[0126] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo F es fenilo sustituido por u instancias de –L-W e y instancias de $R^{2'}$. En algunas modalidades, el anillo F es fenilo sustituido por u instancias de –L-W.

[0127] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo F es un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros sustituido por u instancias de –L-W e y instancias de $R^{2'}$. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros sustituido por u instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros sustituido por u instancias de –L-W. En algunas

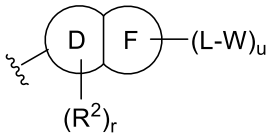
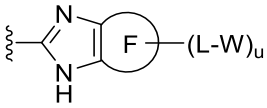
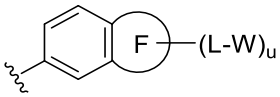
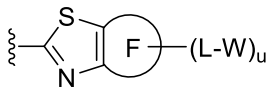
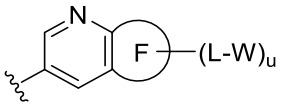
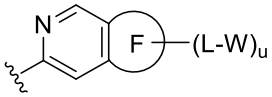
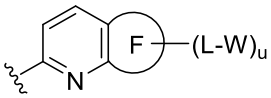
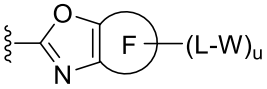
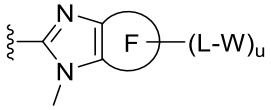
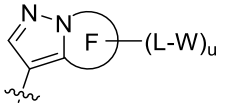
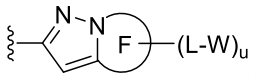
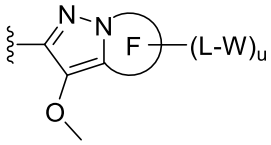
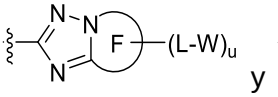
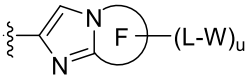
modalidades, el anillo F es un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido por u instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo F es un ciclopentano sustituido por u instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo carbocíclico de 6 miembros sustituido por u instancias de –L-W.

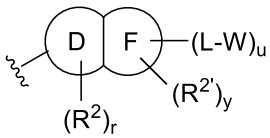
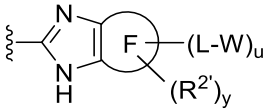
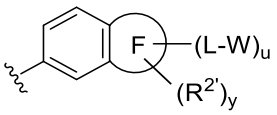
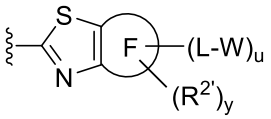
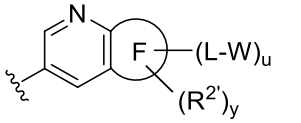
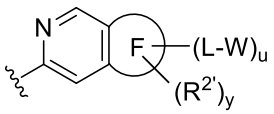
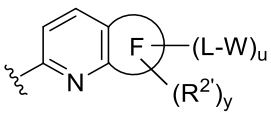
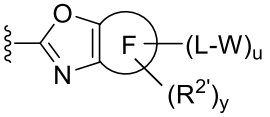
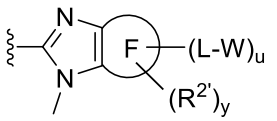
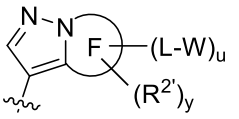
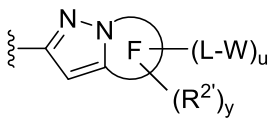
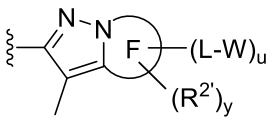
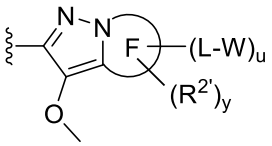
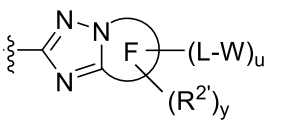
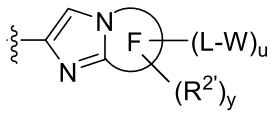
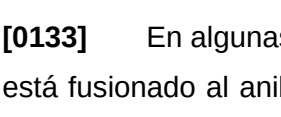
[0128] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo F es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W e y instancias de $R^{2'}$. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W e y instancias de $R^{2'}$. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo F es una pirrolidina sustituida por u instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W e y instancias de $R^{2'}$. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo F es una piperidina o piperazina, cada una sustituida por u instancias de –L-W e y instancias de $R^{2'}$. En algunas modalidades, el anillo F es una piperidina o piperazina, cada una sustituida por u instancias de –L-W.

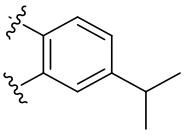
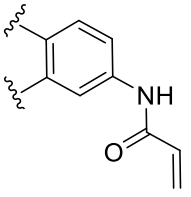
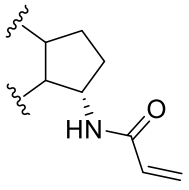
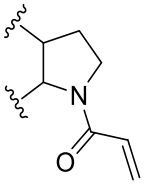
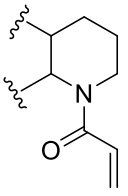
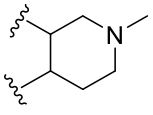
[0129] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo F es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W e y instancias de $R^{2'}$. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo F está sustituido por u instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo F es un pirrol sustituido por u instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno sustituido por u instancias de –L-W.

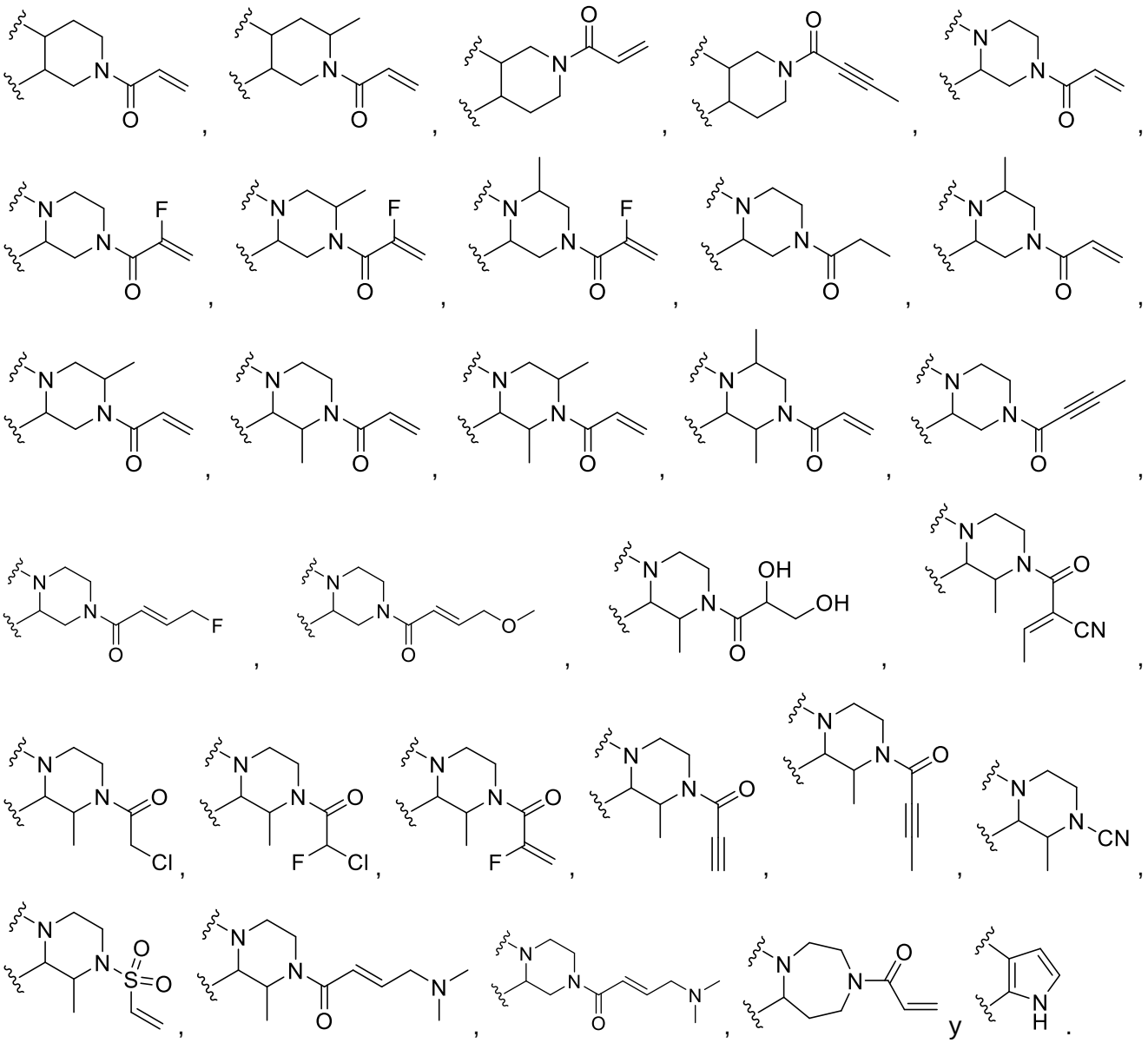
[0130] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, u es 0. En

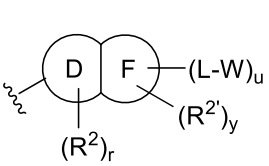
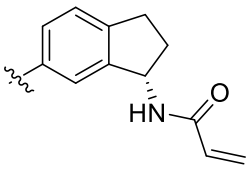
algunas modalidades, u es 1. En algunas modalidades, cuando u es 1, entonces q es 0.

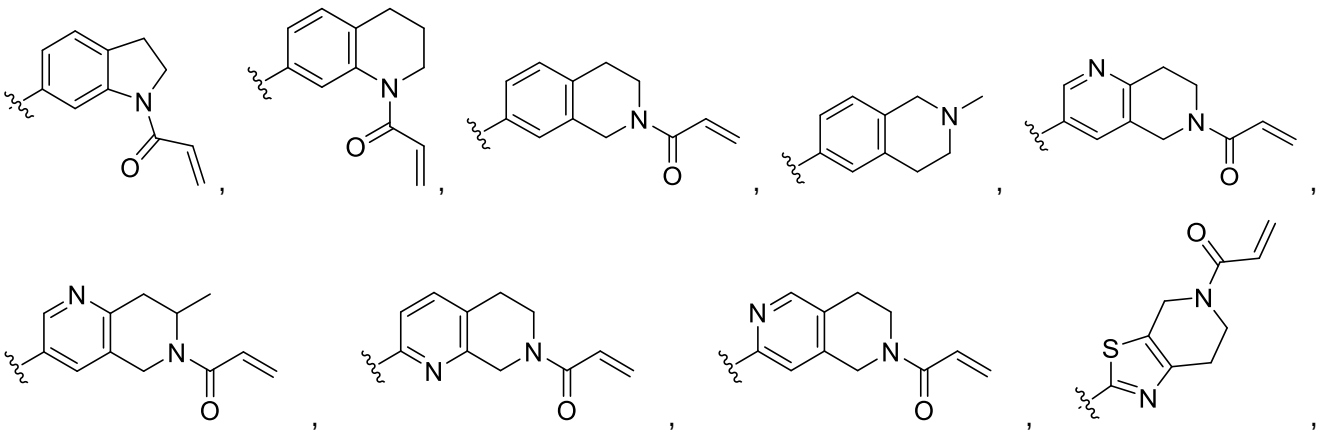
[0131] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D está fusionado al anillo F, q es 0, y  se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

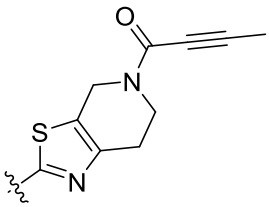
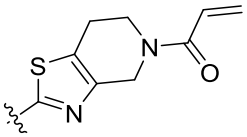
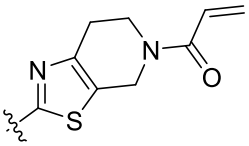
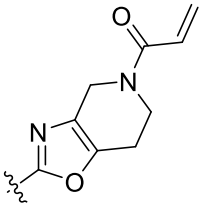
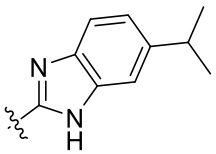
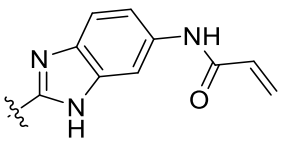
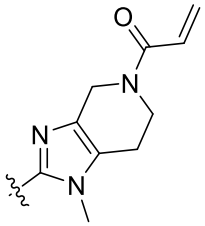
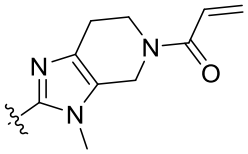
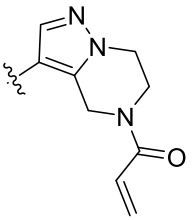
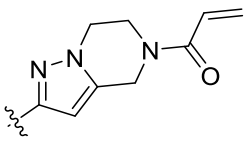
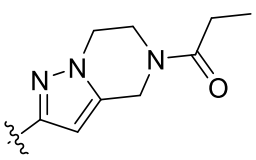
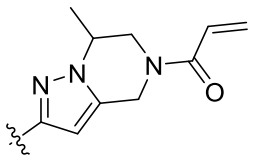
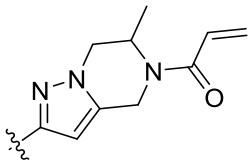
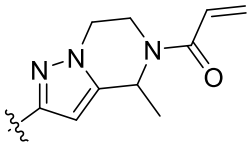
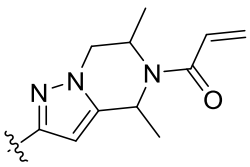
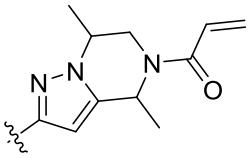
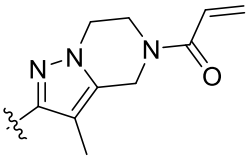
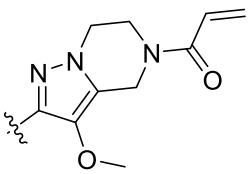
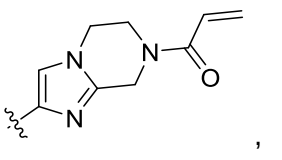
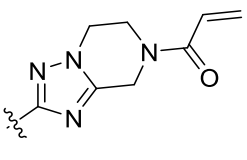
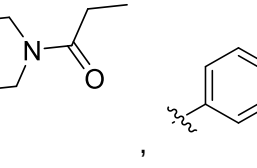
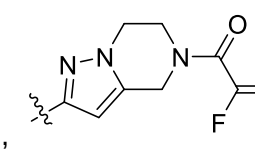
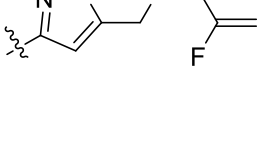
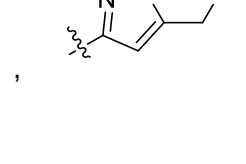
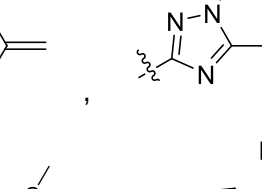
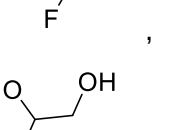
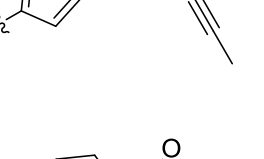
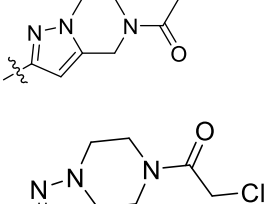
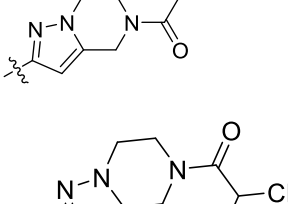
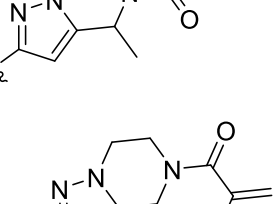
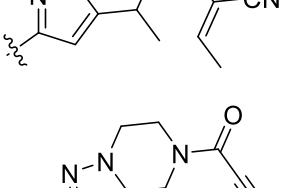
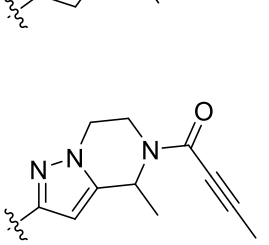
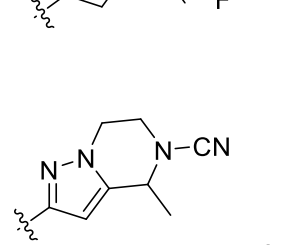
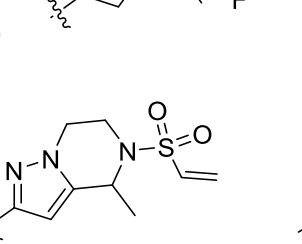
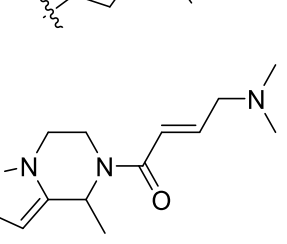
[0132] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D está fusionado al anillo F, q es 0, y  se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , y  .

[0133] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D está fusionado al anillo F, y el anillo F, sustituido por u instancias de -L-W e y instancias de $R^{2'}$, se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,



[0134] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D está fusionado al anillo F, q es 0, y  se selecciona de  ,



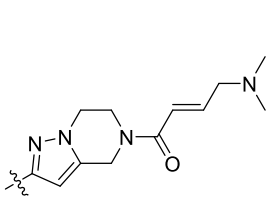
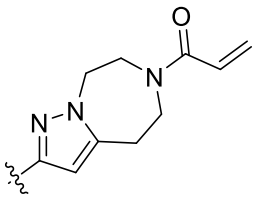

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

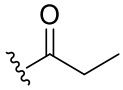
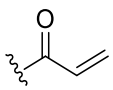
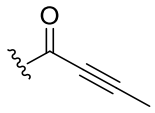
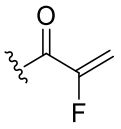
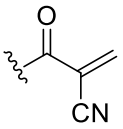
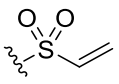
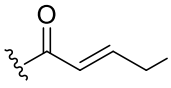
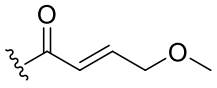
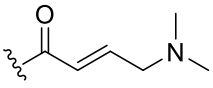
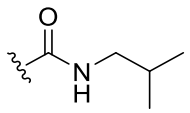
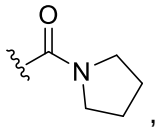
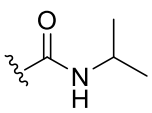
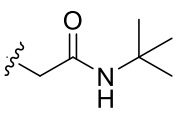
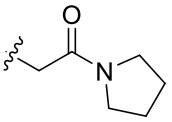
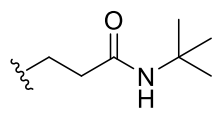
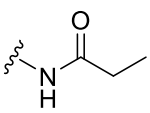
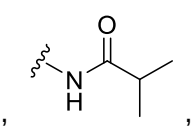
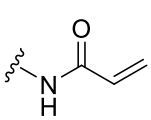
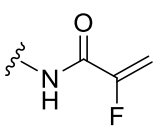
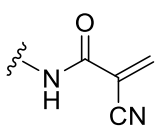
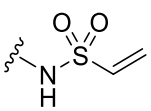
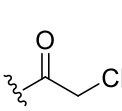
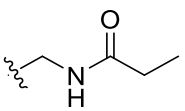
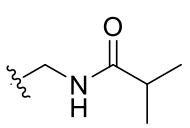
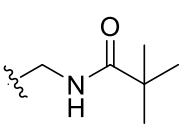
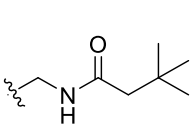
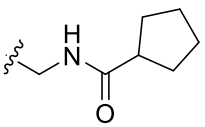
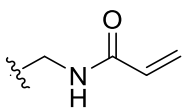
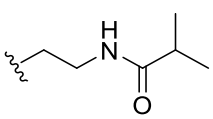
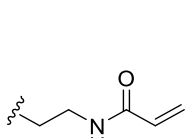
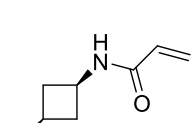
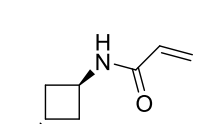
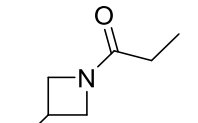
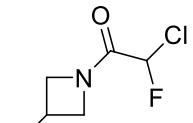
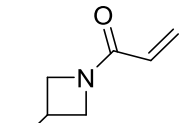
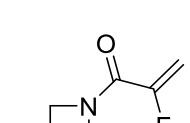
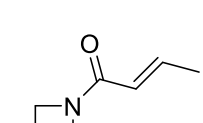
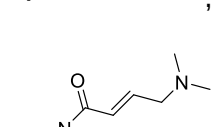
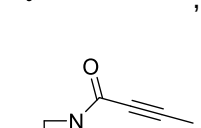
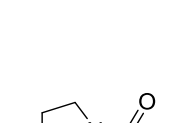
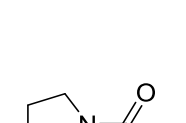
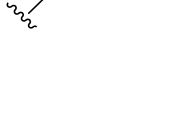
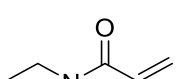
,

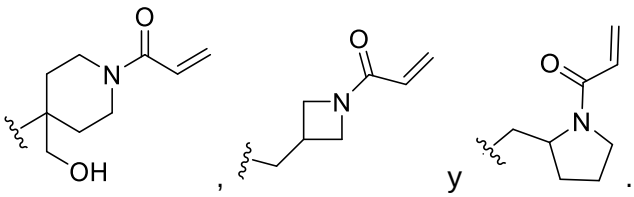
,

,


y

.

[0135] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, R^1 es –L-W o el anillo D'. En algunas modalidades, R^1 es el anillo D' o una cadena alifática C_{1-6}bivalente sustituida con el anillo D'. En algunas modalidades, R^1 es el anillo D' o $–CH_2$-anillo D'. En algunas modalidades, R^1 es –L-W. En algunas modalidades, R^1 es el anillo D'. En algunas modalidades, R^1 es una cadena alifática C_{1-6} bivalente sustituida con el anillo D'. En algunas modalidades, R^1 es $–CH_2$-anillo D'.

[0136] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, R^1 se selecciona de $–CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-OCH(CH_3)_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



[0137] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada bivalente, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-4} lineal o ramificada bivalente, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-.

[0138] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-4} lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-.

[0139] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, C(O)-, -C(O)N(R)-, y -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, C(O)-, -C(O)N(R)-, y -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-4} lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, C(O)-, -C(O)N(R)-, y -N(R)C(O)-.

[0140] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L es independientemente una cadena de alquilo C_{1-8} lineal o ramificada bivalente, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un

grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena de alquilo C_{1-6} lineal o ramificada bivalente, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena de alquilo C_{1-4} lineal o ramificada bivalente, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-.

[0141] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente que tiene una o más unidades de insaturación, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada bivalente que tiene una o más unidades de insaturación, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-4} lineal o ramificada bivalente que tiene una o más unidades de insaturación, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-.

[0142] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L es independientemente una cadena de alifático C_{1-8} lineal o ramificada bivalente que tiene un enlace doble, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada bivalente que tiene un enlace doble, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-4} lineal o ramificada bivalente que tiene un enlace doble, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-.

[0143] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L es independientemente una cadena de alifático C_{1-8} lineal o ramificada bivalente que tiene un enlace triple,

en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada bivalente que tiene un enlace triple, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-. En algunas modalidades, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-4} lineal o ramificada bivalente que tiene un enlace triple, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional y independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)- y -N(R)SO_2-.

[0144] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente que tiene un enlace doble o triple, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, C(O)-, -C(O)N(R)-, y -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, cada L es independientemente de cadena alifática C_{1-6} lineal o ramificada bivalente que tiene un enlace doble o triple, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, C(O)-, -C(O)N(R)-, y -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, cada L es independientemente de cadena alifática C_{1-4} lineal o ramificada bivalente que tiene un enlace doble o triple, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, C(O)-, -C(O)N(R)-, y -N(R)C(O)-.

[0145] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L se selecciona independientemente de –N(R)C(O)CH_2CH_2-, –N(R)C(O)$CH(CH_3)CH_2$-, -$OCH(CH_3)CH_2$-, –C(O)-, -C(O)CClH-, -C(O)CClF-, -C(O)CH_2CH_2-, -C(O)CH(OH)CH(OH)-, -C(O)N(R)$CH(CH_3)CH_2$-, –C(O)N(R)$CH_2CH(CH_3)CH_2$-, -CH_2-, -$CH(CH_3)CH_2$-, -$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2C(O)$-, -$CH_2C(O)N(R)C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2C(O)N(R)C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2N(R)$-, -$CH_2N(R)C(O)$-, –$CH_2N(R)C(O)CH_2CH_2$-, –$CH_2N(R)C(O)CH(CH_3)CH_2$-, –$CH_2N(R)C(O)C(CH_3)_2CH_2$-, –$CH_2N(R)C(O)CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2N(R)C(O)CH(CH_3)CH_2$- y -$CH_2O$-. En algunas modalidades, cada L se selecciona independientemente de –N(H)C(O)CH_2CH_2-, –N(H)C(O)$CH(CH_3)CH_2$-, -$OCH(CH_3)CH_2$-, –C(O)-, -C(O)CClH-, -C(O)CClF- -C(O)CH_2CH_2-, -C(O)CH(OH)CH(OH)-, -C(O)N(H)$CH(CH_3)CH_2$-, –C(O)N(H)$CH_2CH(CH_3)CH_2$-, -CH_2-, -$CH(CH_3)CH_2$-, -$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2C(O)$-, -$CH_2C(O)N(H)C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2C(O)N(H)C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2N(H)$-, -$CH_2N(H)C(O)$-, –$CH_2N(H)C(O)CH_2CH_2$-, –$CH_2N(H)C(O)CH(CH_3)CH_2$-, –$CH_2N(H)C(O)C(CH_3)_2CH_2$-, –$CH_2N(H)C(O)CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2N(H)C(O)CH(CH_3)CH_2$- y -$CH_2O$-.

[0146] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L se selecciona independientemente de –N(R)C(O)CH_2CH_2-, –N(R)C(O)$CH(CH_3)CH_2$-, -$OCH(CH_3)CH_2$-, –C(O)-, -C(O)CH_2CH_2-, -C(O)CH(OH)CH(OH)-, -C(O)N(R)$CH(CH_3)CH_2$-, –C(O)N(R)$CH_2CH(CH_3)CH_2$-,

-CH_2-, -$CH(CH_3)CH_2$-, -$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2C(O)$-, -$CH_2C(O)N(R)C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2C(O)N(R)C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2N(R)$-, -$CH_2N(R)C(O)$-, –$CH_2N(R)C(O)CH_2CH_2$-, –$CH_2N(R)C(O)CH(CH_3)CH_2$-, –$CH_2N(R)C(O)C(CH_3)_2CH_2$-, –$CH_2N(R)C(O)CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2N(R)C(O)CH(CH_3)CH_2$- y -$CH_2O$-. En algunas modalidades, cada L se selecciona independientemente de –$N(H)C(O)CH_2CH_2$-, –$N(H)C(O)CH(CH_3)CH_2$-, -$OCH(CH_3)CH_2$-, –C(O)-, -$C(O)CH_2CH_2$-, -C(O)CH(OH)CH(OH)-, -$C(O)N(H)CH(CH_3)CH_2$-, –$C(O)N(H)CH_2CH(CH_3)CH_2$-, -CH_2-, -$CH(CH_3)CH_2$-, -$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2C(O)$-, -$CH_2C(O)N(H)C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2C(O)N(H)C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2N(H)$-, -$CH_2N(H)C(O)$-, –$CH_2N(H)C(O)CH_2CH_2$-, –$CH_2N(H)C(O)CH(CH_3)CH_2$-, –$CH_2N(H)C(O)C(CH_3)_2CH_2$-, –$CH_2N(H)C(O)CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2N(H)C(O)CH(CH_3)CH_2$- y -$CH_2O$-.

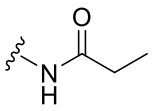
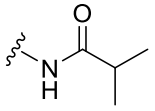
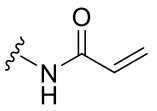
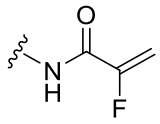
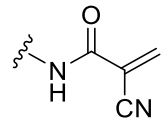
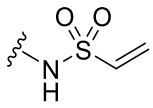
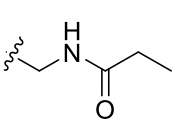
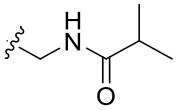
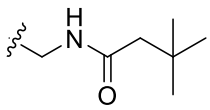
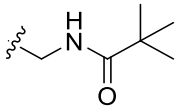
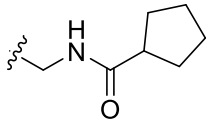
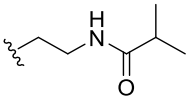
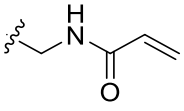
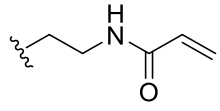
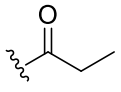
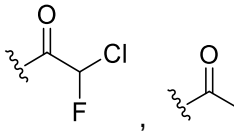
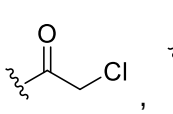
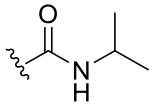
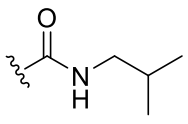
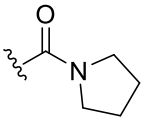
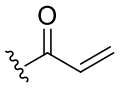
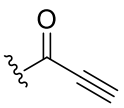
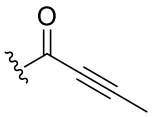
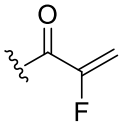
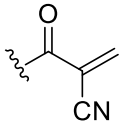
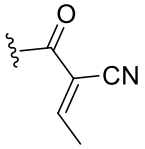
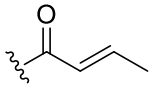
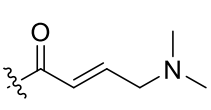
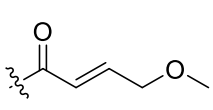
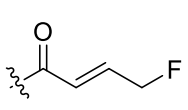
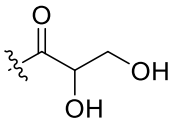
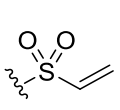
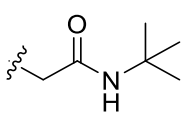
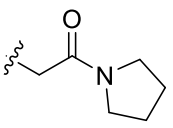
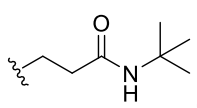
[0147] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L se selecciona independientemente de –C(O)CH=CH-, -N(R)C(O)CH=CH-, -$C(O)C(=CH_2)$-, -$C(O)C(=CHCH_3)$-, -C(O)CH=CH-CH_2-, -$C(O)CH=CHCH_2OCH_2$-, -$C(O)CH=CHCH_2N(R)$-, -$CH_2N(R)C(O)CH=CH$-, -$CH_2CH_2N(R)C(O)CH=CH$-, -C(O)C≡C-, -$C(O)C≡CCH_2$- y –$SO_2CH=CH$-. En algunas modalidades, cada L se selecciona independientemente de –C(O)CH=CH-, -NHC(O)CH=CH-, -$C(O)C(=CH_2)$-, -$C(O)C(=CHCH_3)$-, -C(O)CH=CH-CH_2-, -$C(O)CH=CHCH_2OCH_2$-, -$C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)$-, -$CH_2NHC(O)CH=CH$-, -$CH_2CH_2NHC(O)CH=CH$-, -C(O)C≡C-, -$C(O)C≡CCH_2$- y –$SO_2CH=CH$-. En algunas modalidades, cada L es independientemente -C(O)CH=CH-, -C(O)CF=CH-, –NHC(O)CF=CH- o –NHC(O)CH=CH-. En algunas modalidades, cada L es independientemente –C(O)CH=CH- o –NHC(O)CH=CH-.

[0148] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada L se selecciona independientemente de -C(O)CClH-, -C(O)CClF-, –C(O)CH=CH-, -N(R)C(O)CH=CH-, -$C(O)C(=CH_2)$-, -$C(O)C(=CHCH_3)$-, -C(O)CH=CH-CH_2-, -$C(O)CH=CHCH_2OCH_2$-, -$C(O)CH=CHCH_2N(R)$-, -$CH_2N(R)C(O)CH=CH$-, -$CH_2CH_2N(R)C(O)CH=CH$- y –$SO_2CH=CH$-. En algunas modalidades, cada L se selecciona independientemente de -C(O)CClF-, –C(O)CH=CH-, -NHC(O)CH=CH-, -$C(O)C(=CH_2)$-, -$C(O)C(=CHCH_3)$-, -C(O)CH=CH-CH_2-, -$C(O)CH=CHCH_2OCH_2$-, -$C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)$-, -$CH_2NHC(O)CH=CH$-, -$CH_2CH_2NHC(O)CH=CH$-, -C(O)C≡C-, -$C(O)C≡CCH_2$- y –$SO_2CH=CH$-. En algunas modalidades, cada L es independientemente –C(O)CH=CH- o –NHC(O)CH=CH-.

[0149] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada W es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, o anillo arilo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, cada W es independientemente hidrógeno, halógeno o un anillo arilo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, cada W es independientemente hidrógeno, halógeno o –CN. En algunas modalidades, W es hidrógeno. En algunas modalidades, W es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, W es flúor.

En algunas modalidades, W es cloro. En algunas modalidades, W es –CN. En algunas modalidades, W es un anillo de arilo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, W es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, y un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, W es un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, W es ciclopentano. En algunas modalidades, W es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, W es pirrolidina.

[0150] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada X es independientemente halógeno o –CN. En algunas modalidades, cada X es independientemente halógeno (por ejemplo, cloro o flúor). En algunas modalidades, cada X es independientemente cloro. En algunas modalidades, cada X es independientemente flúor. En algunas modalidades, cada X es independientemente -CN. En algunas modalidades, cada X es independientemente –OR(por ejemplo, -OH).

[0151] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada –L-W se selecciona independientemente de $–CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-OCH(CH_3)_2$, -CN,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0152] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada -L-W se selecciona independientemente de $–CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-OCH(CH_3)_2$, -CN, $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CF=CH_2$, $–NHC(O)CF=CH_2$ y $–NHC(O)CH=CH_2$.

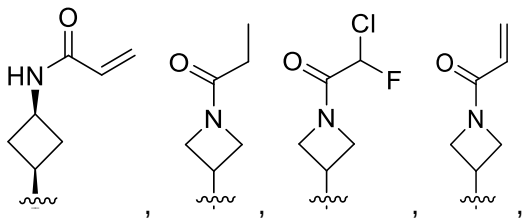
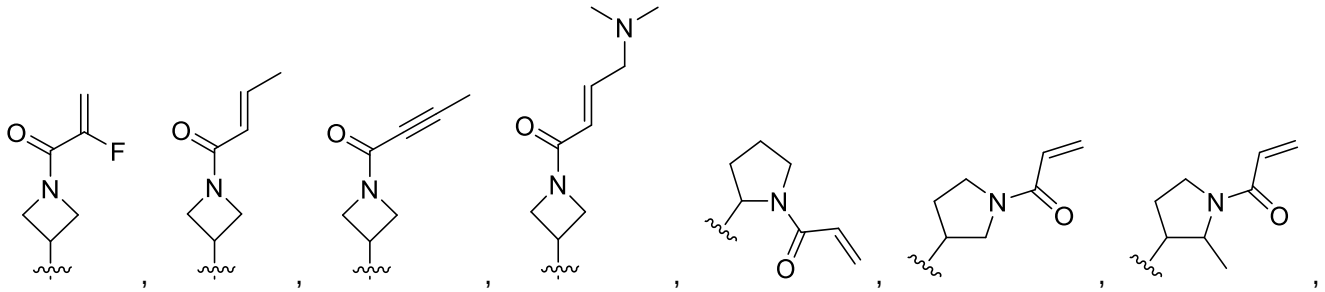
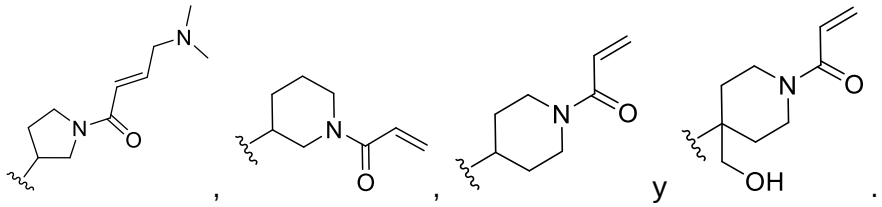
[0153] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada -L-W se selecciona independientemente de $-C(O)CH=CH_2$ y $–NHC(O)CH=CH_2$. En algunas modalidades, -L-W se selecciona independientemente de $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CF=CH_2$, $–NHC(O)CF=CH_2$ y $–NHC(O)CH=CH_2$. En algunas modalidades, cada -L-W es $-C(O)CH=CH_2$. En algunas modalidades, cada –L-W es –CN.

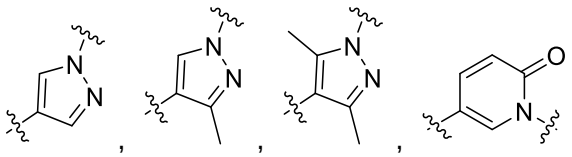
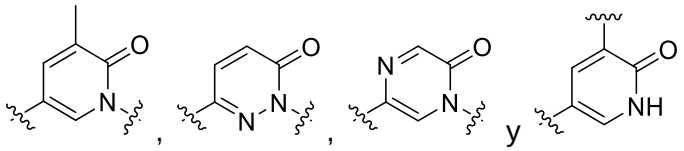
[0154] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada anillo D' es independientemente un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo D′ está sustituido por t instancias de –L-W.

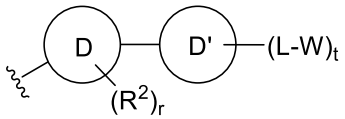
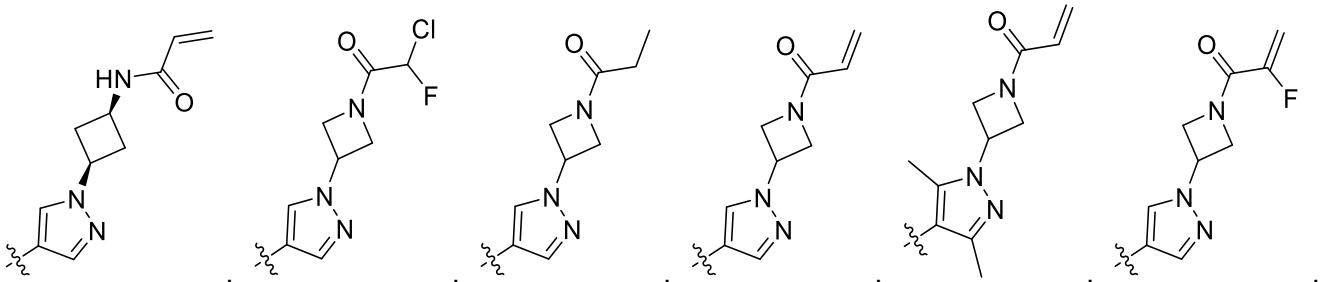
[0155] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D' es un anillo carbocíclico de 4 a 6 miembros sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es un anillo cicloalquilo de 4 a 6 miembros sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es un anillo carbocíclico de 4 miembros sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es un ciclobutano sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es un anillo carbocíclico de 5 miembros sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es un anillo carbocíclico de 6 miembros sustituido por t instancias de –L-W.

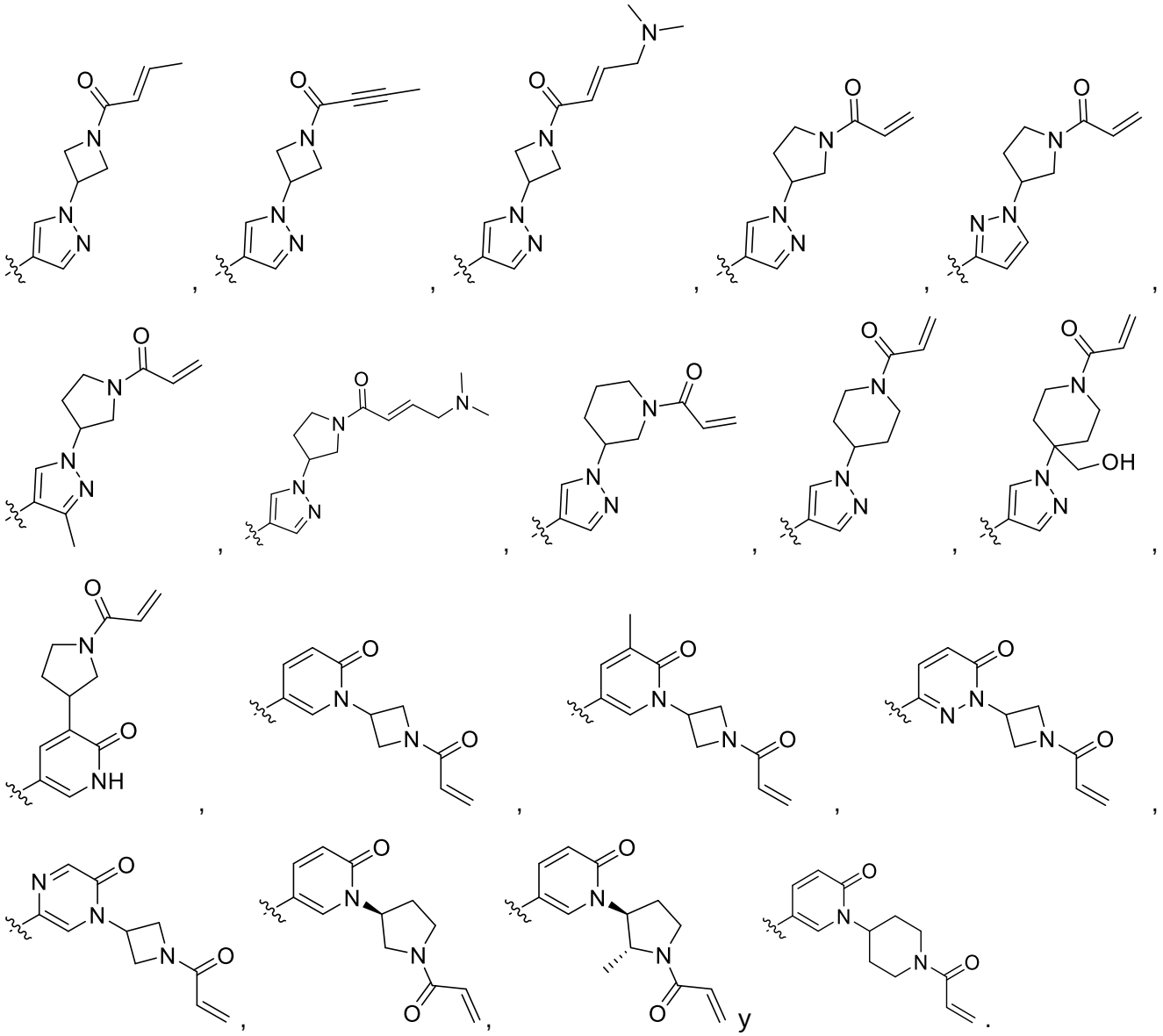
[0156] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D' es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo D' está sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo D' está sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo D' está sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo D' está sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es una azetidina sustituida con t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo D' está sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es una pirrolidina sustituida con t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es un anillo heterocíclico de

6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo D' está sustituido por t instancias de –L-W. En algunas modalidades, el anillo D' es una piperidina sustituida con t instancias de –L-W.

[0157] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D', sustituido por t instancias de –L-W, se selecciona de  ,  ,  , y .

[0158] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cuando R^1 es el anillo D' o una cadena alifática C_{1-6} bivalente sustituida con el anillo D', entonces el anillo D, sustituido por r instancias de R^2, se selecciona de  ,  , y .

[0159] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, el anillo D está sustituido por 1 instancia de R^1, R^1 es el anillo D', y  se selecciona de  ,



[0160] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, q es 0. En algunas modalidades, q es 1.

[0161] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, t es 0 o 1. En algunas modalidades, t es 1 o 2. En algunas modalidades, t es 0. En algunas modalidades, t es 1. En algunas modalidades, t es 2.

[0162] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -OR, y alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -O(alquilo C_{1-4}) y alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es oxo. En algunas modalidades, R^2 es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^2 es –CN. En algunas modalidades, R^2 es –OR. En algunas modalidades, R^2 es –O(alquilo C_{1-4}). En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente de oxo, flúor, cloro, -CN, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-CH_2C(CH_3)_3$.

[0163] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, r es 0 o 1. En algunas modalidades, r es 1 o 2. En algunas modalidades, cuando q es 1, r es 0 o 1. En algunas

modalidades, cuando q es 0, r es 1 o 2. En algunas modalidades, r es 0. En algunas modalidades, r es 1. En algunas modalidades, r es 2.

[0164] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada $R^{2'}$ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -OR, y alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, $R^{2'}$ es oxo. En algunas modalidades, $R^{2'}$ es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, $R^{2'}$ es –CN. En algunas modalidades, $R^{2'}$ es –OR. En algunas modalidades, $R^{2'}$ es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

[0165] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, y es 0 o 1. En algunas modalidades, y es 1 o 2. En algunas modalidades, y es 0. En algunas modalidades, y es 1. En algunas modalidades, y es 2.

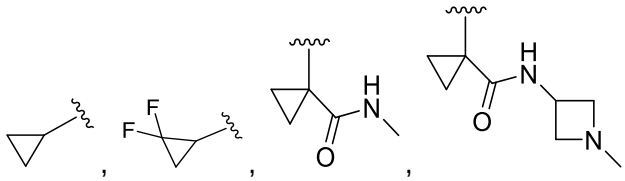
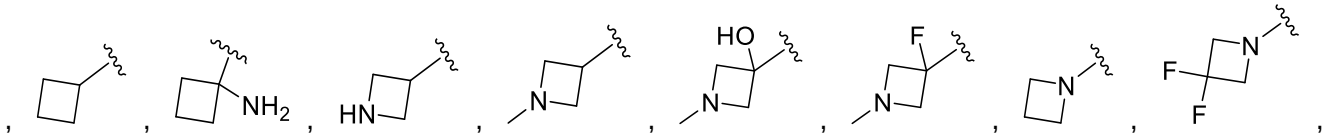
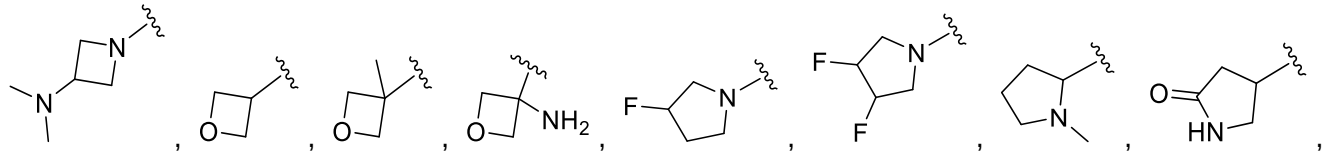
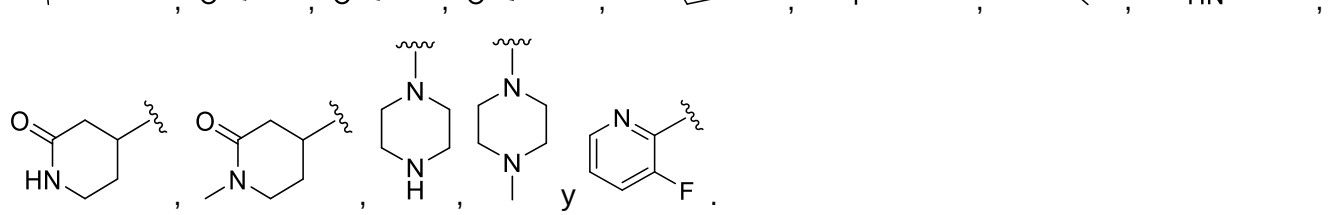
[0166] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada Cy es independientemente un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado 3 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido por 0-2 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy está sustituido por 0-1 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy está sustituido por 1-2 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy no está sustituido por R^6. En algunas modalidades, Cy está sustituido por 1 instancia de R^6. En algunas modalidades, Cy está sustituido por 2 instancias de R^6.

[0167] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, Cy es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido por 0-2 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido por 0-2 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, en donde Cy está sustituido por 0-2 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy es una piridina sustituida con 0-2 instancias de R^6.

[0168] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, Cy es un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros sustituido por 0- 2 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros sustituido por 0-2 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy es un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido por 0-2 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy es un anillo carbocíclico de 3 miembros (por ejemplo, un anillo ciclopropilo) sustituido por 0-2 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy es un anillo carbocíclico de 4 miembros sustituido por 0-2 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy es un anillo carbocíclico de 5 miembros sustituido por 0-2 instancias de R^6. En algunas modalidades, Cy es un anillo carbocíclico de 6 miembros sustituido por 0-2 instancias de R^6.

[0169] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, Cy es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente

de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, Cy es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, Cy es un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, Cy es una azetidina. En algunas modalidades, Cy es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, Cy es una pirrolidona. En algunas modalidades, Cy es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, Cy es una piperidinona o una piperazina.

[0170] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, Cy, sustituido por 0-2 instancias de R^6, se selecciona de  ,  ,  ,  , y .

[0171] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, y un grupo seleccionado de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, y un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen 1-3 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros, y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente de -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, y un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, fenilo, un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo arilo de 10 miembros, y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$ y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, halógeno y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es oxo. En algunas modalidades, R^6 es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^6 es flúor. En algunas modalidades, R^6 es –OR (por ejemplo, -OH). En algunas modalidades, R^6 es $–N(R)_2$ (por ejemplo, -N(alquilo $C_{1-4})_2$ o $–NH_2$). En algunas modalidades, R^6 es $-C(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^6 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

[0172] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada v es independientemente 0 o 1. En algunas modalidades, cada v es independientemente 1 o 2. En algunas modalidades, v es 0. En algunas modalidades, v es 1. En algunas modalidades, v es 2.

[0173] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada x es independientemente 0 o 1. En algunas modalidades, cada x es independientemente 1 o 2. En algunas modalidades, x es 0. En algunas modalidades, x es 1. En algunas modalidades, x es 2.

[0174] En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada R es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6}, haloalifático C_{1-6}, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, fenilo, un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo arilo de 10 miembros, y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo arilo de 10 miembros, y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos (por ejemplo, flúor), o un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos (por ejemplo, flúor). En algunas modalidades, R es hidrógeno. En algunas modalidades, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es haloalifático C_{1-6}. En algunas modalidades, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógenos (por ejemplo, flúor).

[0175] En la presente también se proporcionan modalidades en donde cualquier modalidad descrita en la presente puede combinarse con una o más de estas modalidades, siempre que la combinación no sea mutualmente excluyente. Tal como se usa en la presente, dos modalidades son “mutualmente excluyentes” cuando una se define para ser algo que es diferente que la otra. Por ejemplo, una modalidad en donde dos grupos se combinan para formar un anillo es mutualmente excluyente con una modalidad en la que un grupo es etilo y el otro grupo es hidrógeno. Del mismo modo, una modalidad en donde un grupo es CH_2 es mutuamente excluyente con una modalidad en donde el mismo grupo es NH.

[0176] En algunas modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, el compuesto es un compuesto incluido en la Tabla 1 o 2 o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto incluido en la Tabla 1, o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto incluido en la Tabla 1, o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto incluido en la Tabla 2, o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de este. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto incluido en la Tabla 2, o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) de este.

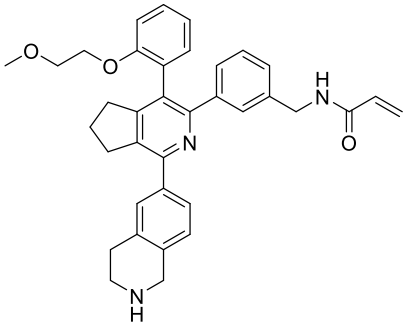
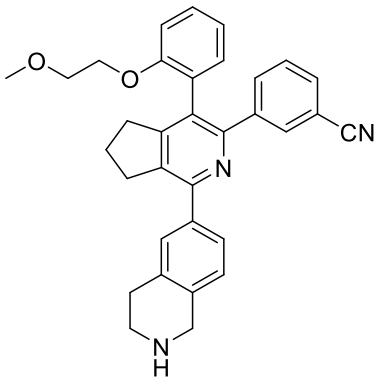
[0177] En la presente también se proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o 2 o

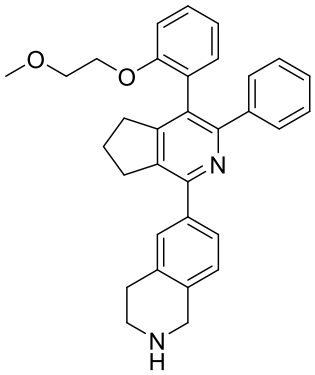
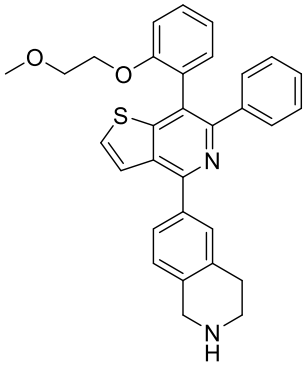
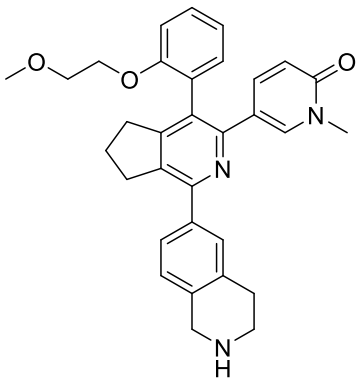
cualquiera de los Ejemplos proporcionados en la presente, o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o 2 o cualquiera de los Ejemplos proporcionados en la presente, o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) de este.

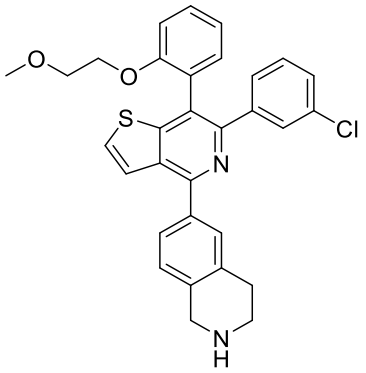
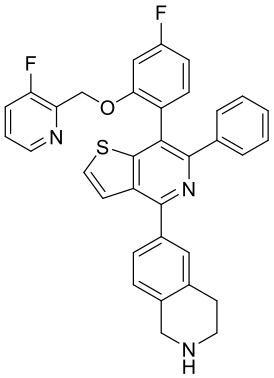
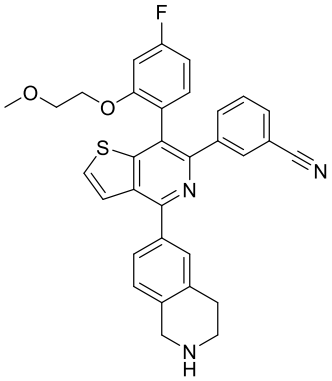
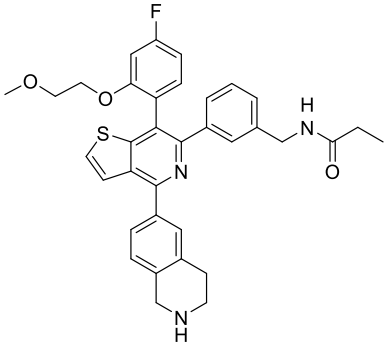
[0178] Un compuesto de la presente descripción, tal como un compuesto de una fórmula incluida en la Tabla 1 o 2, puede sintetizarse de acuerdo con una de las rutas generales descritas en los Ejemplos Sintéticos 1-88 o mediante otros métodos generalmente conocidos en la técnica.

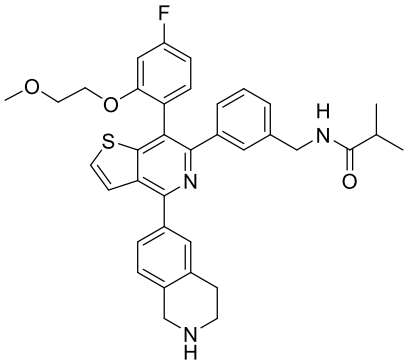
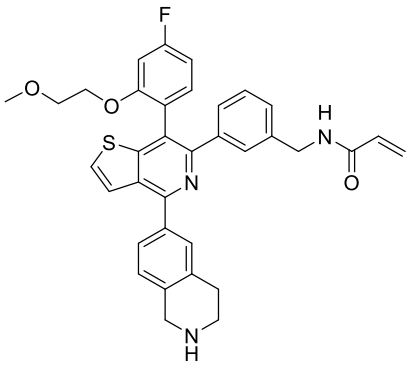
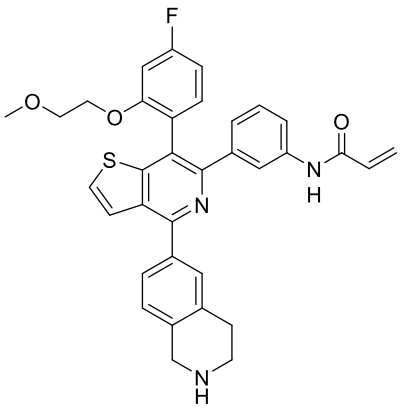
[0179] La Tabla 1 incluye compuestos seleccionados de la presente descripción.

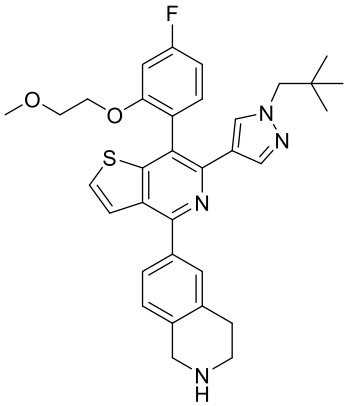
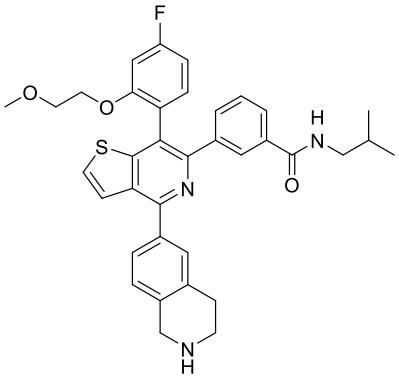
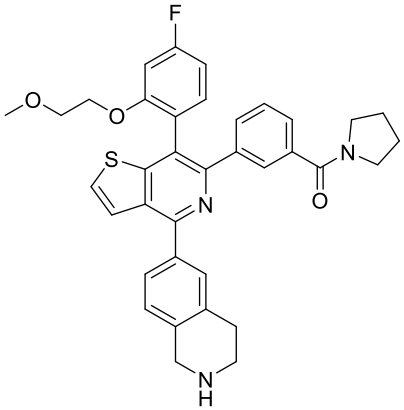
Tabla 1. Compuestos seleccionados de la presente descripción.

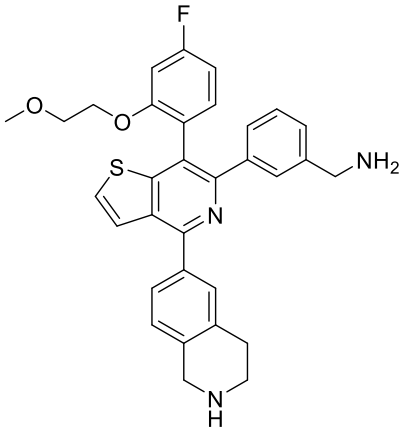
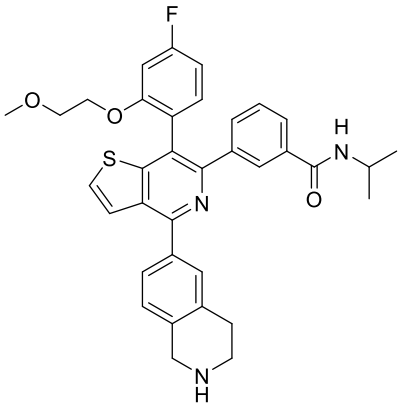
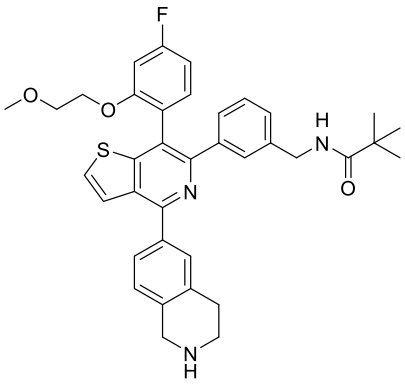
Núm. de compuesto.	**Estructura**	**Datos analíticos**
1		LCMS m/z [M+1]: 560,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ:7,74-7,76 (m, 2H), 7,48-7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,02-7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96-6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,86-6,90 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,24-6,25 (d, J = 7,2Hz, 2H), 5,69-5,72 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,50 (s,2H), 4,33-4,61 (m, 2H), 4,12-4,15 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 4H), 3,06-3,28 (m, 8H), 2,85-2,93 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 2H).
2		LCMS m/z [M+1]: 502,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,65-7,71 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,06-7,08 (m, 2H), 6,99 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,08-4,12 (m, 1H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,46 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,14-3,18 (m, 4H), 2,70-2,84 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H).

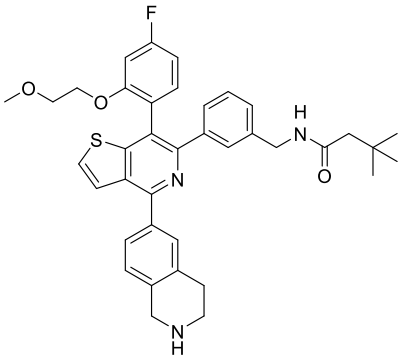
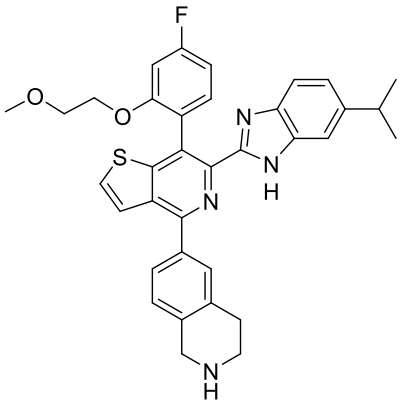
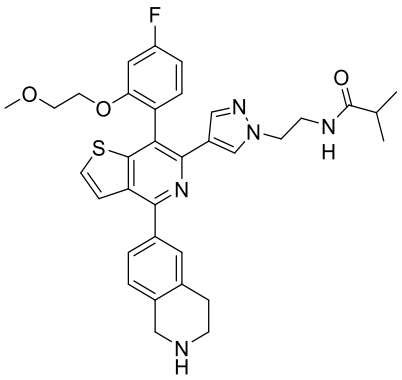
3		LCMS m/z [M+1]: 477,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,74-7,75 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,12-4,16 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,09-3,27 (m, 5H), 2,87-2,95 (m, 1H), 2,20-2,25 (m, 2H).
4		LCMS m/z [M+1]: 493,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H),7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,38 (m, 4H), 7,08 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,84-3,88 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).
5		LCMS m/z [M+1]: 508,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,65-7,71 (m, 3H), 7,50 (dd, J=9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,06-7,08 (m, 2H), 6,99 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,08-4,12 (m, 1H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,14-3,18 (m, 4H), 2,70-2,84 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H).

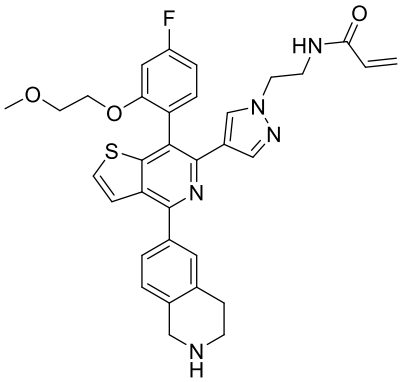
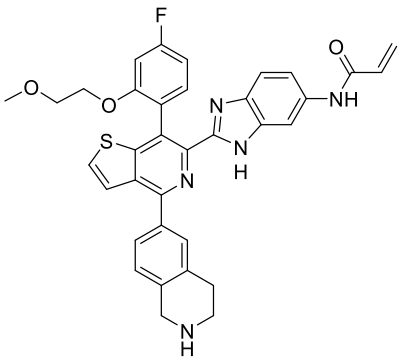
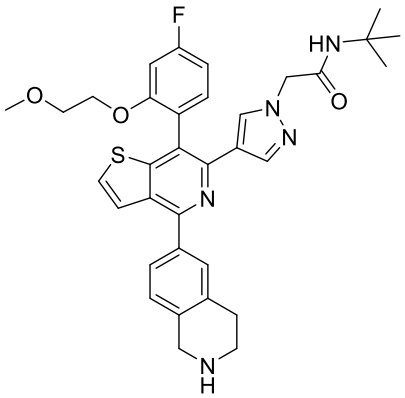
6		LCMS m/z [M+1]: 527,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,86 (m, 3H), 7,68(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57(s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,45-3,47 (m, 2H), 3,14 (s, 3H).
7		LCMS m/z [M+1]: 662,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,31 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,56 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,23-7,38 (m, 4H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 5,09-5,16 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,59 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,25-3,29 (m, 2H).
8		LCMS m/z [M+1]: 536 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,81-7,86 (m, 3H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,83-3,86 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 4,8, 2H), 3,26-3,30 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).
9		LCMS m/z [M+1]: 596 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,84 (m, 3H), 7,67 (d, J = 5,6, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 3H), 6,89 (d, J = 11,2, 2,3 Hz, 1H), 6,73-6,80 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,28-4,32 (m, 2H), 4,0-4,08 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H),

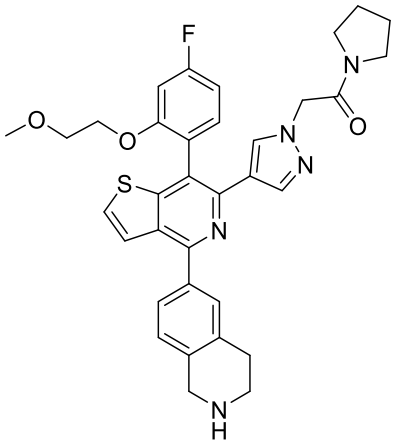
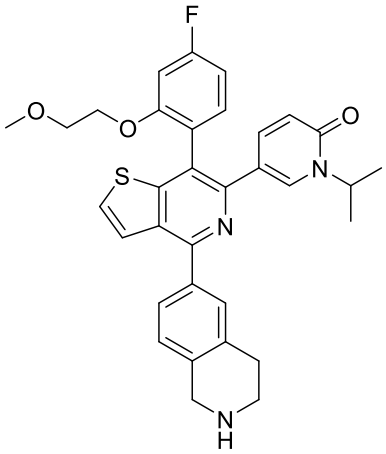
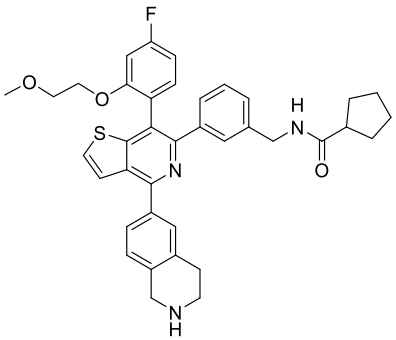
		3,41-3,47 (m, 2H), 3,20-3,30(m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,22 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,13 (t, J= 7,6 Hz, 3H).
10		LCMS m/z [M+1]: 610 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 2H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,75-6,76 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,46-3,48 (m, 2H), 3,27-3,30 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,44-2,48 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
11		LCMS m/z [M+1]: 594,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,22 -7,32 (m, 3H), 6,88 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,96 – 4,08 (m, 1H), 3,78 – 3,91 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,13 (s, 3H).
12		LCMS m/z [M+1]: 580,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 3H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 11,0, 1,0 Hz, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 6,32-6,46 (m, 2H), 5,76 (dd, J =9,6, 2,1 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,99-4,50 (m, 1H), 3,82-3,87 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz,

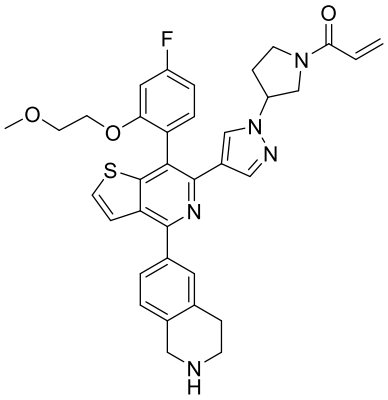
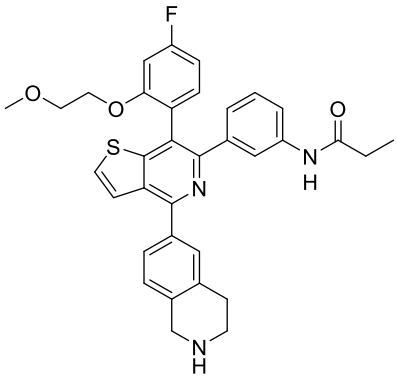
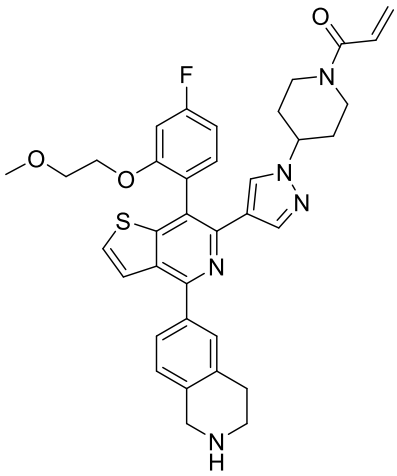
		2H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,12 (s, 2H).
13		LCMS m/z [M+1]: 571,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80-7,86 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47(d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 4,51 (s, 2 H), 3,97-4,09 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 0,86 (s, 9H).
14		LCMS m/z [M+1]: 610 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,75-6,80 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,00-4,05 (m, 1H), 3,79-3,84 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41-3,52 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,82-1,95 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
15		LCMS m/z [M+1]: 608 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,32 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,01-4,07 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,46-3,50 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H).

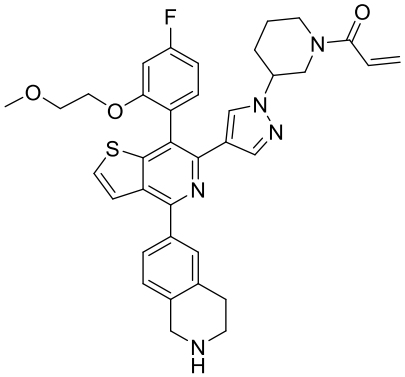
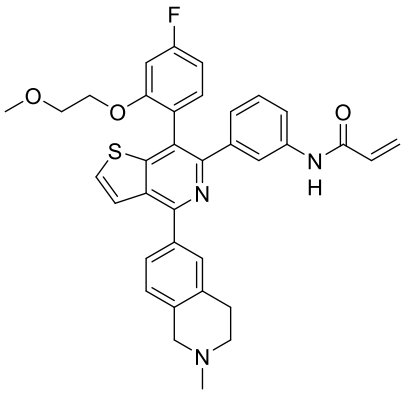
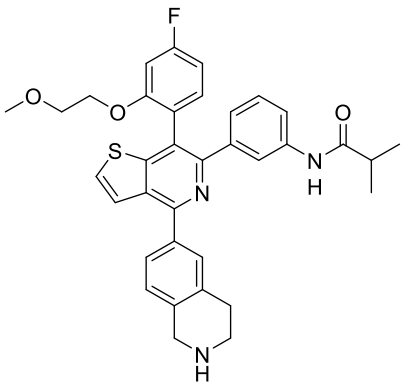
16		LCMS m/z [M+1]: 540 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74-7,78 (m, 3H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,00-4,04 (m, 3H), 3,88-3,89 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 4H), 3,18-3,42 (m, 2H), 3,13 (s, 3H).
17		LCMS m/z [M+1]: 596 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86-7,87 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45-3,48 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,23 (d, J = 4,0 Hz, 6H).
18		LCMS m/z [M+1]: 624 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 2H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 4H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,76 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,32 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,19 (s, 9H).

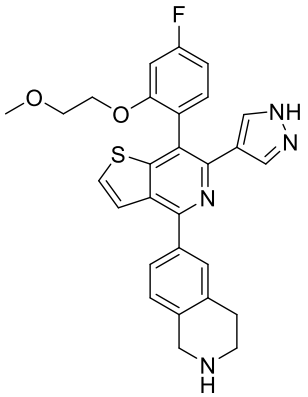
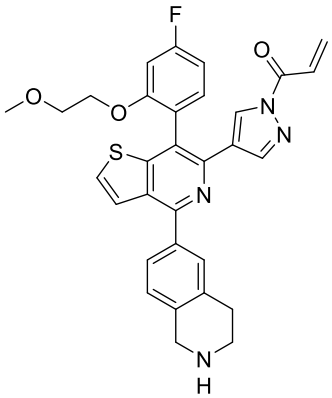
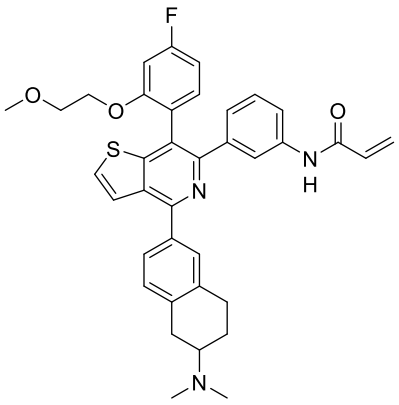
19		LCMS m/z [M+1]: 638 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,85 (m, 3H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,34 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,01-4,04 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,00 (s, 9H).
20		LCMS m/z [M+1]: 593,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,98-8,01 (m, 2H), 7,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98-7,08 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,73-3,95 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,17-3,29 (m, 3H), 3,05-3,16 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
21		LCMS m/z [M+1]: 614,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,99-4,09 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,28-3,31 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,31-2,38 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

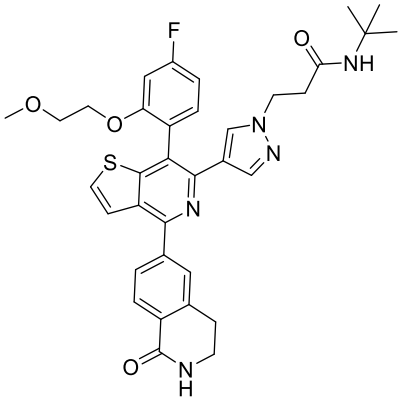
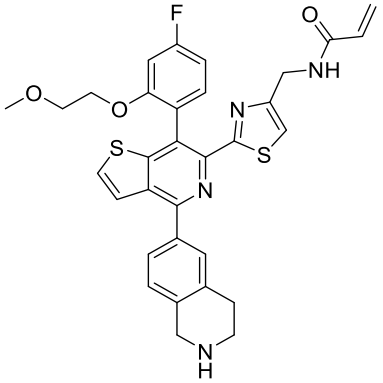
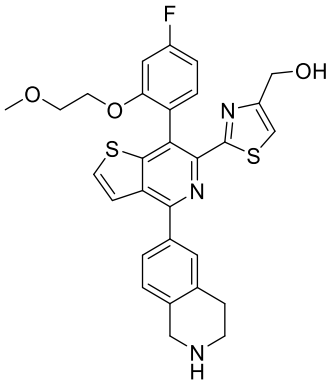
22		LCMS m/z [M+1]: 598,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,88 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,07 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,12-6,22 (m, 2H), 5,67(dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,98-4,10 (m, 2H), 3,64-3,64 (m, 4H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,07 (s, 3H).
23		LCMS m/z [M+1]: 620,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99-8,01 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 6,97-7,04 (m, 2H), 6,38-6,52 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,88-3,95 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz 2H), 3,20-3,30 (m, 4H), 2,96 (s, 3H).
24		LCMS m/z [M+1]: 614,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,89 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66-7,70 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,29-3,33 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

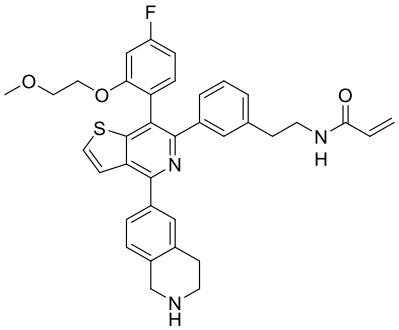
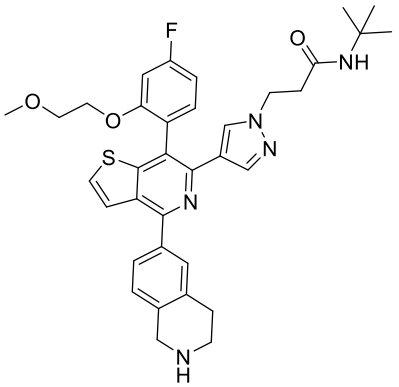
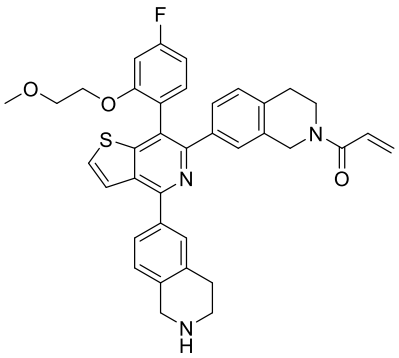
25		LCMS m/z [M+1]: 612,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,88 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63-7,67 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,00-4,11 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,43-3,46 (m, 4H), 3,29-3,33 (m, 2H), 3,07 (s, 3H),. 1,99-2,06 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H).
26		LCMS m/z [M+1]: 570,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,05-5,09 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,02-4,05 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,45-3,48 (m, 2H), 3,28 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
27		LCMS m/z [M+1]: 636,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81-7,89 (m, 3H), 7,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 11,1, 1,9 Hz, 1H)), 6,75 (td, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,31 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,99-4,06 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,58-2,69 (m, 1H), 1,59-1,91 (m, 8H).

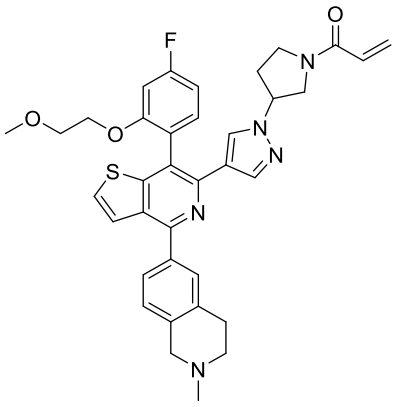
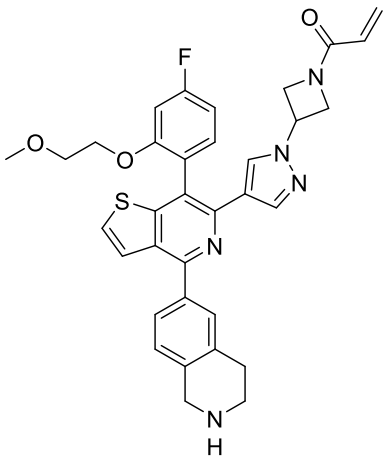
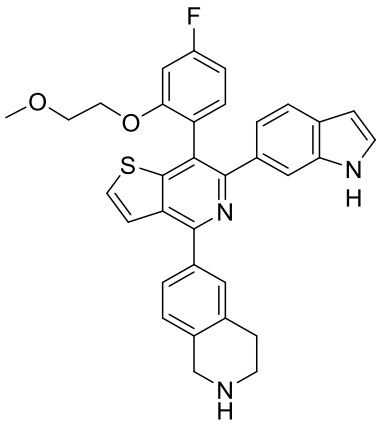
28		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,88 (m, 2H), 7,80 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 6,92 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,50-6,65 (m, 1H), 6,26-6,34 (m, 1H), 5,77 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,02-4,09 (m, 2H), 3,90-3,99 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 2H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,39-3,44 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,32-2,53 (m, 2H).
29		LCMS m/z [M+1]: 582,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,83-7,90 (m, 3H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,99-4,08 (m, 1H), 3,79-3,92 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,26-3,29 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,37 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
30		LCMS m/z [M+1]: 638,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,85 (m, 2H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,76-6,83 (m, 1H), 6,21 (dd, J = 16,4, 1,6 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,38-4,46 (m, 1H), 4,19-4,22 (m, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,93-3,98 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H),

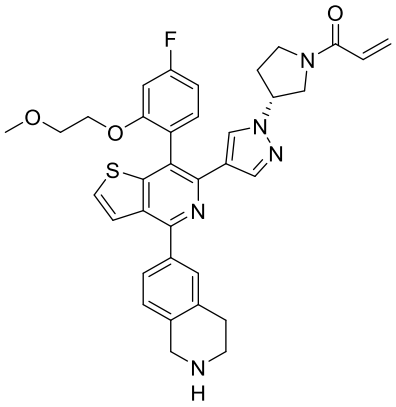
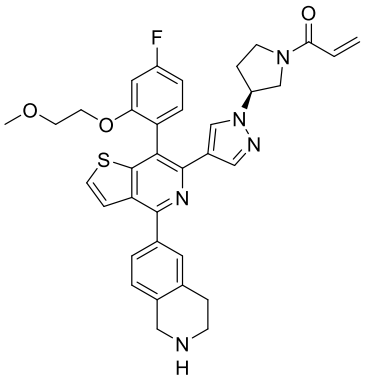
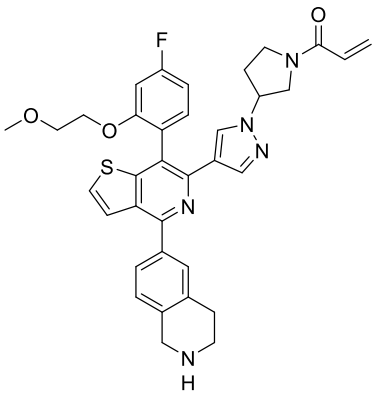
		3,41 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,27-3,31 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,02-2,13 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H).
31		LCMS m/z [M+1]: 638,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61-8,02 (m, 5H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,08 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64-6,83 (m, 1H), 6,12-6,23 (m, 1H), 5,69-5,78 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,22-4,38 (m, 1H), 3,83-4,20 (m, 4H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 3,32-3,50 (m, 3H), 3,09-3,28 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,02-2,25 (m, 2H), 1,76-1,97 (m, 1H), 1,54-1,70 (m, 1H).
32		LCMS m/z [M+1]: 594,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,86-7,90 (m, 3H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 6,77 (dt, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,32-6,45 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 4,50-4,69 (m, 2H), 4,0-4,05 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,45-3,61 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).
33		LCMS m/z [M+1]: 596,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,77 (dt, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,00-4,06 (m, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,3 Hz,

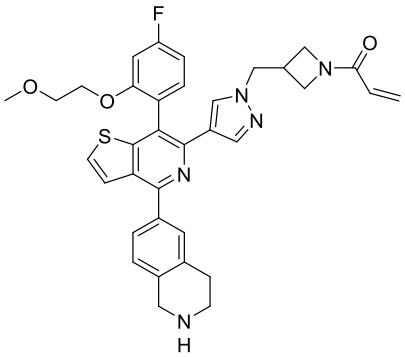
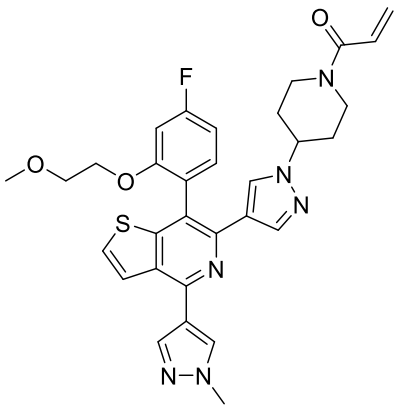
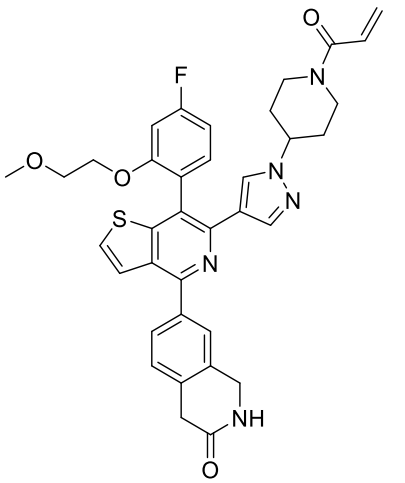
		2H), 3,43-3,52 (m, 3H), 3,28 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).
34		LCMS m/z [M+1]: 501,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,89 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,98-4,10 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,28-3,31 (m, 2H), 3,08 (s, 3H).
35		LCMS m/z [M+1]: 555,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,74 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,45-7,65 (m, 3H), 7,36-7,39 (m, 1H),7,08 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,65-6,69 (m, 1H), 6,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,02-4,04 (m, 2H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,38-3,40 (m, 3H), 3,01 (s, 3H).
36		LCMS m/z [M+1]: 622,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,82 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 6,77 (dt, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,35-6,48 (m, 2H), 5,78 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 1H).

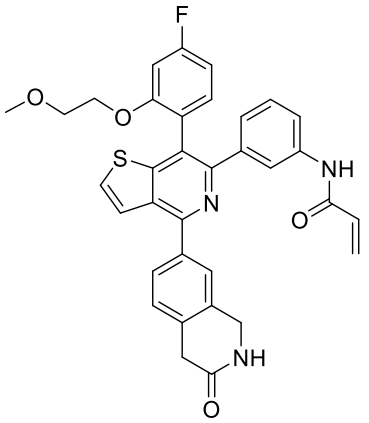
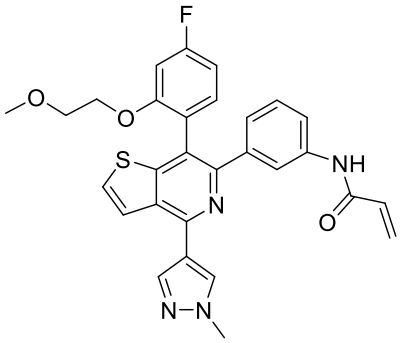
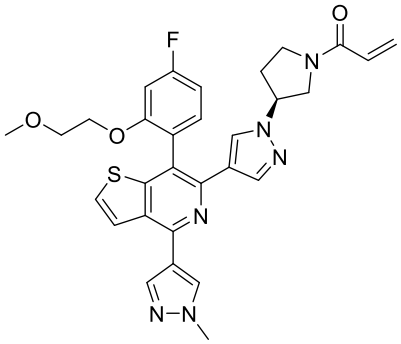
37		LCMS m/z [M+1]: 642,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 4,33 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,01-4,12 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,25 (s, 9H).
38		LCMS m/z [M+1]: 601,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,92 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 6,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,81-6,97 (m, 2H), 6,22-6,26 (m, 2H), 5,70 (dd, J = 6,9, 5,1 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,99-4,07 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H).
39		LCMS m/z [M+1]: 548,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 6,86 (dt, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,50-4,52 (m, 4H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,01 (s, 3H).

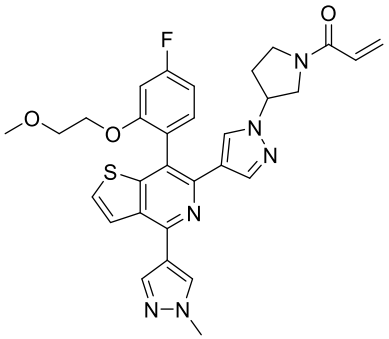
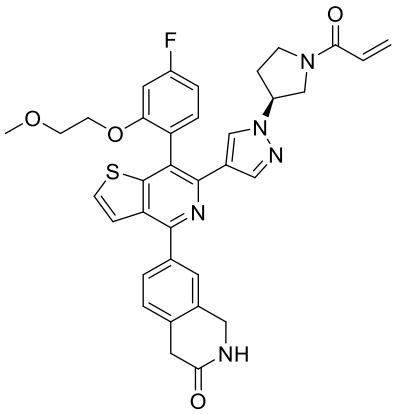
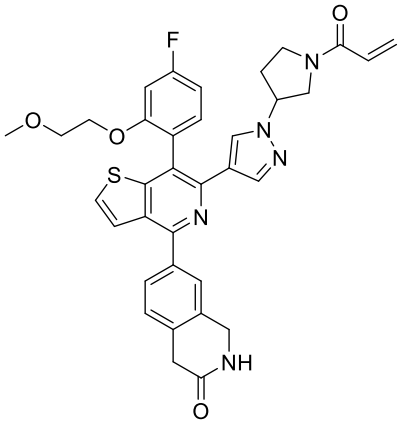
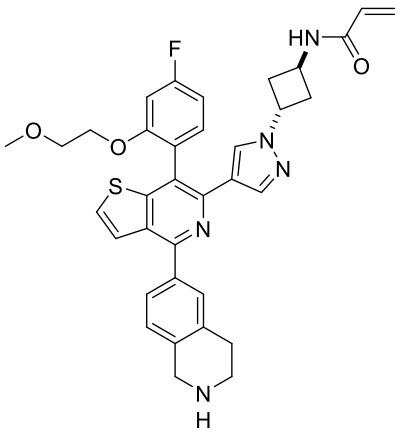
40		LCMS m/z [M+1]: 608,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,18-6,19 (m, 2H), 5,63 (dd, J = 7,0, 5,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,02-4,07 (m, 1H), 3,86-3,91 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,34-3,40 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,77 (t, J = 7,5 Hz, 2H).
41		LCMS m/z [M+1]: 628,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,86 (m, 3H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,28-3,31 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,61 (s, 2H), 1,25 (s, 9H).
42		LCMS m/z [M+1]: 620,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,84 (m, 3H), 7,66-7,67 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,75-6,92 (m, 3H), 6,20-6,26 (m, 1H), 5,78 (d, J =10,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,01-4,04 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 3H), 3,60 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,87-2,92 (m, 2H).

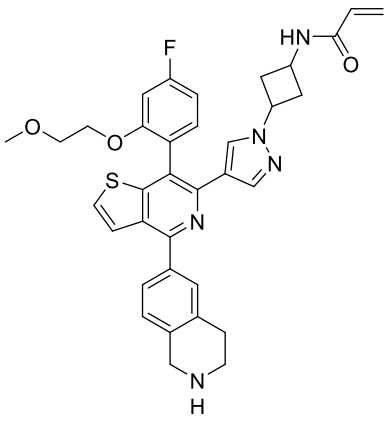
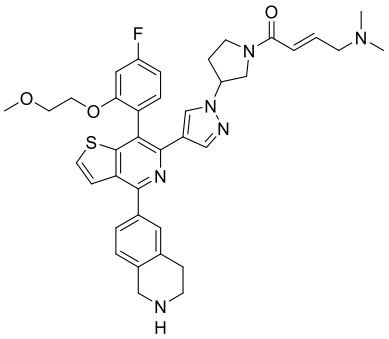
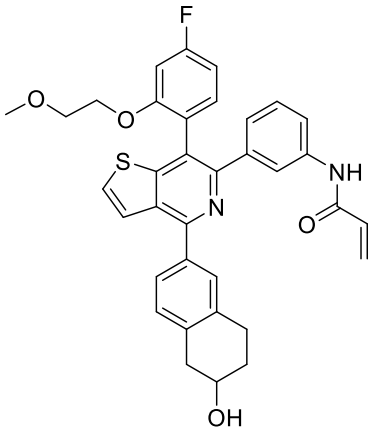
43		LCMS m/z [M+1]: 638,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81-7,91 (m, 2H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,63 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,51 (t, J = 4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 6,89-6,93 (m, 1H), 6,51-6,64 (m, 1H), 6,27-6,32 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 4,97-5,02 (m, 2H), 4,49-4,69 (m, 2H),4,03-4,07 (m, 1H), 3,94-3,96 (m, 2H), 3,48-3,88 (m, 6H), 3,40-3,41 (m, 2H), 3,13(s, 3H), 3,04(s, 3H), 2,29-2,50 (m, 2H).
44		LCMS m/z [M+1]: 610,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,25-6,40 (m, 2H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 5,20-5,27 (m, 1H), 4,74 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47-4,57 (m, 4H), 4,30 (dd, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 3,97-4,09 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,27-3,28 (m, 2H), 3,05 (s, 3H).
45		LCMS m/z [M+1]: 550,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 3H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 6,77 (dt, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,01-4,06 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,29-3,33 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).

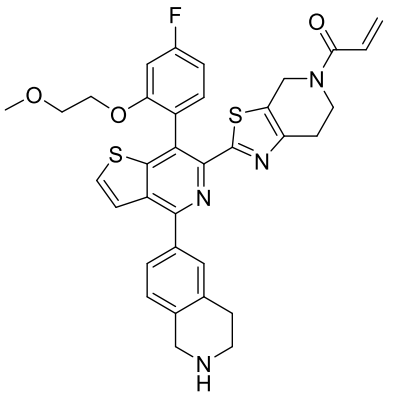
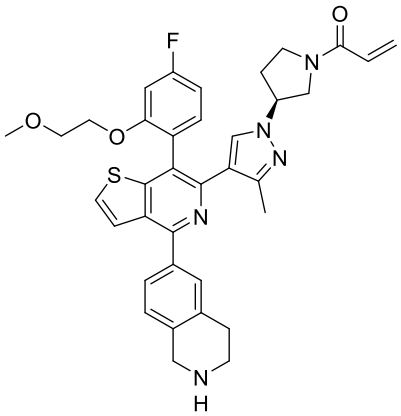
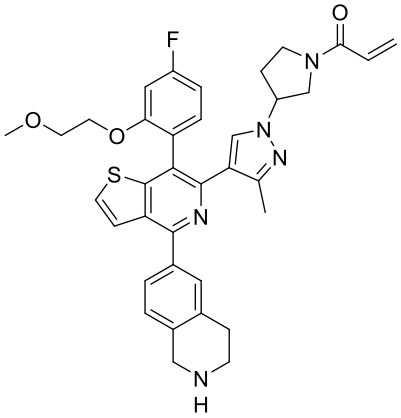
46		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82-7,84 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 6,49-6,63 (m, 1H), 6,25-6,32 (m, 1H), 5,73-5,80 (m, 1H), 4,96-5,02 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,02-4,07 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,63-3,79 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,38-3,41 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,23-2,50 (m, 2H).
47		LCMS m/z [M+1]: 624,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80-7,88 (m, 3H), 7,63-7,67 (m, 2H),7,47-7,54 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 6,87-6,95 (m, 1H), 6,49-6,66 (m, 1H), 6,25-6,34 (m, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 4,96-5,08 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,64-4,10 (m, 6H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,28-3,30 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 3H), 2,22-2,55 (m, 2H).
47a		

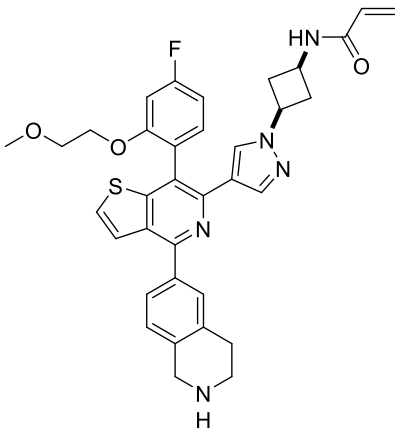
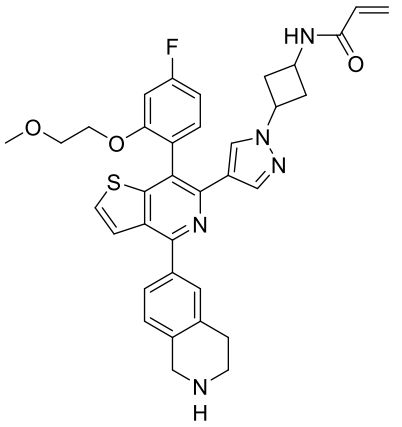
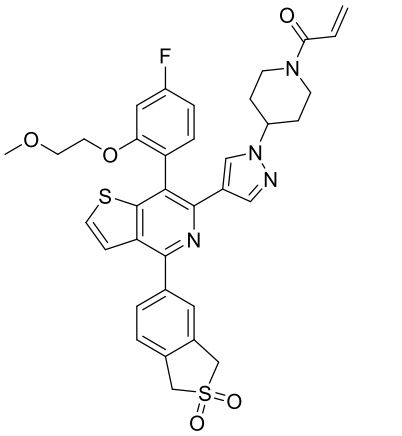
48		LCMS m/z [M+1]: 624,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80-7,89 (m, 3H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (dt, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,18-6,33 (m, 2H), 5,73 (dd, J = 9,7, 2,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,28-4,36 (m, 3H), 3,94-4,11 (m, 4H), 3,78 (dd, J = 10,7, 5,5 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,43 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 2H), 3,09-3,17 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,77 (s, 1H).
49		LCMS m/z [M+1]: 587,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81-7,83 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 6,81-6,88 (m, 1H), 6,12 (dd, J = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,39-4,43 (m, 1H), 4,12-4,16 (m, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91-3,96 (m, 1H), 3,18-3,29 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,81 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,98-2,01 (m, 2H), 1,69-1,83 (m, 2H).
50		LCMS m/z [M+1]: 652,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87-7,91 (m, 3H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51(s, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J =10,8, 2,0 Hz, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,77(d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,58-4,70 (m, 3H), 4,41-4,50(m ,1H), 4,18-4,30(m, 1H), 4,05-4,12(m, 1H), 3,98-4,04(m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,47 (t, J = 4,4 Hz,

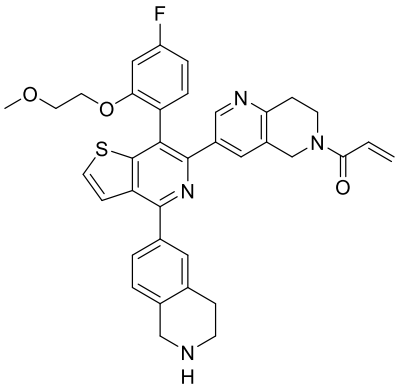
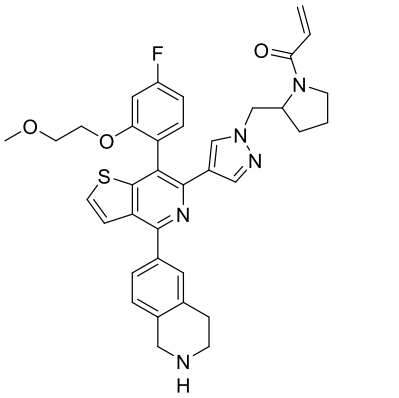
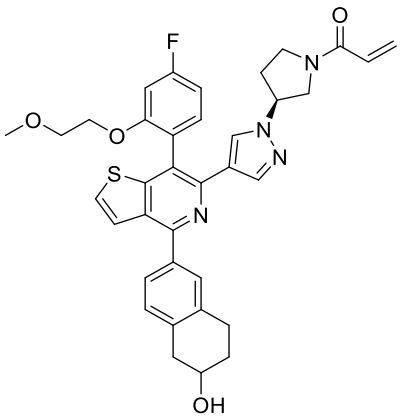
		2H), 3,14 (s, 3H), 2,88-3,00 (m , 1H), 2,12-2,20 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H).
51		LCMS m/z [M+1]: 594,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,20(d, J = 8 Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,77-6,82(m, 1H), 6,35-6,46 (m, 2H), 5,78-5,81 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,91-3,96 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,16 (s, 3H).
52		LCMS m/z [M+1]: 529,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4 Hz, 2H),8,06 (d, J = 8 Hz, 1H),7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,36-6,47 (m, 2H), 5,79-5,82 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,03-4,05 (m, 1H), 3,91-3,96 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).
53		LCMS m/z [M+1]: 573,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,55 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,73-7,81 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 1H), 6,86-6,95 (m, 1H), 6,49-6,67 (m, 1H), 6,24-6,36 (m, 1H), 5,73-5,83 (m, 1H), 4,98-5,09 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,92-4,07 (m, 3H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,61-3,84 (m, 2H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,09 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,24-2,57 (m, 2H).

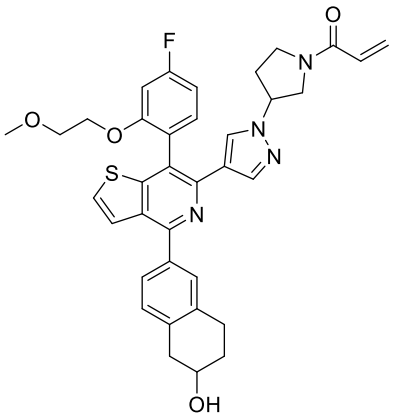
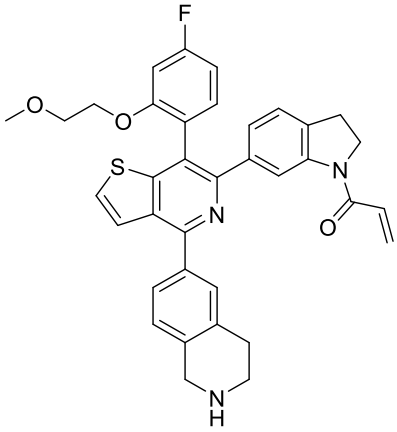
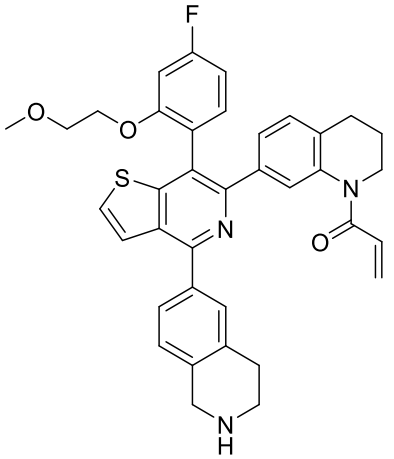
53a		
54		LCMS m/z [M+1]: 638,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,97 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 2H), 7,71-7,78 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,01-7,11 (m, 1H), 6,88-6,96 (m, 1H), 6,48-6,66 (m, 1H), 6,25-6,35 (m, 1H), 5,73-5,82 (m, 1H), 4,97-5,09 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,92-4,12 (m, 3H), 3,76-3,91 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,55-3,70 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,10 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,24-2,57 (m, 2H).
54a		
55		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,34 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,18-6,32 (m, 2H), 5,66-5,70 (m, 1H), 4,85-4,92 (m, 2H), 4,52 (s, 3H), 3,95-4,10 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,8

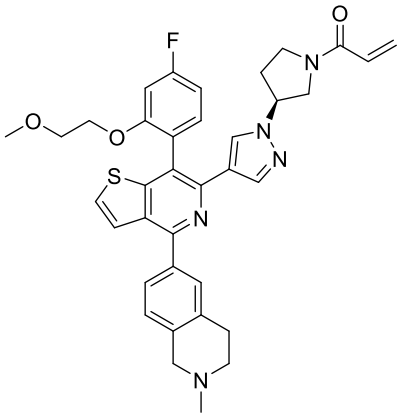
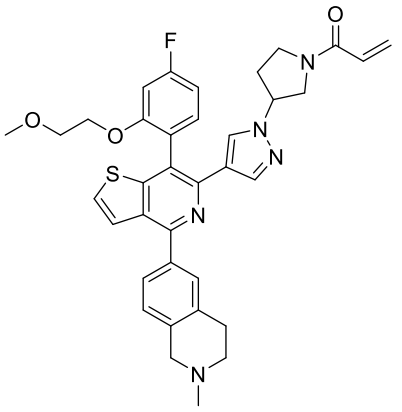
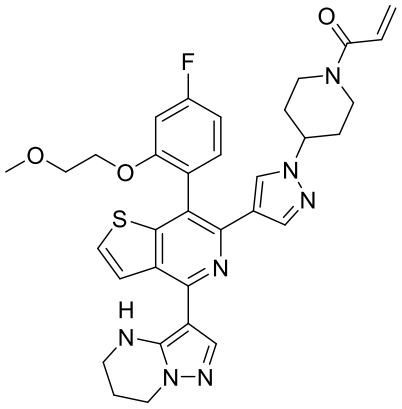
		Hz, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,48-2,60 (m, 2H).
55a		
56		LCMS m/z [M+1]: 681,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,85 (m, 2H), 7,73-7,74 (m, 1H), 7,63-7,64 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,72-6,77 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,82-4,07 (m, 7H), 3,50-3,66 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,90-2,92 (m, 5H), 2,29-2,51 (m, 2H)
57		LCMS m/z [M+1]: 595,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (t, J = 4 Hz, 2H), 7,84(d, J = 4 Hz, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,33(t, J = 8 Hz, 2H), 7,21(d, J = 8 Hz, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 6,80(t, J = 8 Hz, 1H), 6,39-6,41 (m, 2H), 5,78-5,81 (m, 1H), 4,19-4,21 (m, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,94-3,97 (m, 1H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,17(s, 3H), 2,85-3,02 (m, 2H), 2,03-2,24 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H).

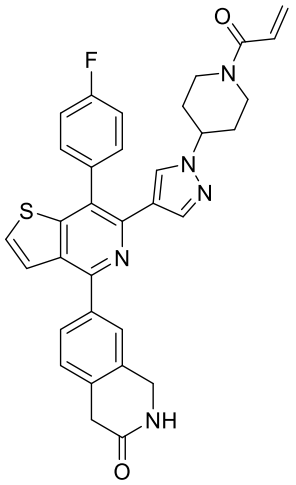
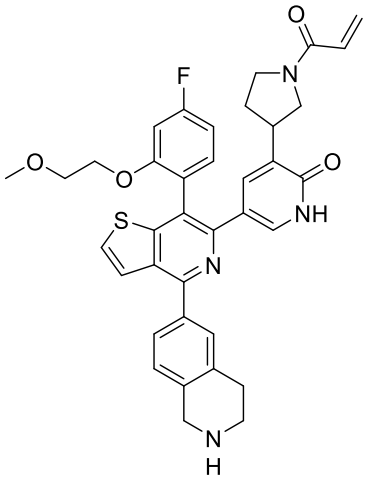
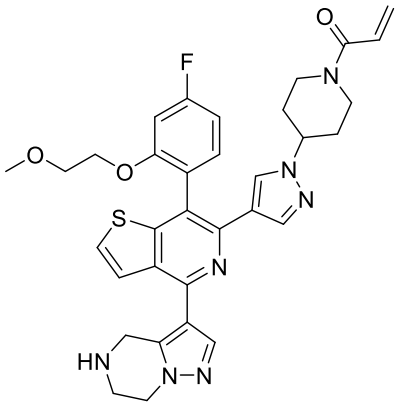
58		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,92 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,73-6,88 (m, 2H), 6,20-6,28 (m, 1H), 5,75-5,82 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 3H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 2H).
59		LCMS m/z [M+1]: 638,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50-7,67 (m, 2H), 7,26-7,36 (m, 1H), 6,93-7,50 (m, 1H), 6,78-6,88 (m, 1H), 6,48-6,64 (m, 1H), 6,24-6,36 (m, 1H), 5,71-5,84 (m, 1H), 4,91-5,07 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,63-4,14 (m, 6H), 3,41-3,52 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,41-3,52 (m, 2H), 3,25-3,30 (m,2H), 3,15 (s, 3H), 2,26-2,52 (m, 2H), 2,20 (d, J = 9,2 Hz, 3H).
59a		

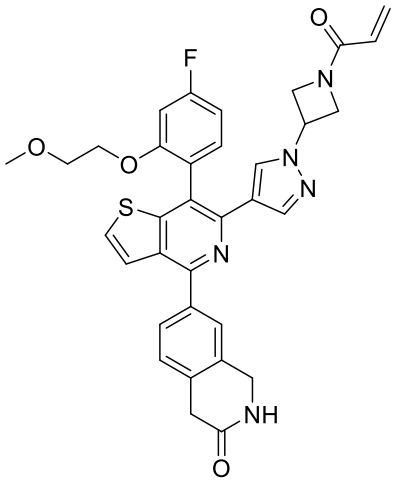
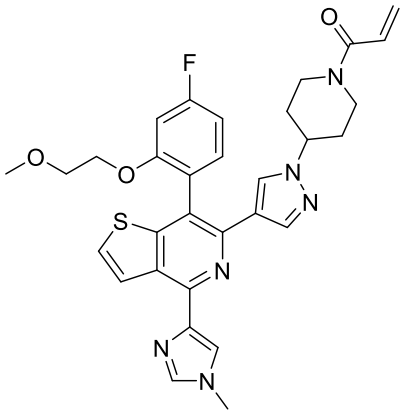
60		LCMS m/z [M+1]: 624,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,21–6,23 (m, 2H), 5,67 (dd, J = 6,8, 5,6 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 16,4, 8,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,25–4,17 (m, 1H), 4,09–4,04 (m, 1H), 4,01–3,96 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,89–2,82 (m, 2H), 2,41-2,52 (m, 2H).
60a		
61		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95-8,00 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,36-6,82 (m, 1H), 6,18-6,23 (m, 1H), 5,74-5,77 (m, 1H), 4,60-4,61 (m, 5H), 4,44-4,45 (m, 1H) ,4,19-4,22 (m, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H), 3,43-3,44 (m, 2H), 3,28-3,29 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,89-2,95 (m, 1H), 2,09-2,10 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H).

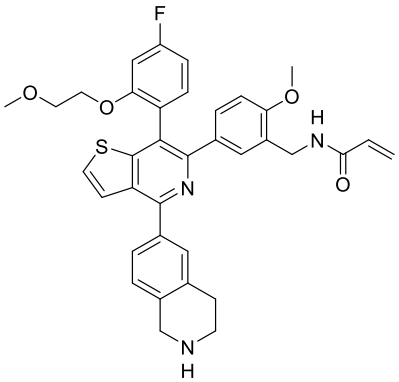
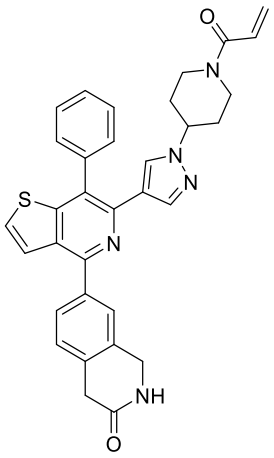
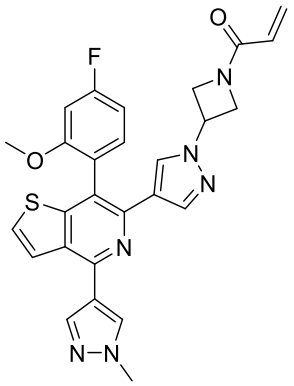
62		LCMS m/z [M+1]: 621,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 3H), 7,71(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42(dd, J = 8,0, 6,6 Hz, 1H), 6,70-6,96 (m, 3H), 6,20-6,32 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,75-4,50 (m, 4H), 3,60 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 2H).
63		LCMS m/z [M+1]: 638,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80-7,85 (m, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,23-7,48 (m, 4H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,17-6,62 (m, 2H), 5,59-5,79 (m, 1H), 4,30-4,60 (m, 5H), 3,99-4,15 (m, 3H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,35-3,52 (m, 4H), 2,96-3,05 (m, 3H), 1,70-2,05 (m, 3H), 1,33-1,45 (m, 1H).
64		LCMS m/z [M+1]: 639,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02-8,09 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64-7,75 (m, 2H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,33-7,50 (m, 2H), 7,00-7,11 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 1H), 6,48-6,65 (m, 1H), 6,24-6,35 (m, 1H), 5,72 - 5,82 (m, 1H), 5,05 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 3,51-4,13 (m, 6H), 3,36-3,49 (m, 2H), 3,07-3,26 (m, 5H), 2,80-3,03 (m, 2H), 2,22-2,54 (m, 2H), 2,06- 2,17 (m, 1H), 1,81-1,98 (m, 1H).

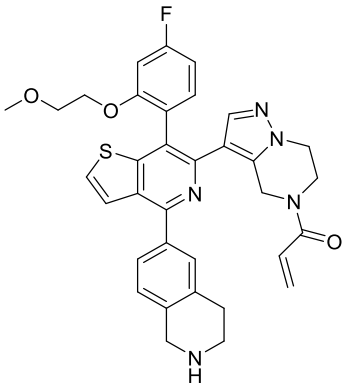
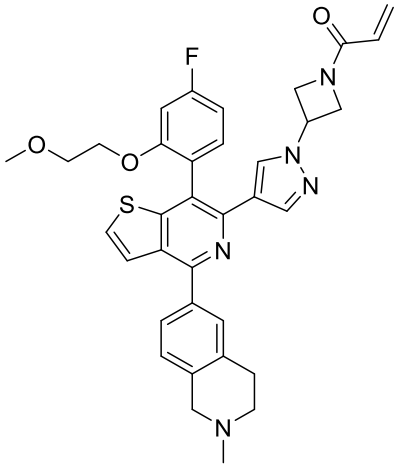
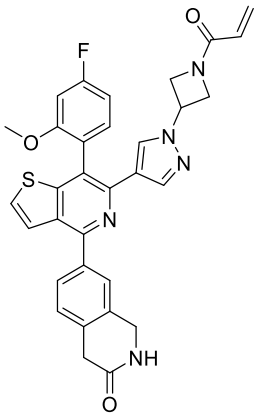
64a		
65		LCMS m/z [M+1]: 606 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 3H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 2H), 6,84-6,95 (m, 1H), 6,73-6,75 (m, 2H), 6,35-6,39 (m, 1H), 5,82-5,85 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,22-4,24 (m, 2H), 4,01-4,03 (m, 1H), 3,89-3,90 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,27-3,28 (m, 2H), 3,19-3,23 (m, 2H), 3,11 (s, 3H).
66		LCMS m/z [M+1]: 620 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 2H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,30-6,49 (m, 2H), 5,66-5,77 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,01-4,09 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H).

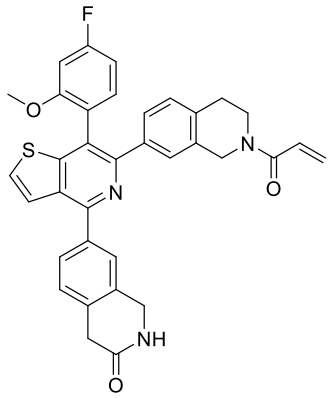
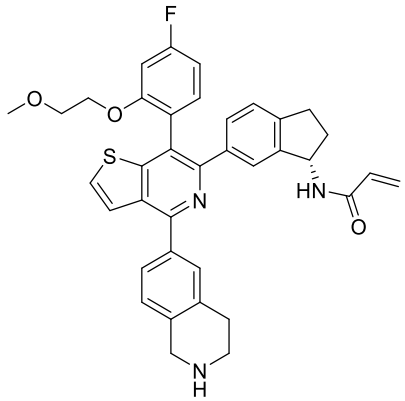
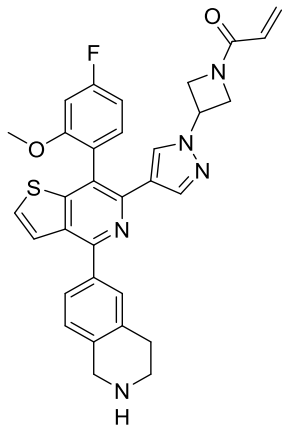
67		LCMS m/z [M+1]: 638,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,57 (m, 4H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 6,87-6,96 (m, 1H), 6,49-6,66 (m, 1H), 6,25-6,35 (m, 1H), 5,73-5,82 (m, 1H), 4,95-5,06 (m, 1H), 4,63-4,76 (m, 1H), 4,40-4,57 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 3H), 3,66-3,88 (m, 4H), 3,34-3,45 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,02-3,05 (m, 3H), 2,32-2,53 (m, 2H).
67a		
68		LCMS m/z [M+1]: 628,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,76-6,84 (m, 1H), 6,21 (dd, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,20 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,90-4,08 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 4H), 3,25-3,38 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,91 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H).

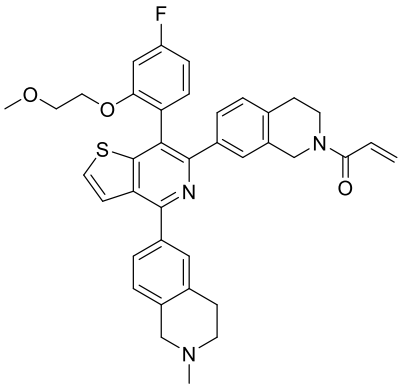
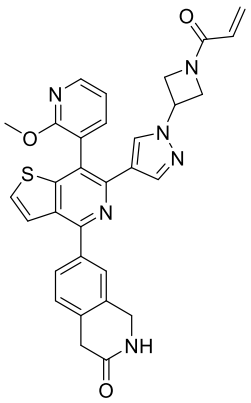
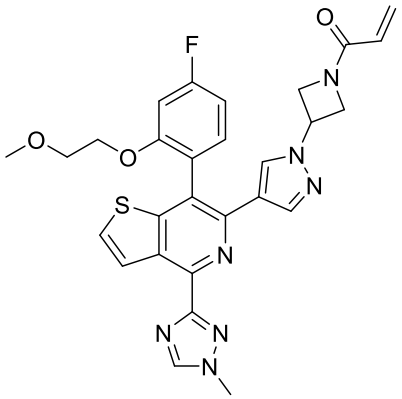
69		LCMS m/z [M+1]: 578,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,20 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,61 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,20 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H).
70		LCMS m/z [M+1]: 651,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 1H), 6,52-6,63 (m, 1H), 6,23-6,30 (m, 1H), 5,71-5,76 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,83-4,05 (m, 3H), 3,64-3,67 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 3,44-3,53 (m, 4H), 3,28 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 2,8 Hz, 3H), 2,12-2,28 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 1H).
71		LCMS m/z [M+1]: 628,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 16,8, 10,7 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,56-4,68 (m, 3H), 4,34-4,44 (m, 1H), 4,17-4,25 (m, 1H), 4,01-4,08 (m,

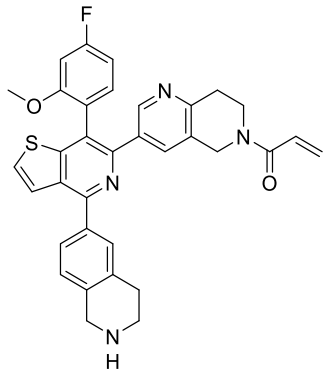
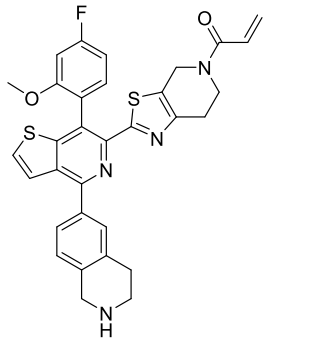
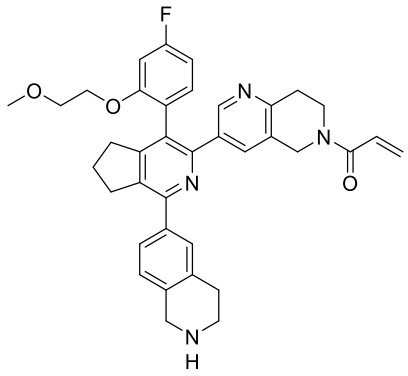
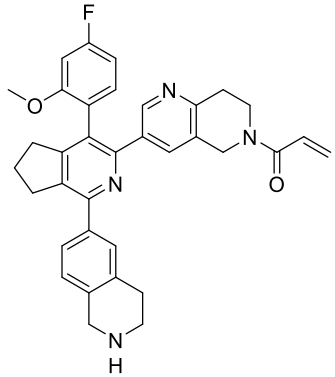
		1H), 3,89-3,99 (m, 3H), 3,38 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,90 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 2H).
72		LCMS m/z [M+1]: 624,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94-8,00 (m, 2H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,1, 6,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,23-6,40 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,9, 2,1 Hz, 1H), 5,23-5,32 (m, 1H), 4,75 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,45-4,53 (m, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H).
73		LCMS m/z [M+1]: 587,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,91-6,99 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 16,8, 10,7 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,36-4,47 (m, 1H), 4,22 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,36 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,85-2,97 (m, 1H), 2,06-2,22 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 2H).

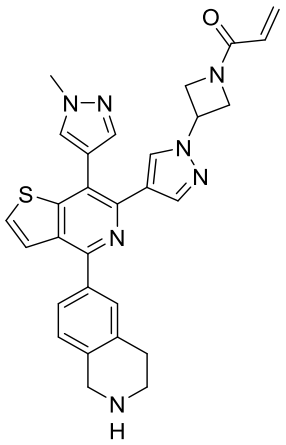
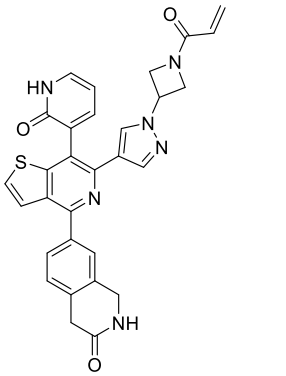
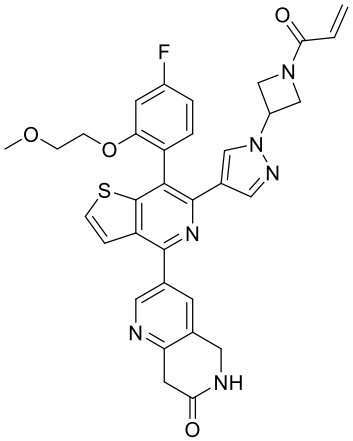
74		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81-7,83 (m, 2H), 7,75(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 1H),7,23 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,70-6,74 (m, 1H), 6,23-6,30 (m, 2H), 5,67(dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,98-4,05 (m, 1H), 3,84-3,85 (m, 4H), 3,6 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,26-3,28 (m, 2H) 3,09 (s, 3H).
75		LCMS m/z [M+1]: 560,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,90 (m, 3H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 3H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,55-4,67 (m, 3H), 4,35-4,46 (m, 1H), 4,13-4,24 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,23-3,28 (m, 1H), 2,90 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,02-2,15 (m, 2H), 1,75-1,91 (m, 2H).
76		LCMS m/z [M+1]: 515,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97-8,05 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,87-6,94 (m, 1H), 6,24-6,41 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,9, 2,3 Hz, 1H), 5,23-5,35 (m, 1H), 4,75 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,45-4,61 (m, 2H), 4,27-4,33 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

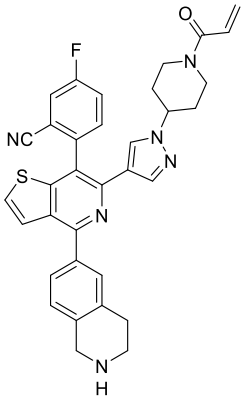
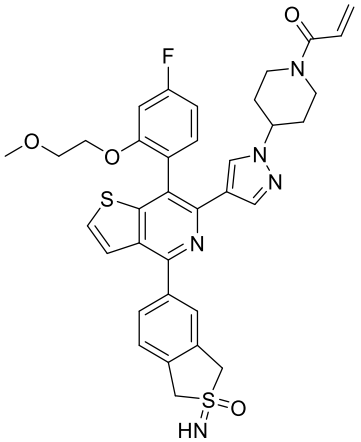
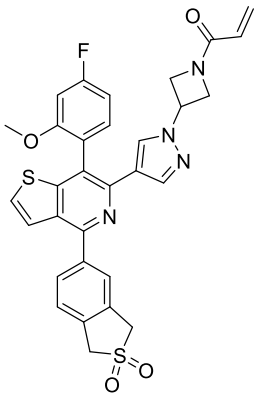
77		LCMS m/z [M+1]: 610,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66-7,82 (m, 4H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,04-4,30 (m, 8H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 2H), 3,03 (s, 3H).
78		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,90 (m, 2H), 7,75-7,79 (m, 2H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,24-6,40 (m, 2H), 5,76 (dd, J = 9,9, 2,3 Hz, 1H), 5,19-5,28 (m, 1H), 4,73 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,44-4,58 (m, 3H), 4,30 (dd, J = 10,9, 5,0 Hz, 1H), 3,96-4,10 (m, 2H), 3,74-3,90 (m, 1H), 3,46-3,61 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).
79		LCMS m/z [M+1]: 580,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,96 (m, 4H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 11,0, 1,9 Hz, 1H), 6,87-6,95 (m, 1H), 6,23-6,39 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,9, 2,2 Hz, 1H), 5,22 – 5,32 (m, 1H), 4,74 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,45-4,59 (m, 2H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

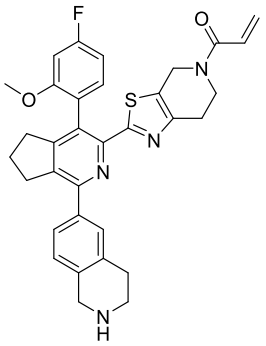
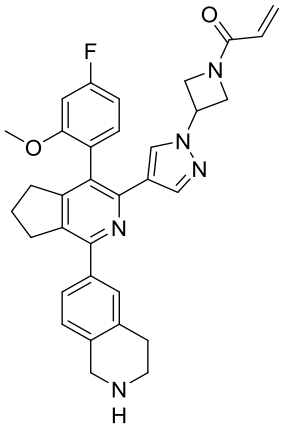
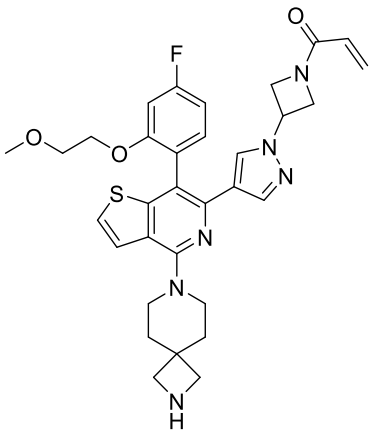
80		LCMS m/z [M+1]: 590,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08-8,12 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75-6,93 (m, 3H), 6,18-6,27 (m, 1H), 5,79 (d, J = 10,6 Hz,1H), 4,74 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,82-3,86 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,60-3,66 (m, 3H), 2,85-2,96 (m, 2H).
81		LCMS m/z [M+1]: 620 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 1H), 6,70-6,74 (m, 1H), 6,23-6,27 (m, 2H), 5,70-5,75 (m, 1H), 5,38-5,45 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,01-4,10 (m, 1H), 3,82-3,98 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,45-3,48 (m, 2H), 3,12 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 3,02-3,09 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 1H), 2,42-2,57 (m, 1H), 1,86-2,0 (m, 1H).
82		LCMS m/z [M+1]: 566,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,87-6,6,94 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,9, 2,3 Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 1H), 4,73 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,43 – 4,57 (m, 4H), 4,27-4,31 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,25-3,37(m, 2H).

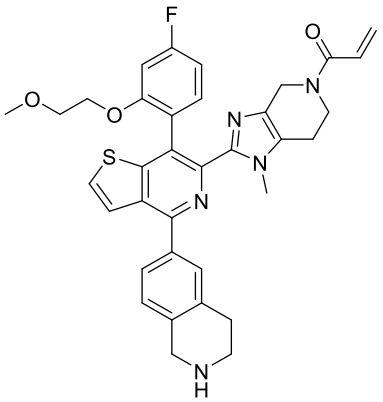
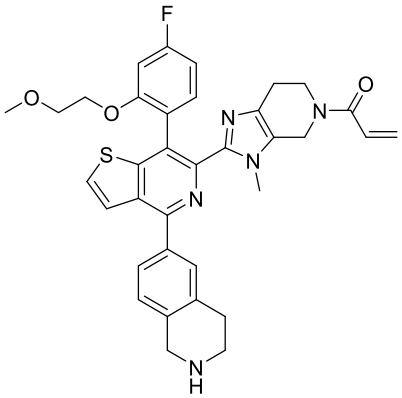
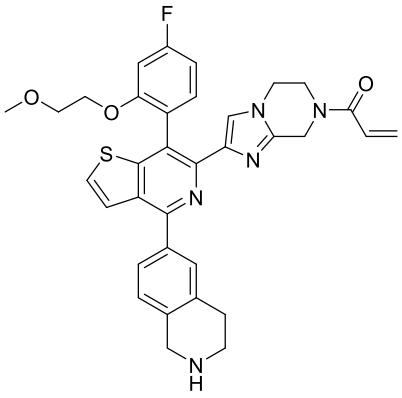
83		LCMS m/z [M+1]: 634,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,98 (m, 3H), 7,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,75-6,87 (m, 2H), 6,19-6,23 (m, 1H), 5,78 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,70-4,72 (m, 4H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,77-3,93 (m, 3H), 3,39-3,47 (m, 4H), 3,24-3,35(m, 2H), 3,11-3,18 (m, 6H), 2,85-2,94 (m, 2H).
84		LCMS m/z [M+1]: 563,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37-8,39 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,87-7,88 (m, 4H), 7,80-7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,73-7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 6,25-6,39 (m, 2H), 5,75-5,78 (m, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 4,71-4,75 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,57-4,58 (m, 2H), 4,46-4,51 (m, 2H), 4,29-4,32 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,73 (s, 1H).
85		LCMS m/z [M+1]: 560,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,06 (dd, J=2,3, 11,0 Hz, 1H), 6,93 (dt, J=2,3, 8,3 Hz, 1H), 6,28-6,40 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 2,4 Hz, 10,0 Hz, 1H), 5,20-5,30 (m, 1H), 4,70-4,75 (m, 1H), 4,45-4,60 (m, 2H), 4,28-4,35 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,90-4,10 (m, 2H), 3,38 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H).

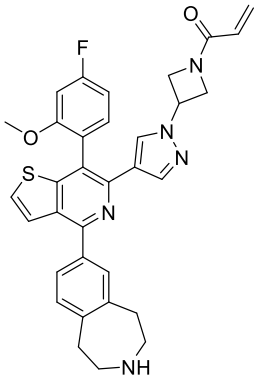
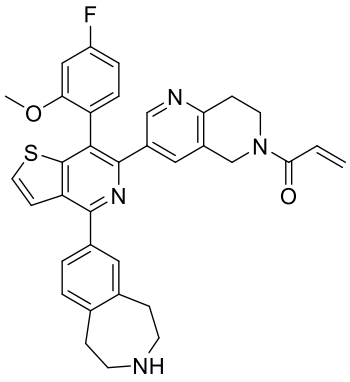
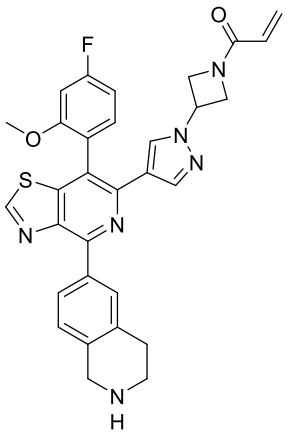
86		LCMS m/z [M+1]: 577,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,80-7,91 (m, 4H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J1 = 6,8 Hz, J2 = 8,4 Hz, 1H), 6,81-6,93 (m, 3H), 6,24-6,30 (m, 1H), 5,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,60-3,62 (m, 6H), 3,32-3,33 (m, 3H), 2,95-3,10 (m, 2H).
87		LCMS m/z [M+1]: 583 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,91 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 6,84-6,95 (m, 3H), 6,24-6,28 (m, 1H), 5,79-5,83 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,93 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,58-3,66 (m, 6H), 2,70-2,78 (m, 2H).
88		LCMS m/z [M+1]: 605,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,94-8,01 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H) 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 6,70-6,89 (m, 3H), 6,20-6,31 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,05-4,11 (m, 1H), 3,88-4,00 (m, 3H), 3,55-3,59 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,20-3,27 (m, 4H), 2,95-3,14 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 2H).
89		LCMS m/z [M+1]: 561,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,95-8,01 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H) 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 6,70-6,89 (m, 3H), 6,20-6,31 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,4 Hz,

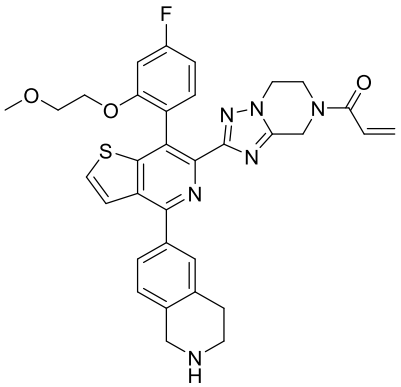
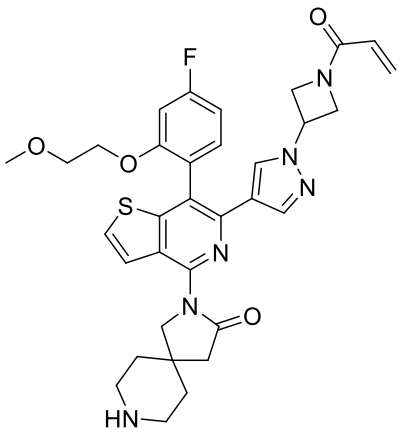
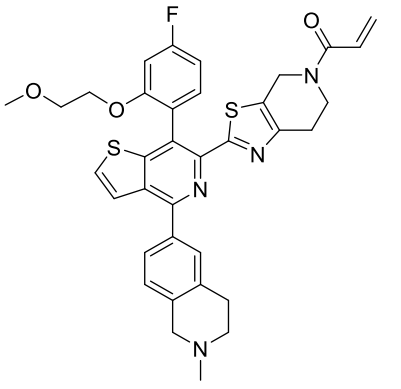
		2H), 3,18-3,27 (m, 4H), 3,00-3,12 (m, 2H), 2,73-2,92 (m, 2H), 2,12-2,16 (m, 2H).
90		LCMS m/z [M+1]: 522,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 2H), 7,83-7,87 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37-6,44 (m, 1H), 6,29-6,33 (m, 1H), 5,80 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 5,29-5,36 (m, 1H), 4,79 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,63-4,67 (m, 1H), 4,53-4,57 (m, 3H), 4,37-4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30-3,33 (m, 2H).
91		LCMS m/z [M+1]: 549,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06-8,07 (d, J = 3,6Hz, 1H), 7,82-7,86 (m, 4H), 7,67-7,72 (m, 3H), 7,49-7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59-6,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,25-6,40 (m, 2H), 5,76-5,79 (m, 1H), 5,28-5,33 (m, 1H), 4,74-4,76 (m, 1H), 4,63 (s, 3H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 3,72 (s, 2H).
92		LCMS m/z [M+1]: 653,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,39–6,29 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,73 (d, J = 12,8 Hz, 3H), 4,58–4,48 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H).

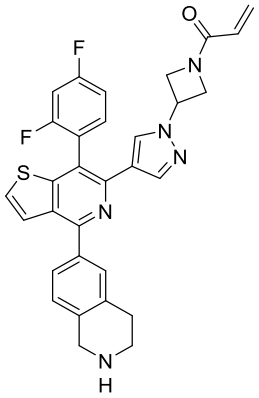
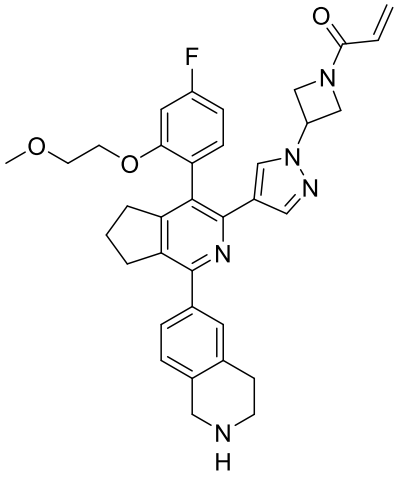
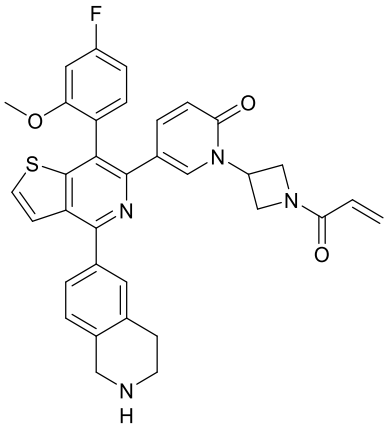
93		LCMS m/z [M+1]: 589 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82-7,89 (m, 3H), 7,68-7,78 (m, 5H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,20 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,73-5,76 (m, 1H), 4,55-4,70 (m, 1H), 4,35-4,40 (m, 3H), 4,15-4,25 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 2H).
94		LCMS m/z [M+1]: 672,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,94 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 16,8, 11,2 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 16,8, 2,2 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 4,56-4,65 (m, 6H), 4,37-4,43 (m, 1H), 4,19-4,22 (m, 1H) ,4,02-4,06 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 1H), 3,39 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,08-2,09 (m, 2H), 1,84-1,90 (m, 2H).
95		LCMS m/z [M+1]: 601,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97-8,01 (m, 2H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,25-6,39 (m, 2H), 5,77(d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,21-5,29 (m, 1H), 4,59-4,60 (m, 6H), 4,47-4,52 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 3,67 (s, 3H).

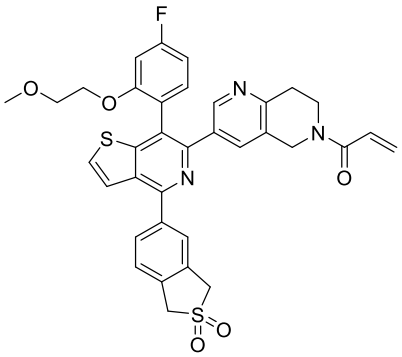
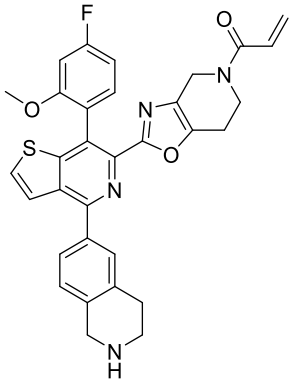
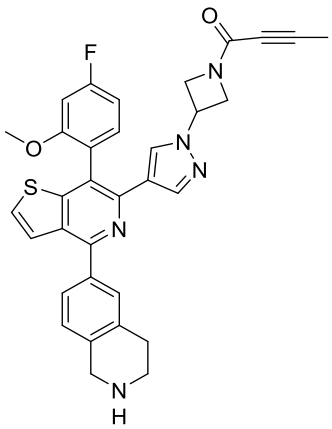
96		LCMS m/z [M+1]: 567,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,76-6,88 (m, 3H), 6,20-6,26 (m, 1H), 5,78-5,80 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,90-3,92 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,22-3,25 (m, 2H), 2,72-2,85 (m, 4H), 2,11-2,13 (m, 2H).
97		LCMS m/z [M+1]: 550,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75-7,80 (m, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,16 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 6,84 (dt, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,24-6,38 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,8, 2,4 Hz, 1H), 5,21-5,23 (m, 1H), 4,70-4,75 (m, 2H), 4,45-4,55 (m, 3H), 4,27 (dd, J = 11,0, 5,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17-3,28 (m, 4H), 2,83-2,91 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H).
98		LCMS m/z [M+1]: 603,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,61 (m, 4H), 7,21 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 6,24-6,40 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 5,16-5,24 (m, 1H), 4,72 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,44-4,57 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 10,7, 5,3 Hz, 1H), 3,94-4,07 (m, 5H), 3,62-3,67 (m, 3H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,09-2,18 (m, 4H).

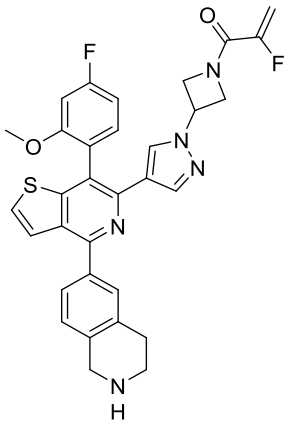
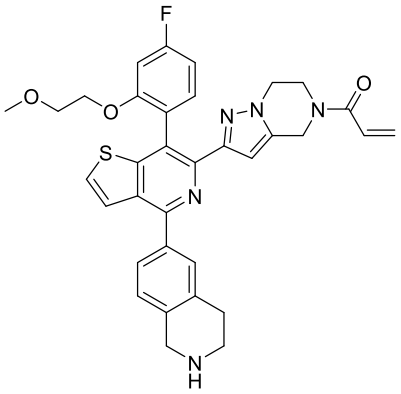
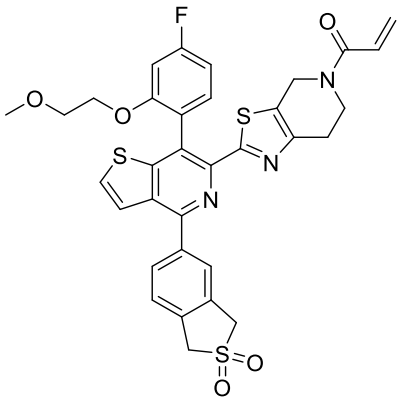
99		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83-7,88 (m, 3H), 7,54-7,55 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,7-6,98 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,00-4,09 (m, 4H), 3,54-3,64 (m, 5H), 3,47 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,75-2,90 (m, 2H).
100		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 3H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (dt, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,83-6,90 (m, 1H), 6,29 (dd, J = 16,7, 1,6 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 4,69-4,80 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,88-4,13 (m, 4H), 3,64-3,72 (m, 3H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,72-2,85 (m, 2H).
101		LCMS m/z [M+1]: 610,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,97 (m, 2H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 6,73-6,91 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,29-6,38 (m, 1H), 5,88 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,02-5,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,04-4,22 (m, 6H), 3,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,03 (s, 3H).

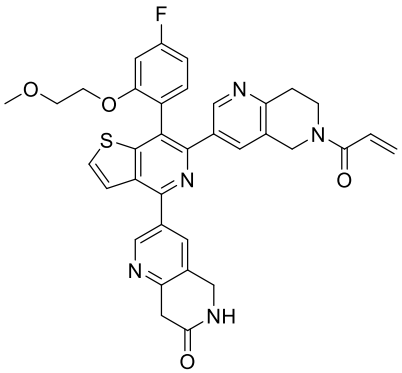
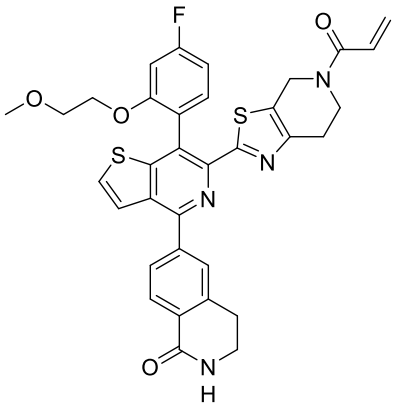
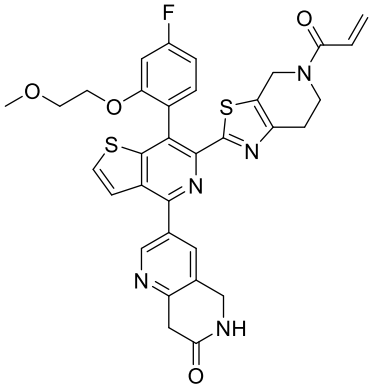
102		LCMS m/z [M+1]: 580,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,86 (m, 4H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 11,0, 2,1 Hz, 1H), 6,87-6,95 (m, 1H), 6,22-6,42 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 5,18-5,29 (m, 1H), 4,73 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,43-4,59 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,36-3,44 (m, 4H).
103		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81-7,86 (m, 3H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,27 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,35-3,44 (m, 4H), 3,11-3,13 (m, 2H).
104		LCMS m/z [M+1]: 567,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (s, 1H), 8,51-8,53 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 6,28-6,43 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 5,24-5,31 (m, 1H), 4,76 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,58-4,62 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 3H), 4,34-4,36 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,27-3,29 (m, 2H).

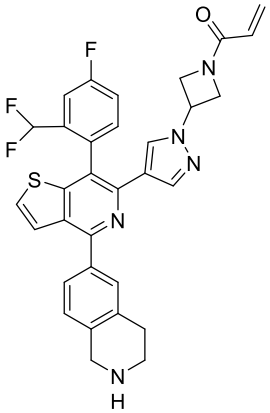
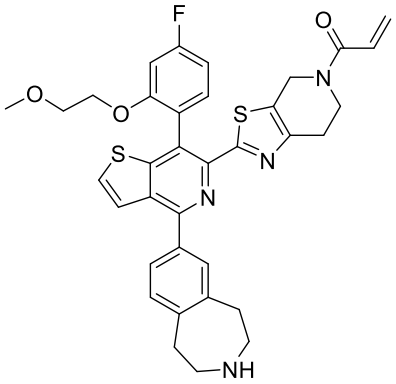
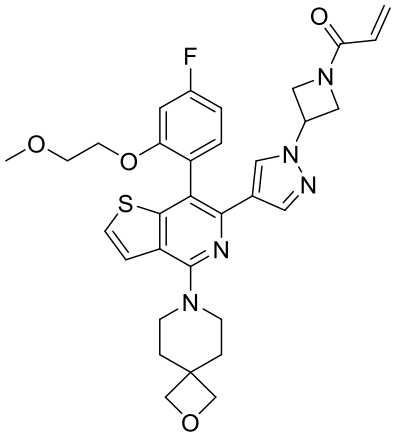
105		LCMS m/z [M+1]: 611,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 6,75-6,92 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,90-5,05 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,09–4,20 (m, 4H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,20-3,31 (m, 2H), 3,06 (s, 3H).
106		LCMS m/z [M+1]: 631,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,08 Hz, 1H), 7,50(d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4 Hz, 1H),7,26 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,2, 2,3 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,25-6,39 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 5,17-5,21 (m, 1H),4,72 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,45-4,55 (m, 2H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,95-4,06 (m, 2H), 3,31-3,38(m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,09 (t, J = 5,6 Hz, 4H).
107		LCMS m/z [M+1]: 641,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89-7,97 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81-6,95 (m, 3H), 6,24 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,49-4,77 (m, 2H), 3,98 – 4,05 (m, 1H), 3,80-3,97 (m, 4H), 3,31-3,62 (m, 5H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,70-2,73 (m, 2H).

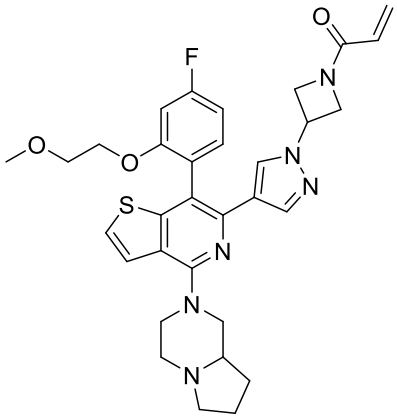
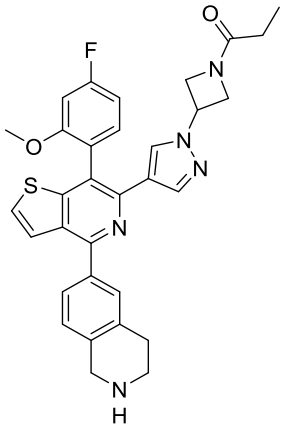
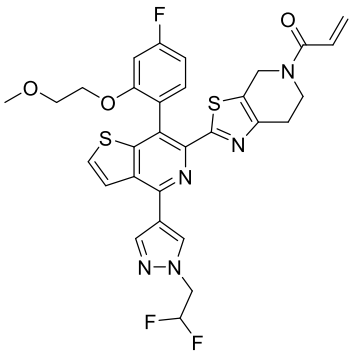
108		LCMS m/z [M+1]: 554,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,92 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 2H), 7,66-7,68 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 6,27-6,42 (m, 2H), 5,79 (dd, J = 9,9, 2,2 Hz, 1H), 5,21-5,30 (m, 1H), 4,75 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,58-4,65 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 3H), 4,31-4,37 (m, 1H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H).
109		LCMS m/z [M+1]: 594,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73-7,77 (m, 3H), 7,50 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (dt, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,24-6,39 (m, 2H), 5,76 (dd, J = 9,8, 2,3 Hz, 1H), 5,18-5,25 (m, 1H), 4,72 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,45-4,54 (m, 4H), 4,25-4,29 (m, 1H), 4,09-4,14 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,52-3,60 (m, 5H), 3,16-3,27 (m, 9H), 2,79-2,92 (m, 2H), 2,10-2,18 (m, 2H).
110		LCMS m/z [M+1]: 593,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,84-7,89 (m, 3H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 10,9, 1,8 Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 6,22-6,37 (m, 2H), 5,74 (dd, J = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 4,69 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,42-4,47 (m, 1H), 4,25-4,27 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 1H), 3,58-3,61 (m, 5H), 3,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

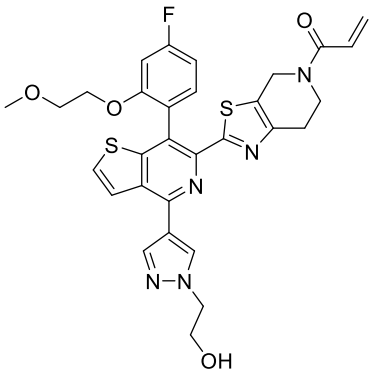
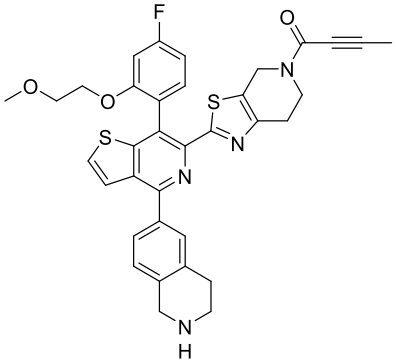
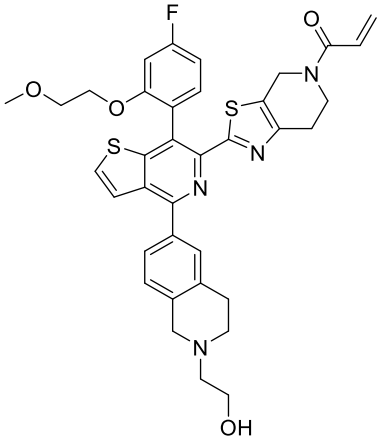
111		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97-8,00 (m, 2H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 6,70-6,98 (m, 3H), 6,22-6,35 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,98-4,05 (m, 3H), 3,88-3,98 (m, 1H), 3,44 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 3,30-3,31 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 5H).
112		LCMS m/z [M+1]: 567,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88-7,89 (m, 3H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,74-6,88 (m, 2H), 6,23 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,93-3,98 (m, 2H), 3,58-3,61 (m, 5H), 2,70-2,73 (m, 2H).
113		LCMS m/z [M+1]: 578,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,89 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 5,19-5,26 (m, 1H), 4,66 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42-4,53 (m, 4H), 4,22-4,26 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,30-3,33 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

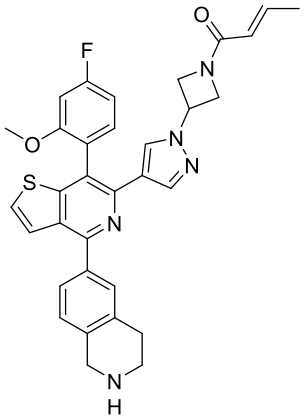
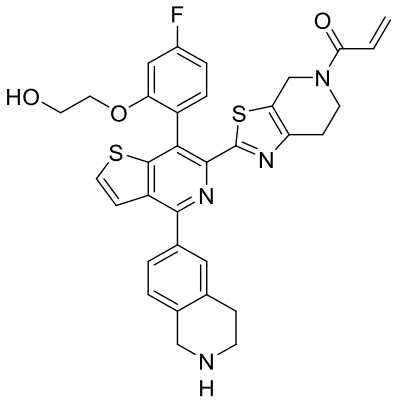
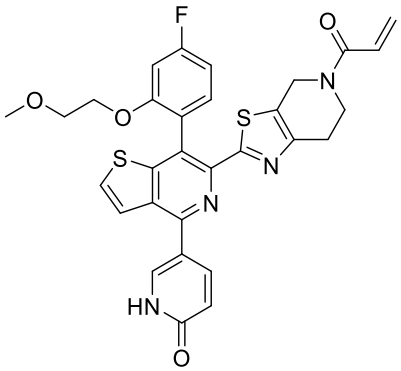
114		LCMS m/z [M+1]: 584,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,89 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 5,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,22-5,29 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,51-4,55 (m, 3H), 4,32-4,34 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,29-3,32 (m, 3H).
115		LCMS m/z [M+1]: 610,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,92 (m, 2H), 7,82 (d, J =5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,0, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 6,75-6,94 (m, 2H), 6,25-6,32 (m, 1H), 5,78-5,95 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,02-4,15 (m, 3H), 3,90-3,97 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,07 (s, 3H).
116		LCMS m/z [M+1]: 662,1 ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95-8,05 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 6,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,01-4,06 (m, 1H), 3,86-3,95 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,65-2,74 (m, 2H).

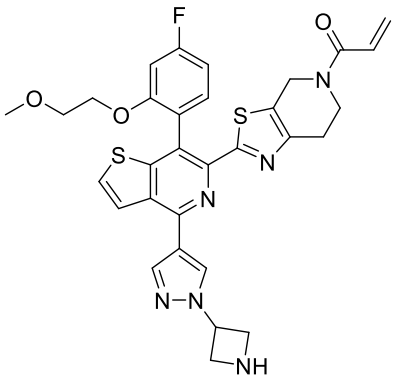
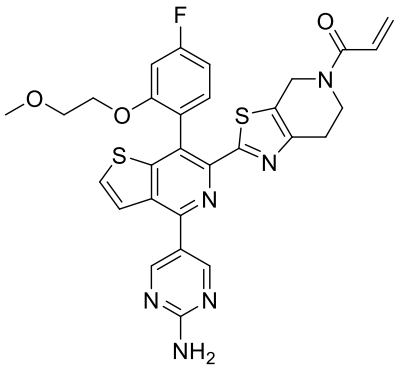
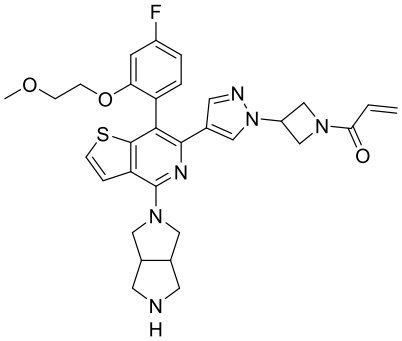
117		LCMS m/z [M+1]: 636 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,90-7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,84-6,91 (m, 2H), 6,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,98-4,05 (m, 3H), 3,88-3,91 (m, 1H), 3,43 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 3,15 (s, 6H).
118		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 6,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,73-6,90 (m, 2H), 6,24 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,83-3,96 (m, 3H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H),3,3- 3,38 (m, 4H), 3,15 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,65-2,80 (m, 2H).
119		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,46-8,57 (m, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 6,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75-6,89 (m, 2H), 6,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,84-3,91 (m, 3H), 2,97-3,03 (m, 2H), 2,67-2,79 (m, 2H).

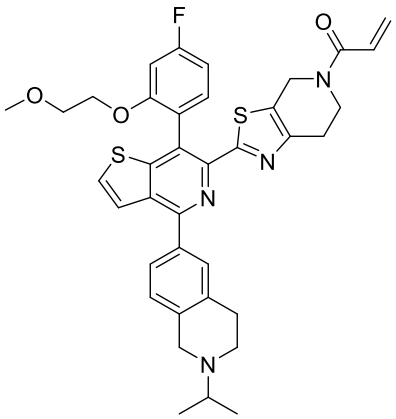
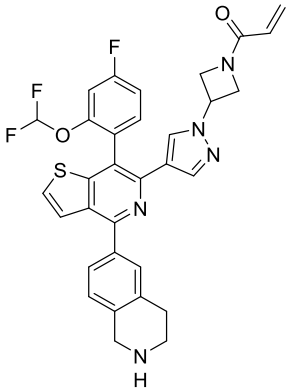
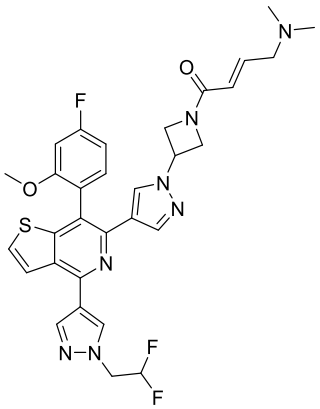
120		LCMS m/z [M+1]: 586,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,92 (m, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,52-7,66 (m, 4H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 6,16-6,46 (m, 3H), 5,76 (dd, J = 9,9, 2,3 Hz, 1H), 5,18-5,26 (m, 1H), 4,71 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,43-4,57 (m, 4H), 4,29 (dd, J = 11,1, 5,2 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H).
121		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88-7,76 (m, 3H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 6,92 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,74-6,93 (m, 2H), 6,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 3H), 3,39-3,40 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,61-2,76 (m, 2H).
122		LCMS m/z [M+1]: 604,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,53 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,84 (dt, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,23-6,40 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 5,22-5,28 (m, 1H), 4,74 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 3H), 4,46-4,55 (m, 3H), 4,27-4,29 (m, 1H), 3,95-4,09 (m, 2H), 3,81-3,83 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,19-2,21 (m, 4H).

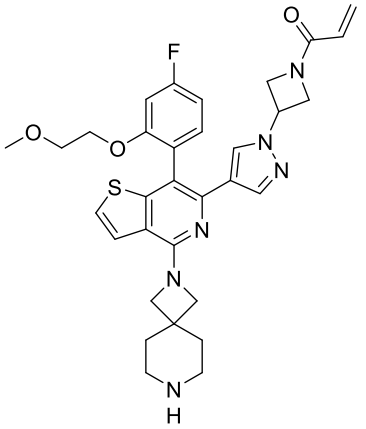
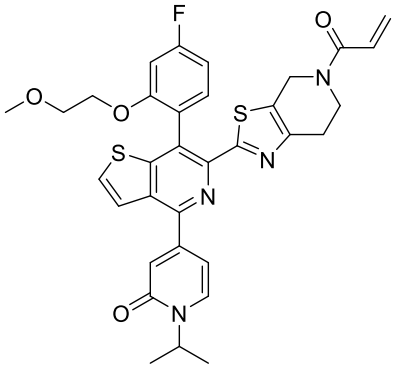
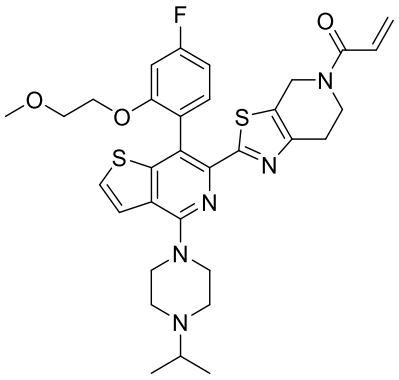
123		LCMS m/z [M+1]: 603,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47 – 7,56 (m, 4H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,25 – 6,38 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,8, 1,9 Hz, 1H), 5,18 – 5,20 (m, 1H), 4,71 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,54 (m, 2H), 4,26-4,29 (m, 1H), 3,99 – 4,10 (m, 3H), 3,57 – 3,89 (m, 6H), 3,36-3,38 (m, 2H), 3,16-3,18 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,83-2,29 (m, 5H).
124		LCMS m/z [M+1]: 568,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,15-5,22 (m, 1H), 4,62 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,37-4,51 (m, 4H), 4,18–4,23 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,20 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
125		LCMS m/z [M+1]: 626,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,37 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,75-7,00 (m, 3H), 6,15-6,45 (m, 2H), 5,75-5,85 (m, 1H), 4,69-4,82 (m, 3H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 3H), 3,35-3,37 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 2H).

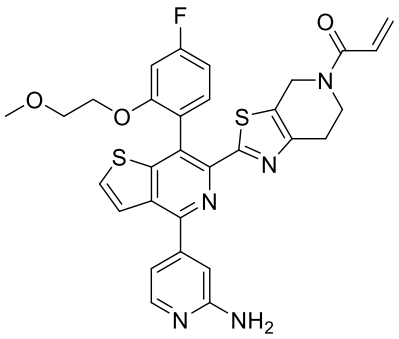
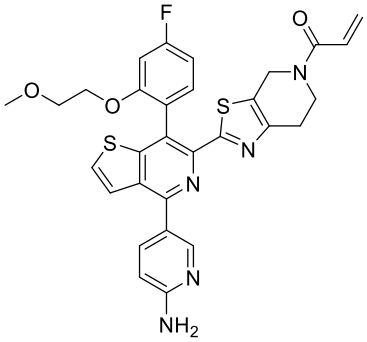
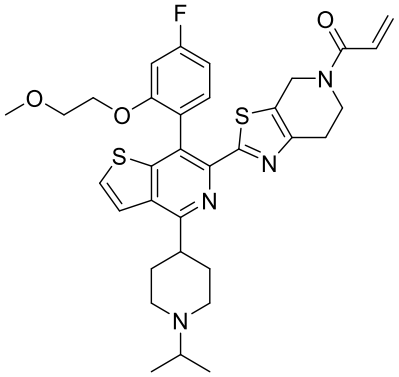
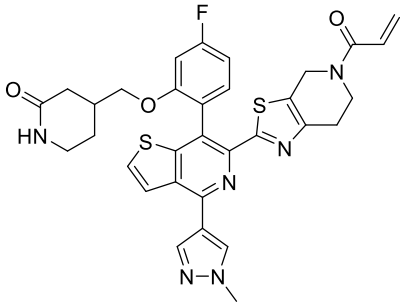
126		LCMS m/z [M+1]: 605,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 16,4, 5,4 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 11,0, 1,9 Hz, 1H),6,72-6,94 (m, 2H), 6,26 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,40 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,96-4,13 (m, 3H), 3,85-3,95 (m, 3H), 3,31-3,39 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,80 (d, J = 3,3 Hz, 2H).
127		LCMS m/z [M+1]: 639,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88-7,90 (m, 2H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 6,8 Hz, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 1H), 4,96-5,06 (m, 1H), 4,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,03-4,09 (m, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,66-2,74 (m, 2H), 2,06 (d, J = 3,6 Hz, 3H).
128		LCMS m/z [M+1]: 671,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89-7,95 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 6,74-6,97 (m, 3H), 6,19-6,29 (m, 1H), 5,74-5,83 (m, 1H), 4,82-4,85 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,48-4,61 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 3H), 3,81-3,99 (m, 4H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,49 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 1H), 2,64-2,77 (m, 2H).

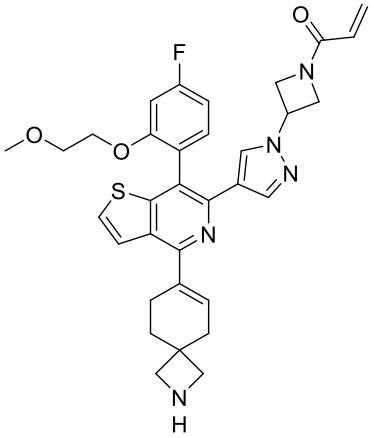
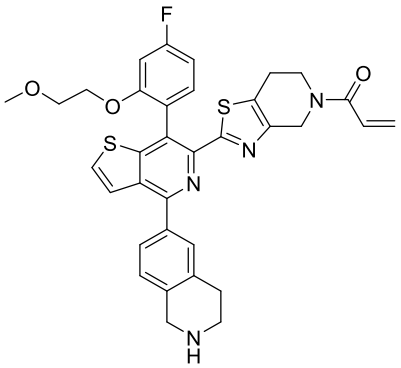
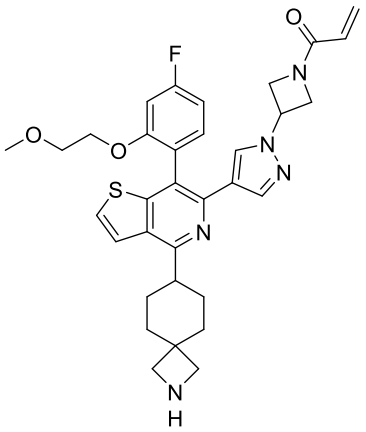
129		LCMS m/z [M+1]: 580,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,64-7,65 (m, 1H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 6,04 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,67-4,71 (m, 2H), 4,43-4,51 (m, 4H), 4,25-4,28 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 5H), 1,90 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
130		LCMS m/z [M+1]: 613,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,93 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 6,97 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,84-6,91 (m, 2H), 6,22-6,28 (m, 1H), 5,78-5,83 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,99-4,04 (m, 1H), 3,91-3,94 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,29-3,33 (m, 4H), 2,73-2,75 (m, 2H).
131		LCMS m/z [M+1]: 589,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (s, 2H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,18-6,31 (m, 1H), 5,72-5,85 (m, 1H), 4,78-4,85 (m, 2H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,80-3,95(m, 3H), 3,22-3,30 (m,4H), 2,99 (s, 3H), 2,68-2,77 (m, 2H).

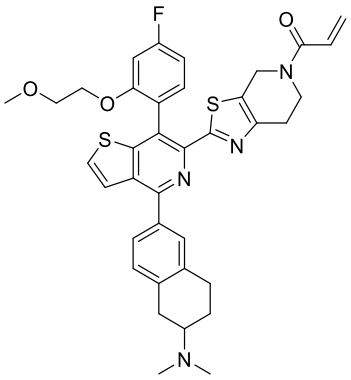
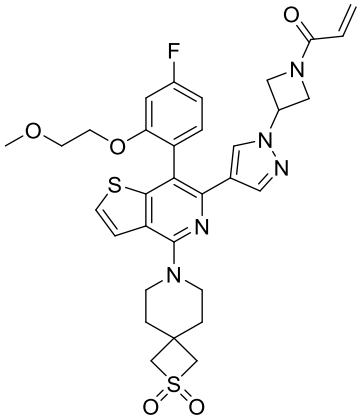
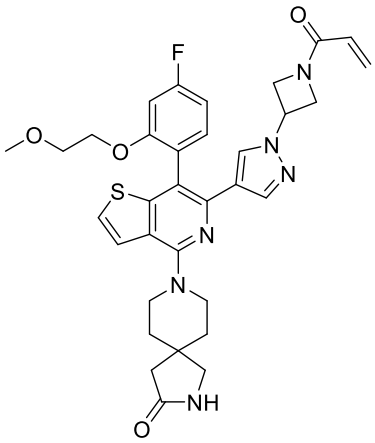
132		LCMS m/z [M+1]: 617,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 6,77-6,96 (m, 3H), 6,17-6,29 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 5,55-5,64 (m, 1H), 4,87-4,92 (m, 2H), 4,59-4,70 (m, 4H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 3H), 3,23-3,30 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 2H).
133		LCMS m/z [M+1]: 589,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (s, 2H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,18-6,31 (m, 1H), 5,72-5,85 (m, 1H), 4,78-4,85 (m, 2H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 3H), 3,22-3,30 (m,4H), 2,99 (s, 3H), 2,68-2,77 (m, 2H).
134		LCMS m/z [M+1]: 589,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,26-6,40 (m, 2H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 5,20-5,26 (m, 1H), 4,74 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47-4,56 (m, 2H), 4,21-4,31 (m, 3H), 4,10-4,13 (m, 2H), 4,02-4,05 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,41-3,45 (m, 6H), 3,10 (s, 3H).

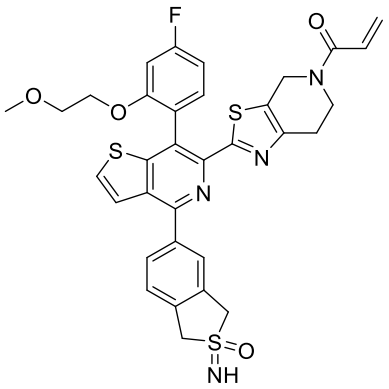
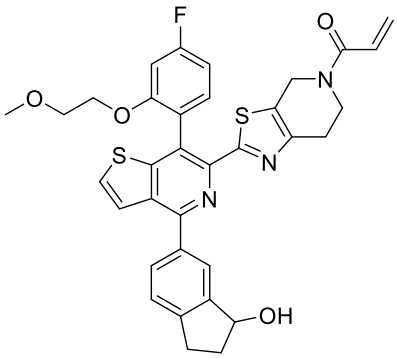
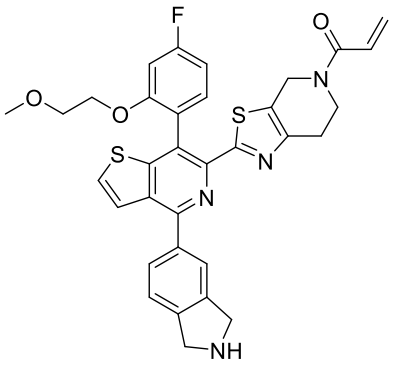
135		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,97 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,77-3,90 (m, 5H), 3,30-3,58 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,65-3,77 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
136		LCMS m/z [M+1]: 602,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,90 (m, 2H), 7,64-7,77 (m, 3H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 6,72 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,24-6,40 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 5,20-5,28 (m, 1H), 4,73 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,44-4,60 (m, 4H), 4,28-4,34 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,3 Hz, 2H).
137		LCMS m/z [M+1]: 622,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91-7,94 (m, 3H), 7,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 11,0 , 2,2 Hz, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 6,69-6,80 (m, 1H), 6,18-6,54 (m, 2H), 5,27-5,33 (m, 1H), 4,72–4,80 (m, 3H), 4,50–4,63 (m, 2H), 4,31–4,36 (m, 1H), 3,95 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,91 (s, 6H).

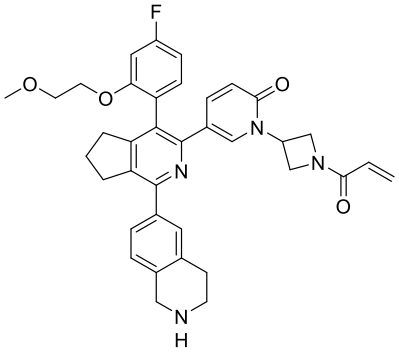
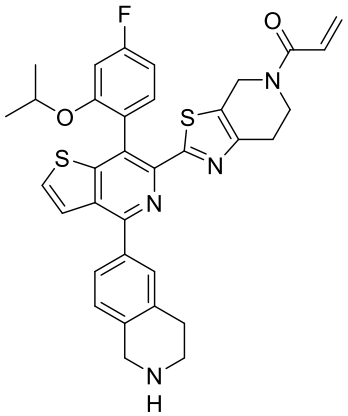
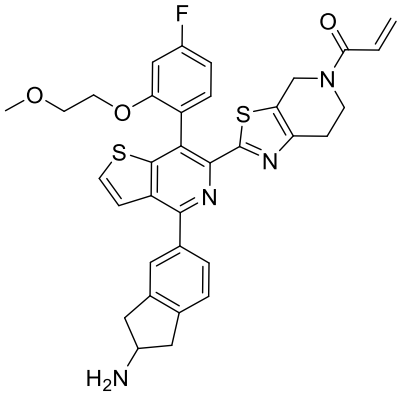
138		LCMS m/z [M+1]: 603,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 11,0, 2,1 Hz, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 6,25-6,39 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,8, 2,3 Hz, 1H), 5,22-5,28 (m, 1H), 4,74 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,47–4,57 (m, 6H), 4,24–4,30 (m, 1H), 3,99–4,07 (m, 2H), 3,45–3,48 (m, 2H), 3,27–3,31 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,20–2,23 (m, 4H).
139		LCMS m/z [M+1]: 631,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 6,83-6,93 (m, 3H), 6,24 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,27-5,30 (m, 1H), 4,00-4,02 (m, 1H), 3,80-3,98 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,60-2,75 (m, 2H), 1,48-1,50 (m, 6H).
140		LCMS m/z [M+1]: 622,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,75-6,90 (m, 3H), 6,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 3H), 3,60-3,65 (m, 3H), 3,47-3,49 (m, 4H), 3,24-3,29 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,61-2,73 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

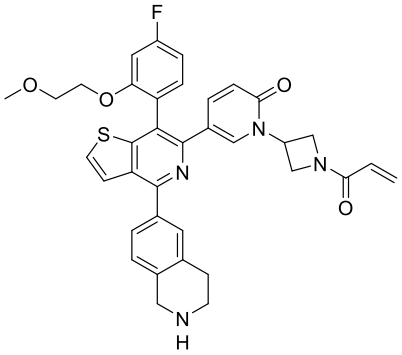
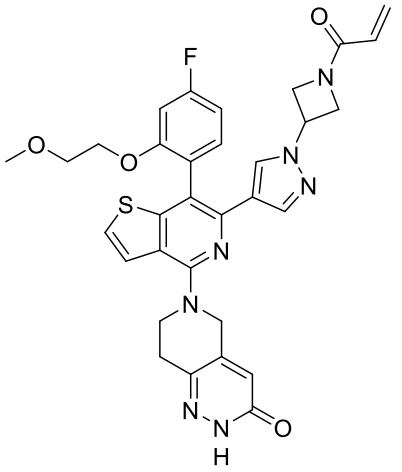
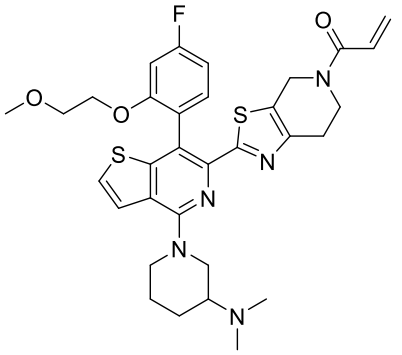
141		LCMS m/z [M+1]: 588,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,75-6,90 (m, 2H), 6,19-6,30 (m, 1H), 5,76-5,83 (m, 1H), 4,88-4,95 (m, 2H), 4,70-4,86 (m, 2H), 3,99-4,07 (m, 1H), 3,80-3,94 (m, 3H), 3,21-3,30 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H).
142		LCMS m/z [M+1]: 588,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,76-6,98 (m, 3H), 6,23-6,27 (m, 1H), 5,79-5,81 (m, 1H), 4,02-4,03 (m, 1H), 3,87-3,91 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,66-2,73 (m, 2H).
143		LCMS m/z [M+1]: 621,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77-7,82 (m, 2H), 7,29 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,80-6,91 (m, 3H), 6,25 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,99-4,03 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,61-3,79 (m, 3H), 3,35-3,39 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 2H), 2,31-2,49 (m, 4H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H).
144		LCMS m/z [M+1]: 629,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,89-7,03 (m, 3H), 6,25 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,07

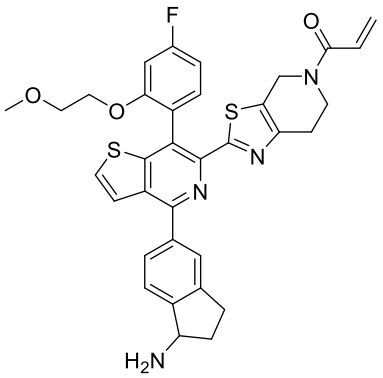
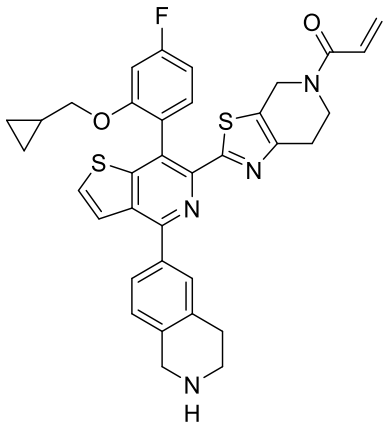
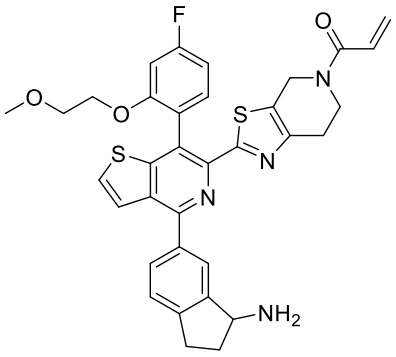
		(s, 3H), 3,79-3,93 (m, 4H), 2,99-3,01 (m, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 1,47-1,73 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 1H).
145		LCMS m/z [M+1]: 600,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68-7,77 (m, 3H), 7,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 1H), 6,27-6,41 (m, 3H), 5,79 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 5,21-5,28 (m, 1H), 4,75 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,48-4,58 (m, 2H), 4,28-4,32 (m, 1H), 3,97-4,08 (m, 6H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,85-2,90 (m, 2H), 2,72-2,78 (m, 2H) 2,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H).
146		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,92 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 11,2, 2,1 Hz, 1H), 6,72-6,90 (m, 2H), 6,18-6,27 (m, 1H), 5,79 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,47-4,64 (m, 4H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,83-3,99 (m, 3H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,88-2,97 (m, 2H).
147		LCMS m/z [M+1]: 602,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69-7,78 (m, 3H), 7,52 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 6,25-6,39 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,8, 2,2 Hz, 1H), 5,20-5,27 (m, 1H), 4,73 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,46–4,56 (m, 2H), 4,27–4,31 (m, 1H), 3,97–4,05 (m, 6H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H).

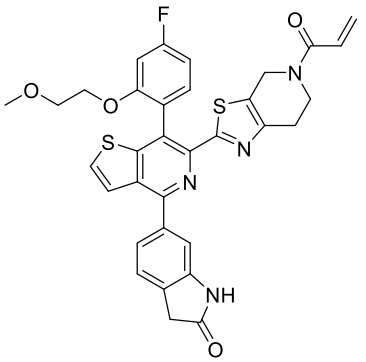
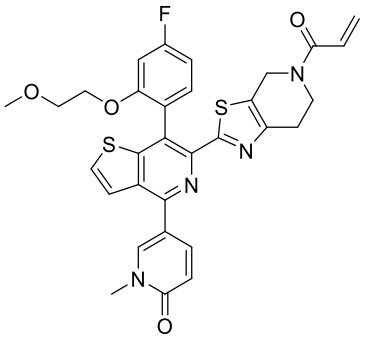
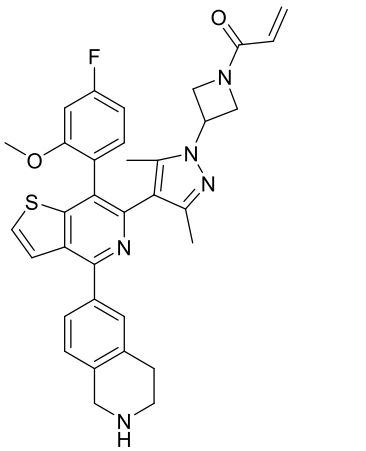
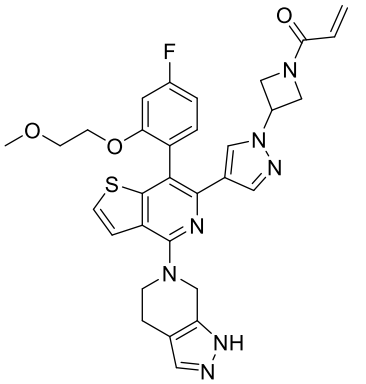
148		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77-7,82 (m, 3H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 6,74-6,96 (m, 3H), 6,22-6,26 (m, 1H), 5,77-5,81 (m, 1H), 3,73-4,06 (m, 5H), 3,31-3,39 (m, 2H), 3,07-3,22 (m, 3H), 2,99-3,01 (m, 9H), 2,74 (s, 2H), 2,41-2,43 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H).
149		LCMS m/z [M+1]: 652,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,24-6,38 (m, 2H), 5,74-5,77 (m, 1H), 5,16-5,21 (m, 1H), 4,70 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 444-4,58 (m, 2H), 4,27-4,30 (m, 1H), 3,96-4,03 (m, 6H), 3,57-3,59 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,11-2,14 (m, 4H).
150		LCMS m/z [M+1]: 631,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 6,26-6,35 (m, 2H), 5,75 (dd, J = 9,9, 2,3 Hz 1H), 5,24-5,28 (m, 1H), 4,74 (t, J = 8,9 Hz), 4,47-4,56 (m, 2H), 4,27-4,30 (m, 1H), 3,97-4,05 (m, 4H), 3,86-3,89 (m, 2H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz), 3,30-3,31 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,00-2,02 (m, 4H).

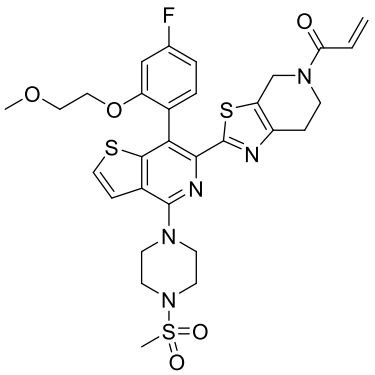
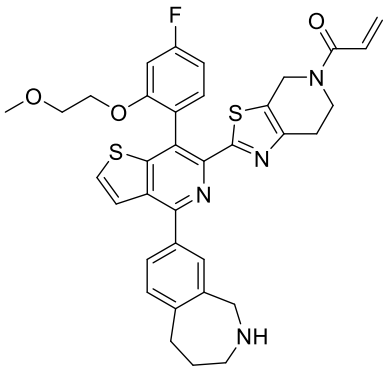
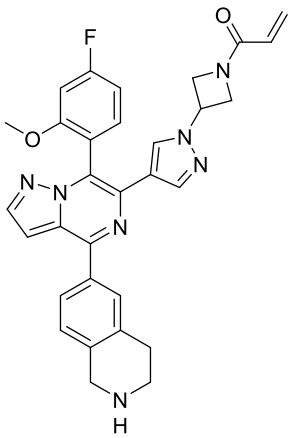
151		LCMS m/z [M+1]: 661,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02-8,09 (m, 2H), 7,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,24 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,00-4,06 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,65-2,72 (m, 2H).
152		LCMS m/z [M+1]: 628,4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 11,9, 6,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 11,1, 1,9 Hz, 1H), 6,77-6,92 (m, 2H), 6,24 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,73-5,85 (m, 1H), 5,32 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,85-4,92 (m, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 3H), 3,32-3,39 (m, 3H),3,13-3,21 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 2H), 2,51-2,62 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H).
153		LCMS m/z [M+1]: 613,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00-8,07 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,73-6,90 (m, 2H), 6,16-6,30 (m, 1H), 5,73-5,85 (m, 1H), 4,77 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 3,97-4,09 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 3H), 3,26-3,30 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,66-2,77 (m, 2H).

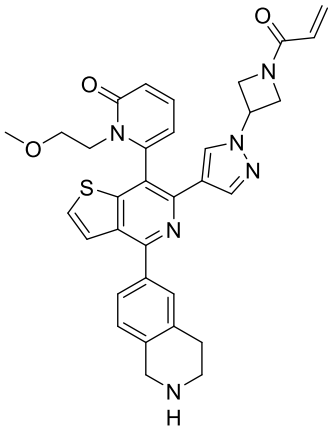
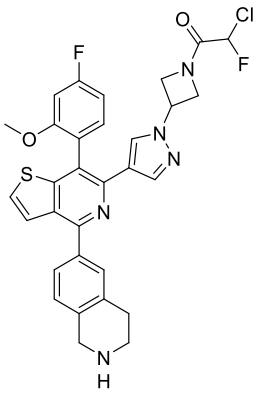
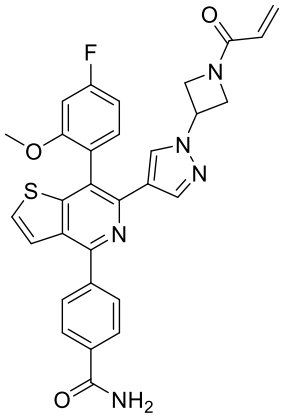
154		LCMS m/z [M+1]: 621,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (dd, J = 5,5, 2,3 Hz, 1H), 7,70-7,16 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,71 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,22-6,37 (m, 2H), 5,74 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,39-5,41 (m, 1H), 4,68 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 4,41-4,48 (m, 3H), 4,26 (d, J = 10,21 Hz, 1H), 4,09-4,14 (m, 1H), 3,97-4,02 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 4H), 3,24-3,30 (m, 7H), 2,85-3,04 (m, 2H), 2,15-2,22 (m, 2H).
155		LCMS m/z [M+1]: 611,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,93 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 6,9 Hz, 1H), 6,79-6,89 (m, 3H), 6,24 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,43-4,48 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,24-3,32(m, 4H), 2,65-2,76 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
156		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,77-6,91 (m, 2H), 6,23-6,29 (m, 1H), 5,79-5,84 (m, 1H), 4,21-4,27 (m, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 3H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,30-3,39 (m, 4H), 3,15-3,23 (m, 2H), 3,03 (m, 3H), 2,70-2,79 (m, 2H).

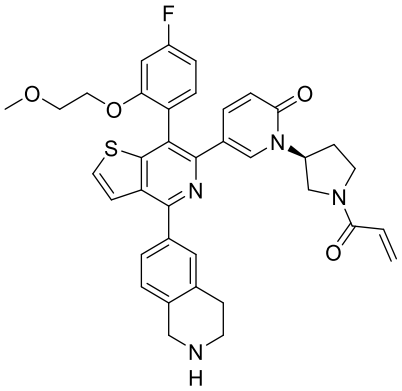
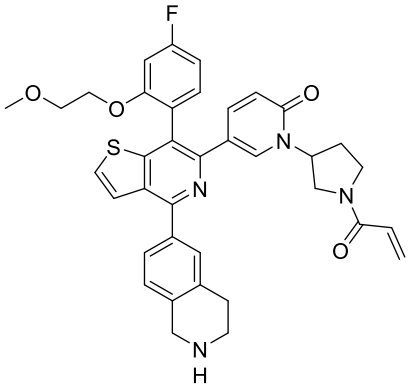
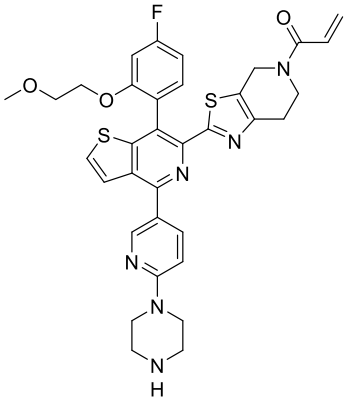
157		LCMS m/z [M+1]: 637,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81-7,87 (m, 3H), 7,71 (d, J =5,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 11,0, 1,9 Hz, 1H), 6,82 (t, J =9,2 Hz, 2H), 6,22-6,37 (m, 2H), 5,74 (dd, J =10,1, 2,0 Hz, 1H), 5,39-5,41 (m, 1H), 4,69 (t, J =10,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,42-4,47 (m, 1H), 4,27 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,91-4,06 (m, 3H), 3,60 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,46 (d, J=4,6 Hz, 2H), 3,28 (d, J=5,7 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H).
158		LCMS m/z [M+1]: 628,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,34 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 11,1, 2,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,82-6,91 (m, 1H), 6,31-6,40 (m, 1H), 6,23-6,30 (m, 1H), 5,76 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 5,15-5,24 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,71 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,44-4,57 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 10,7, 5,1 Hz, 1H), 3,92-4,05 (m, 4H), 3,37 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,98-3,05 (m, 2H), 2,98 (s, 3H).
159		LCMS m/z [M+1]: 622,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 6,75-7,01 (m, 3H), 6,23-6,29 (m, 1H), 5,73-5,78 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,17-4,29 (m, 1H), 3,88-4,03 (m, 5H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,28-3,33 (m, 2H), 3,02-3,09 (m, 9H), 2,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,25-2,35 (m, 1H), 1,85-2,05 (m, 3H).

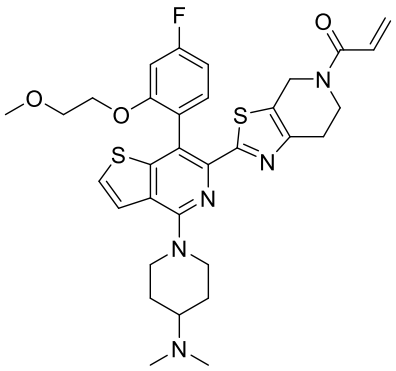
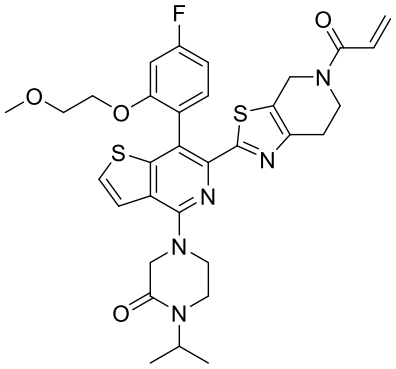
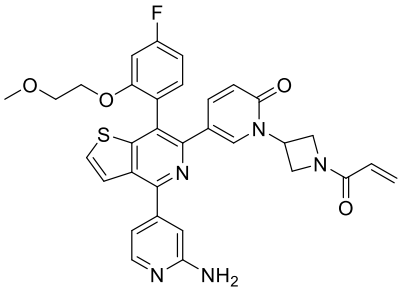
160		LCMS m/z [M+1]: 627,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,99 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,1, 6,8 Hz, 1H), 6,77-6,98 (m, 3H), 6,18-6,29 (m, 1H), 5,75-5,84 (m, 1H), 4,87-4,95 (m, 2H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,82-3,97 (m, 3H), 3,32-3,39 (m, 2H), 3,11-3,25 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,63-2,81 (m, 3H), 2,16-2,26 (m, 1H).
161		LCMS m/z [M+1]: 623,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89-7,91 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,70-6,90 (m, 3H), 6,18-6,28 (m, 1H), 5,75-5,85 (m, 1H), 4,80-4,85 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,85-3,95 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 3H), 3,25-3,30 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 0,75-0,95 (m, 1H), 0,20-0,30 (m, 2H), -0,20-0,00 (m, 1H).
162		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32-7,41 (m, 1H), 6,73 – 6,95 (m, 3H), 6,25 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,91– 4,98 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 3,87-3,93 (m, 3H), 3,25– 3,35 (m, 5H), 3,09 – 3,19 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,67 – 2,79 (m, 3H), 2,15 – 2,23 (m, 1H).

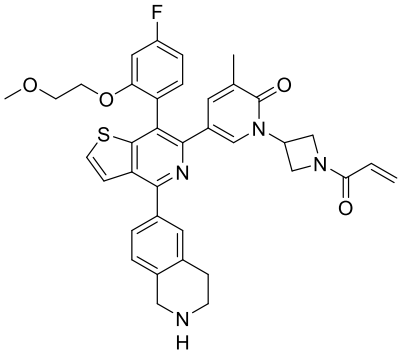
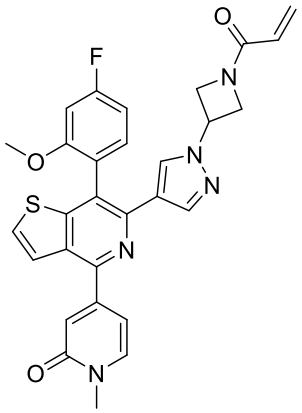
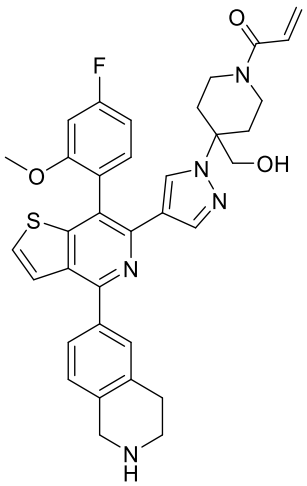
163		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72-7,80 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 1H),7,42-7,55 (m, 2H), 7,32-7,38 (m,1H), 6,75-6,93 (m, 3H), 6,22-6,26 (m, 1H), 5,78-5,81 (m, 1H), 4,02-4,03 (m, 1H),3,88-3,90 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,71-2,72 (m, 2H).
164		LCMS m/z [M+1]: 603,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 9,4, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 19,8, 5,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75-6,97 (m, 4H), 6,24 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,85-4,06 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,78-2,83 (m, 2H).
165		LCMS m/z [M+1]: 594,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,77-7,80 (m, 3H), 7,52 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,92 (d, J=11,4 Hz, 1H), 6,80 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,24-6,40 (m, 2H), 5,77 (dd, J=10,0, 1,9 Hz, 1H), 5,18-5,19 (m, 1H), 4,69 (t, J=8,8 Hz, 1H), 4,58-4,61 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,44 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,28 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).
166		LCMS m/z [M+1]: 600,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73-7,77 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,25-6,39 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 5,21-5,27 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,74 (t, J =

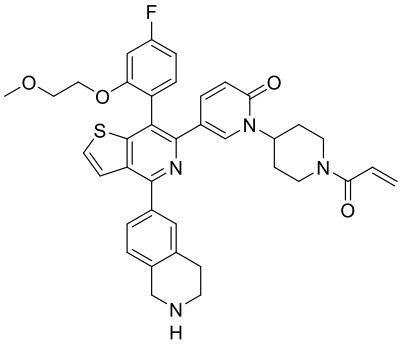
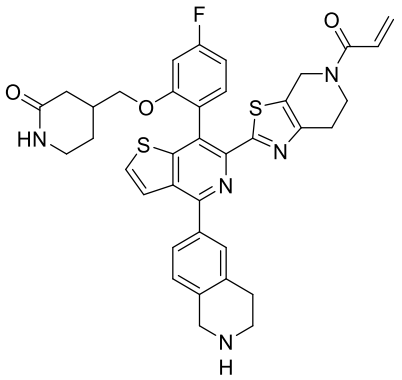
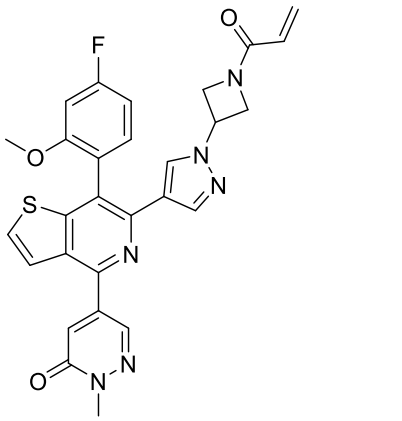
		9,0 Hz, 1H), 4,47-4,55 (m, 2H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 2H), 3,98-4,05 (m, 3H), 3,42 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (t, J=5,3 Hz, 2H).
167		LCMS m/z [M+1]: 658,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 6,72-6,96 (m, 3H), 6,23 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 3H), 3,76-3,84 (m, 4H), 3,50 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,68-2,79 (m, 2H).
168		LCMS m/z [M+1]: 641,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 6,8, 8,3 Hz, 1H), 6,82 – 6,95 (m, 3H), 6,24 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,85 – 3,92 (m, 3H), 3,56 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,30 – 3,36 (m, 3H), 3,20-3,23 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,10 (s, 2H).
169		LCMS m/z [M+1]: 550,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06-8,10 (m, 2H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10(dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,24-6,40 (m, 2H), 5,77(dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 5,20-5,28 (m, 1H), 4,73 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,45-4,60 (m, 4H), 4,29-4,35 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

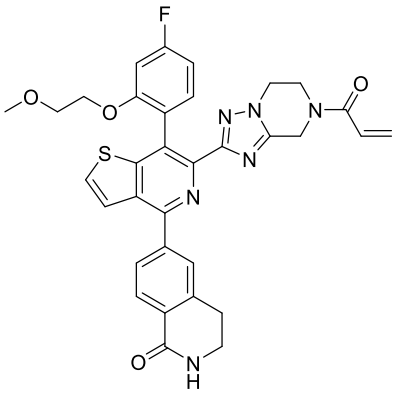
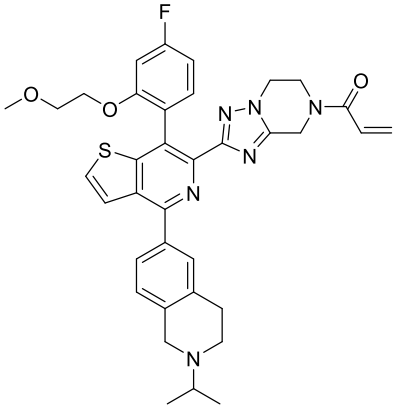
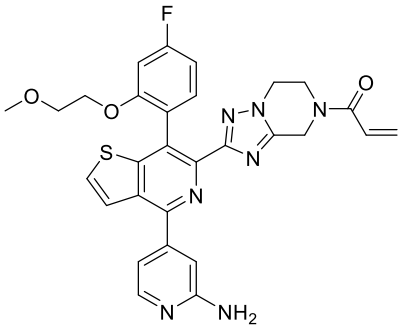
170		LCMS m/z [M+1]: 593,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82-7,87 (m, 4H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 -7,50 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,27-6,41 (m, 2H), 5,79 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 4,76 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 4,45-4,49 (m, 5H), 4,33-4,37 (m, 1H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,29-3,33 (m, 2H).
171		LCMS m/z [M+1]: 606,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,88 (m, 3H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,61-6,74 (m, 1H), 5,26-5,35 (m, 1H), 4,78-4,85 (m, 1H), 4,61-4,69 (m, 1H), 4,50-4,57 (m, 3H), 4,33-4,38 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,28-3,31 (m, 2H).
172		LCMS m/z [M+1]: 554,4 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,12-8,03 (m, 5H), 7,91(s, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,48 (brs, 1H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 16,8, 10,0 Hz 1H), 6,12 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,0 Hz 1H), 5,29 (m, 1H), 4,63 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,65 (s, 3H).

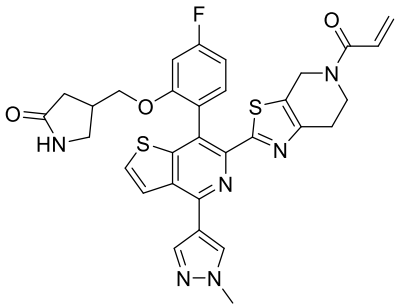
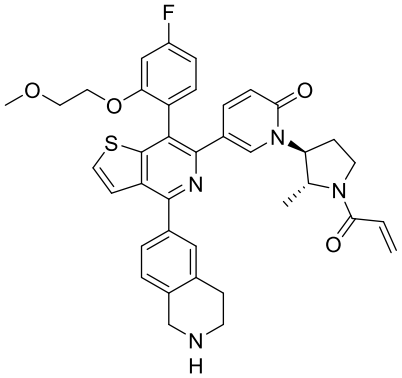
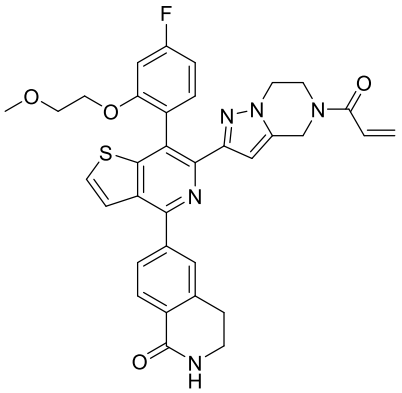
173		LCMS m/z [M+1]: 651,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26-8,31 (m, 1H), 7,96 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,32-7,83 (m, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,48-6,68 (m, 1H), 6,23-6,30 (m, 1H), 5,70-5,78 (m, 1H), 5,56-5,65 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,71-3,88 (m, 3H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,14-3,17 (m, 3H), 2,17-2,34 (m, 2H).
173a		
174		LCMS m/z [M+1]: 657,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,82 – 6,94 (m, 3H), 6,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,82 – 4,07 (m, 8H), 3,39 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,73 (s, 2H).

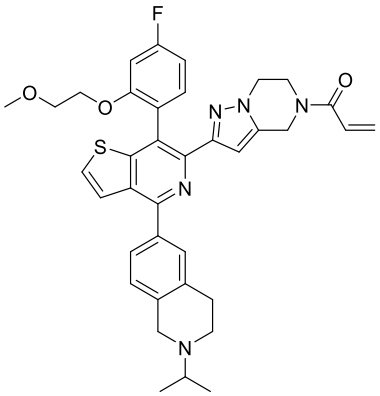
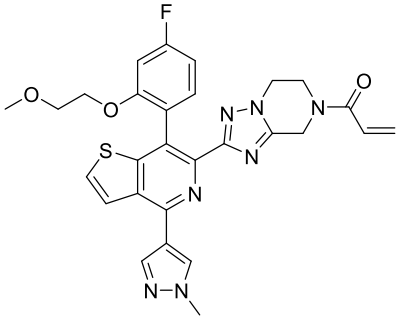
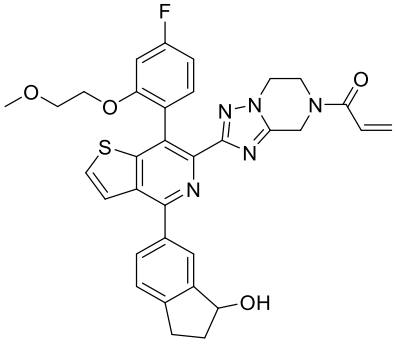
175		LCMS m/z [M+1]: 622,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,2, 6,8 Hz, 1H), 6,72-6,94 (m, 3H), 6,17-6,30 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 4,34-4,48 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,79-3,94 (m, 3H), 3,45-3,59 (m, 1H), 3,1-3,29 (m, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 2,59-2,73 (m, 2H), 2,16-2,3 (m, 2H), 1,93-2,13 (m, 2H).
176		LCMS m/z [M+1]: 636,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,72-6,92 (m, 2H), 6,18-6,29 (m, 1H), 5,74-5,84 (m, 1H), 4,76-4,87 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,97-4,1 (m, 3H), 3,86-3,96 (m, 3H), 3,59 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,32-3,37 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,71-2,87 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
177		LCMS m/z [M+1]: 598,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,61-7,81 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 6,80-7,10 (m, 2H), 6,53-6,56 (m, 1H), 6,30-6,35 (m, 2H), 5,80-5,85 (m, 1H), 5,40-5,55 (m, 1H), 4,66-4,86 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 3,80-4,20 (m, 5H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,08 (s, 3H).

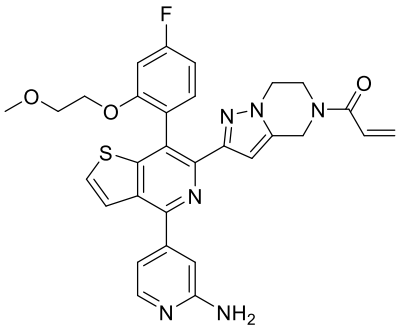
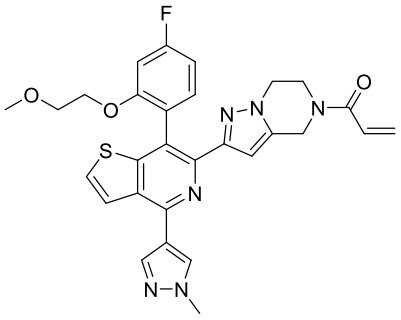
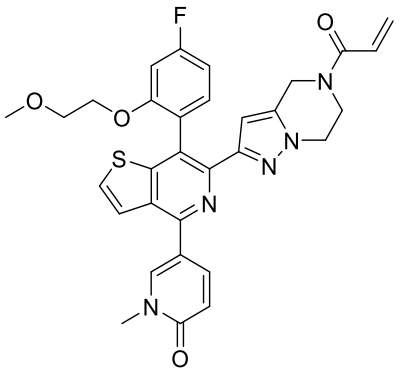
178		LCMS m/z [M+1]: 651,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82-7,85 (m, 3H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,22-6,38 (m, 2H), 5,74 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 4,68-4,72 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,43-4,47 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 2H), 3,88-3,93 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
179		LCMS m/z [M+1]: 542,3 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,90-7,85 (m, 3H), 7,67(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 16,8, 10,0 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).
180		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,89 (m, 2H), 7,75-7,81 (m, 1H), 7,63 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 16,8, 10,7 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,27 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,97-3,10 (m, 1H),

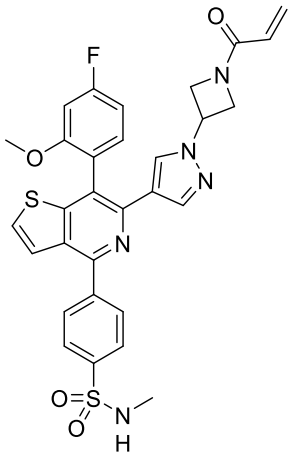
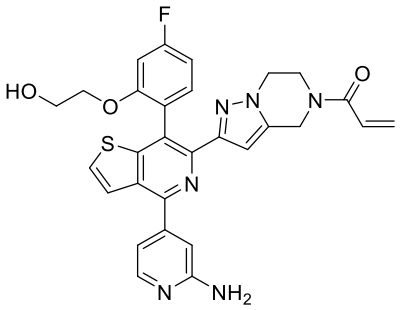
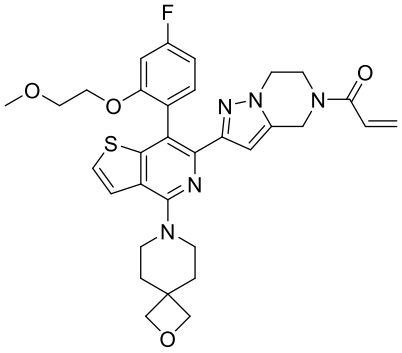
		2,68-2,80 (m, 1H), 2,31-2,48 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H).
181		LCMS m/z [M+1]: 665,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21-8,25 (m, 1H), 7,78-7,94 (m, 4H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 6,71-6,86 (m, 3H), 6,19 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 5,22-5,30 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,84-3,98 (m, 3H), 3,49-3,63 (m, 4H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,11-3,15 (m, 3H), 1,97-2,09 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 2H).
182		LCMS m/z [M+1]: 680,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88-7,92 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,74 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,41 (m, 1H), 6,82 – 6,97 (m, 3H), 6,25 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,76-5,81 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,72 – 3,99 (m, 4H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,21-3,35(m, 4H), 3,00-3,04 (m, 2H), 2,71-2,75 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 1,45-1,75 (m, 2H), 1,08-1,21 (m, 1H).
183		LCMS m/z [M+1]: 543,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,39-6,24 (m, 2H), 5,76 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 5,27-5,20 (m, 1H), 4,72 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,48 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (s, 3H)

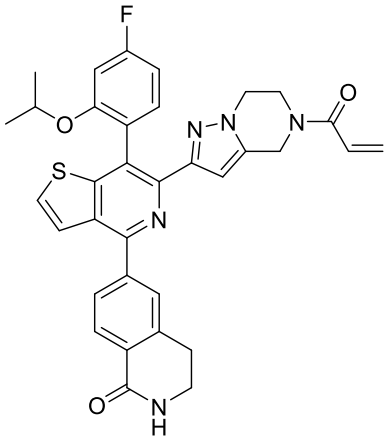
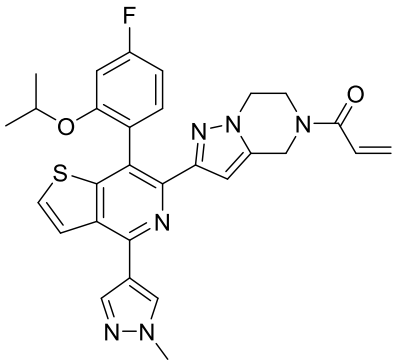
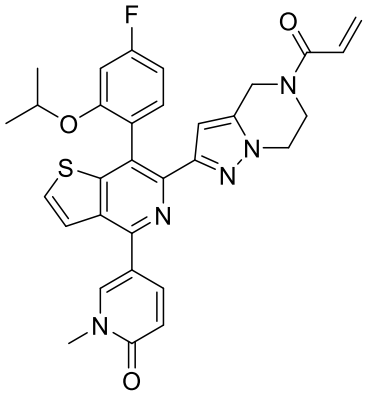
184		LCMS m/z [M+1]: 625,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91-7,98 (m, 3H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,77-6,88 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,90-5,03 (m, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,99-4,07 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H).
185		LCMS m/z [M+1]: 653,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79-6,92 (m, 3H), 6,30(dd, J = 16,8, 1,4 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,91-5,00 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,11-4,17 (m, 4H), 3,98-4,04 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 3H), 3,32-3,55 (m, 5H), 3,06 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
186		LCMS m/z [M+1]: 572,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H),7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H),7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 6,75-6,93 (m, 3H), 6,28-6,33 (m, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,91-4,95 (m, 2H), 4,14-4,20 (m, 4H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,84-3,89 (m, 1H), 3,38 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H).

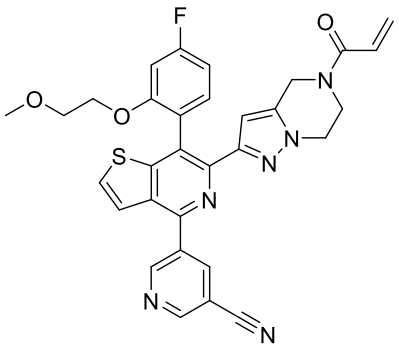
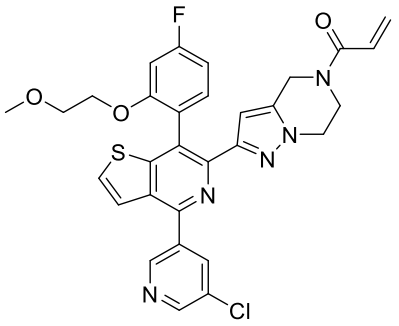
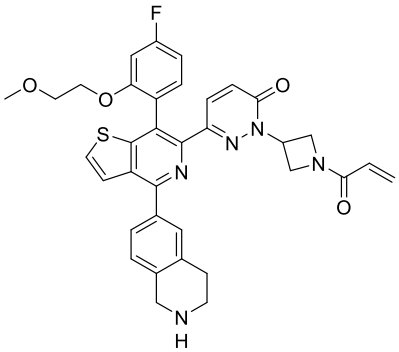
187		LCMS m/z [M+1]: 615,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,74-6,93 (m, 2H), 6,20-6,28 (m, 1H), 5,80-5,82 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,86-3,95 (m, 4H), 3,14-3,18 (m, 1H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,65-2,73(m, 1H), 2,54-2,58 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 1H), 1,57-1,76 (m, 1H).
188		LCMS m/z [M+1]: 665,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 3H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 6,50-6,73 (m, 2H), 6,27 (t, J = 14,8 Hz, 1H), 5,71-5,75 (m, 1H), 5,30-5,33 (m, 1H), 5,21 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,01-4,04 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45-3,47 (m, 2H), 3,13-3,14 (m, 3H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,28-1,32 (m, 5H), 0,85-0,96 (m, 2H).
189		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 6,70-6,98 (m, 2H), 6,28 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,70- 4,86 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,06-4,16 (m, 3H), 3,95-4,04 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H).

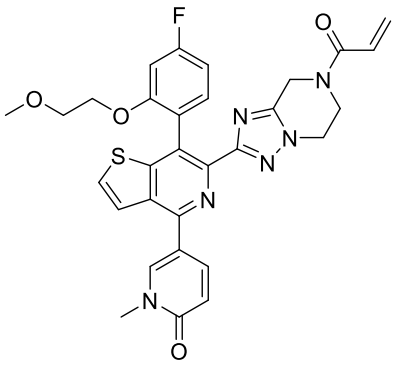
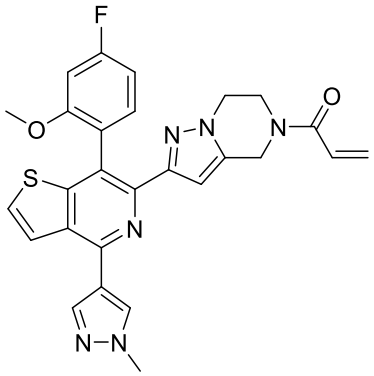
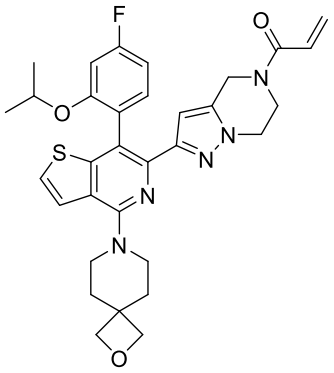
190		LCMS m/z [M+1]: 652,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,98 (m, 3H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 6,99-7,07 (m, 1H), 6,75-6,92 (m, 2H), 6,28 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,79-5,92 (m, 2H), 4,73-4,80 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,21-4,30 (m, 2H), 4,03-4,16 (m, 3H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,34-3,55 (m, 5H), 3,07 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
191		LCMS m/z [M+1]: 560,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 6,31 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,86 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,93-5,08 (m, 2H), 4,15-4,20 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 4,02-4,07 (m, 1H), 3,88-3,93 (m, 1H), 3,37 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H).
192		LCMS m/z [M+1]: 612,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (dd, J = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,27-6,32 (m, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,33 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,96-4,98 (m, 2H), 4,15-4,18 (m, 4H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,15-3,23 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H).

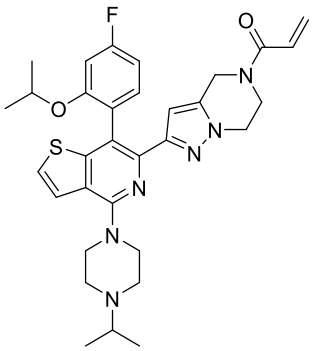
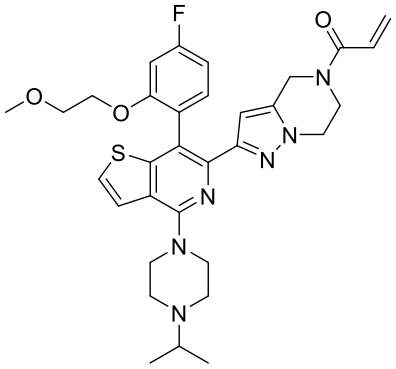
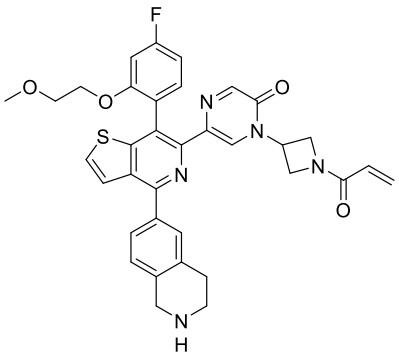
193		LCMS m/z [M+1]: 571,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 6,80-6,91 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,71-4,85 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,09-4,14 (m, 2H), 3,99 -4,07 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 3,38 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H).
194		LCMS m/z [M+1]: 559,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,85-6,97 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,81-5,85 (m, 2H), 4,7-4,86 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,14-4,17 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H).
195		LCMS m/z [M+1]: 586,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,77 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,81-5,85 (m, 2H), 4,75-4,87 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H).

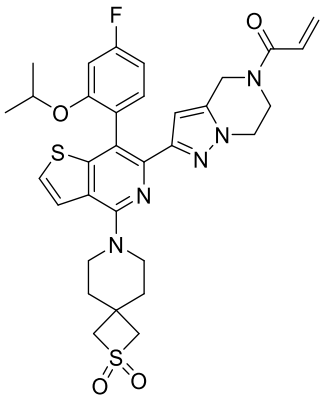
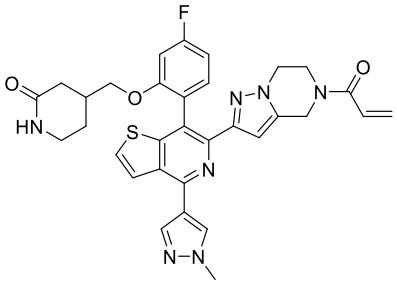
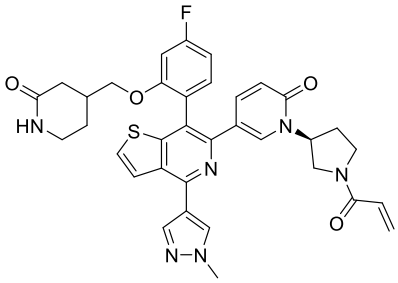
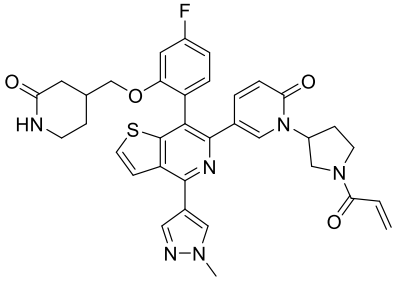
196		LCMS m/z [M+1]: 604,4 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,86 (d, J = 5,6Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,6Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,36-6,29 (dd, J = 16,8, 10,0 Hz 1H), 6,12 (dd, J = 16,8, 2,4 z, 1H), 5,69 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 5,31-5,25 (m, 1H), 4,63 (t, J =8,4 Hz, 1H), 4,42-4,31 (m, 2H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).
197		LCMS m/z [M+1]: 557,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 6,25-6,30 (m, 1H), 5,96-6,00 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,11-4,19 (m, 4H), 3,95-4,00 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,48-3,57 (m, 2H).
198		LCMS m/z [M+1]: 604,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,70-6,95 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,75-5,88 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,66-4,85 (m, 2H), 4,60 (s, 4H), 4,31 (s, 2H), 4,11-4,18 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 3,80-3,96 (m, 4H), 3,40 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,21-2,30 (m, 4H).

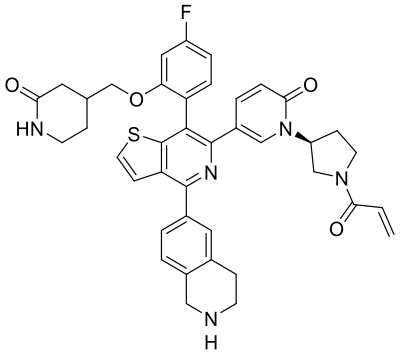
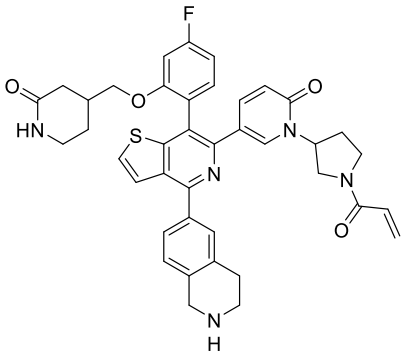
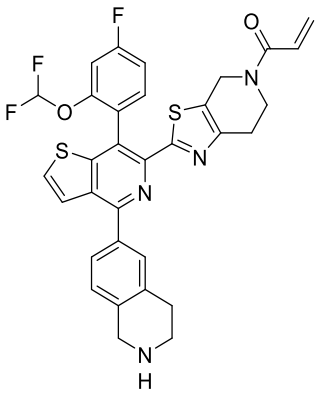
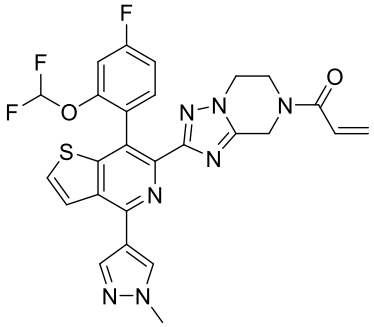
199		LCMS m/z [M+1]: 608,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 6,73-6,92 (m, 2H), 6,27 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,81 (m, 2H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,13 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
200		LCMS m/z [M+1]: 543,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 6,73-6,93 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,77-5,84 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,15 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H).
201		LCMS m/z [M+1]: 570,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,78-5,90 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,14 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

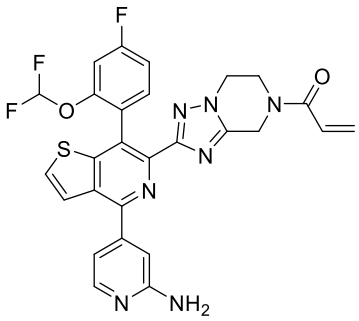
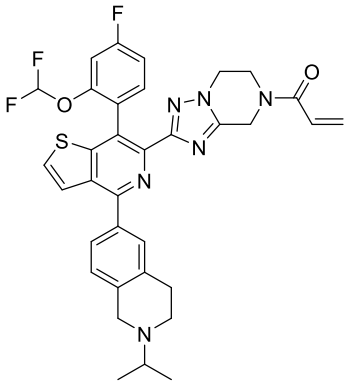
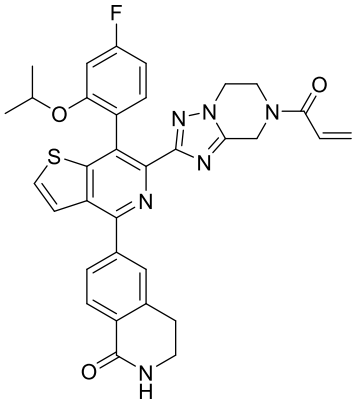
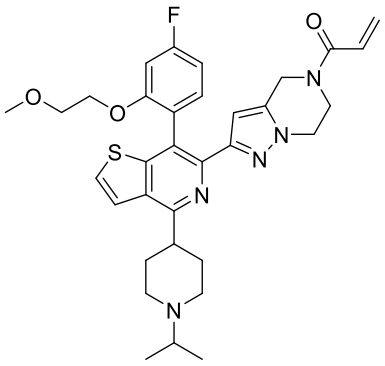
202		LCMS m/z [M+1]: 581,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,87 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,74-6,91 (m, 2H), 6,27 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,75-4,88 (m, 2H), 4,20-4,31 (m, 2H), 4,09-4,20 (m, 2H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,85-3,96 (m, 1H), 3,39 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H).
203		LCMS m/z [M+1]: 590,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,77-4,85 (m, 2H), 4,21-4,29 (m, 2H), 4,12-4,14 (m, 2H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,93-3,95 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H).
204		LCMS m/z [M+1]: 638,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23-8,29 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 3H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,37-7,50 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,81-6,95 (m, 2H), 6,26-6,29 (m, 2H), 5,62-5,83 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,43 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,18-4,23 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 2H), 3,85-3,88 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 1H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,37-3,42 (m, 2H), 3,27-3,29 (m, 3H), 3,07 (s, 3H).

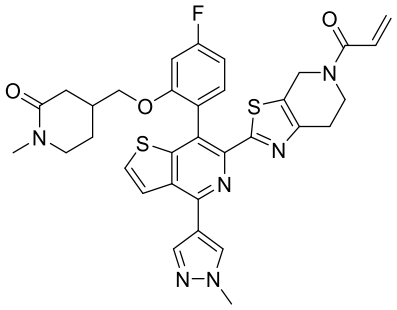
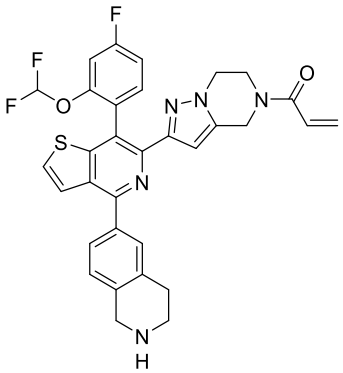
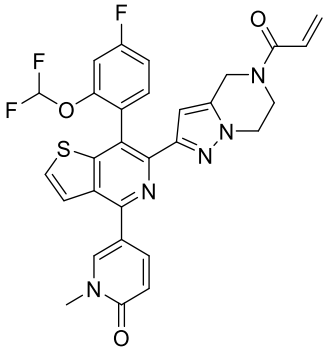
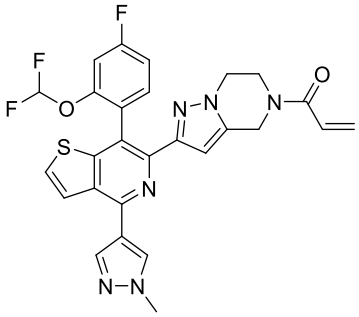
205		LCMS m/z [M+1]: 587,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 9,4, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77-6,89 (m, 3H), 6,73 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 4,91-4,94 (m, 2H), 4,12-4,17 (m, 4H), 3,97-4,02 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,37 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H).
206		LCMS m/z [M+1]: 515,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H),7,07 (dd, J = 10,9, 2,2 Hz, 1H), 6,72-6,96 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,77-5,83 (m, 2H), 4,86-4,89 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).
207		LCMS m/z [M+1]: 588,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 6,69-6,92 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,74-5,89 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,70-4,84 (m, 2H), 4,49-4,65 (m, 5H), 4,31 (s, 2H), 4,14 (t, J = 5,4 Hz, 2H),3,83-3,96 (m, 4H), 2,16-2,33 (m, 4H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

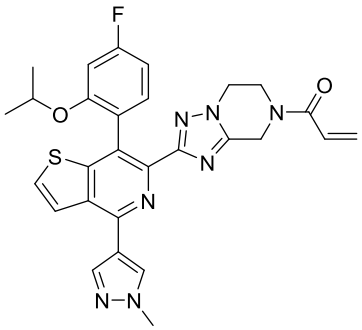
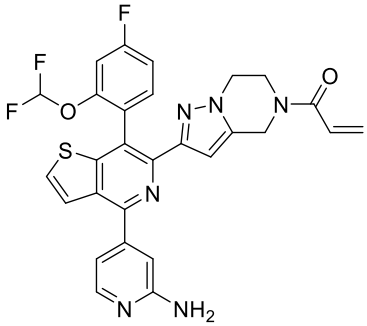
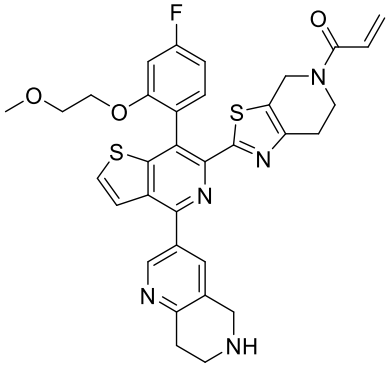
208		LCMS m/z [M+1]: 589,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (dd, J = 14,0, 5,2 Hz, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,75-6,88 (m, 3H), 6,27 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,73-5,81 (m, 2H), 4,77 (m, 2H), 4,44-4,50 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,12 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,41-3,70 (m, 7H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
209		LCMS m/z [M+1]: 605,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,68 (dd, J = 15,2, 5,6 Hz, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 6,96 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,74-6,91 (m, 2H), 6,27 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,79 (m, 2H), 4,26-4,64 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,1-4,13 (m, 2H), 3,99-4,04 (m, 1H), 3,89-3,94 (m, 1H), 3,43-3,75 (m, 7H), 3,38 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
210		LCMS m/z [M+1]: 638,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J=5,8 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,84 (dt, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,23-6,38 (m, 2H), 5,75 (dd, J = 10,0, 1,9 Hz, 1H), 5,43-5,48 (m, 1H), 4,71 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 4,44-4,51 (m, 3H), 4,32 (dd, J = 10,5, 3,5 Hz, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H), 3,85-3,89 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H).

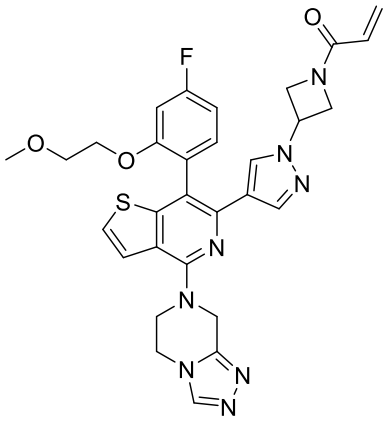
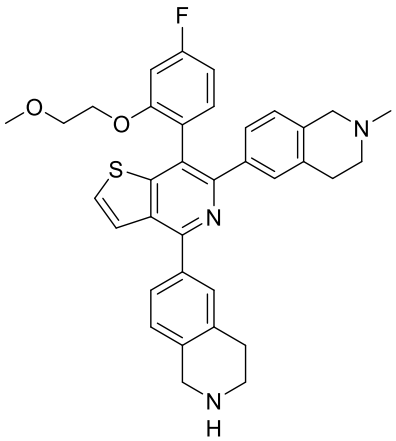
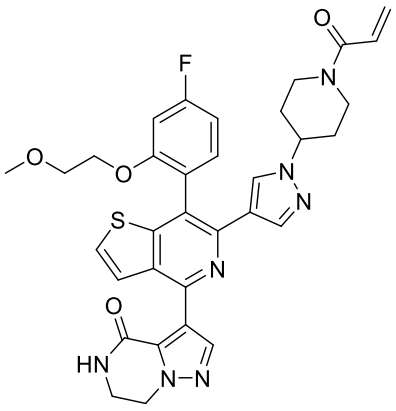
211		LCMS m/z [M+1]: 636,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 – 7,93 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 6,72-6,88 (m, 2H), 6,27 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,12-4,15 (m, 6H), 3,95-3,97 (m, 4H), 2,25-2,28 (m, 4H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
212		LCMS m/z [M+1]: 612,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07-8,14 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 6,77-6,95 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,77-5,85 (m, 2H), 4,77-4,90 (m, 2H), 4,28-4,51 (m, 2H), 4,11-4,18 (m, 5H), 3,80-3,94 (m, 2H), 3,00-3,12 (m, 2H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,58-1,75 (m, 2H), 1,13-1,28 (m, 1H).
213		LCMS m/z [M+1]: 653,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,28-8,35 (m, 2H), 8,00-8,15 (m, 2H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,25-7,45 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,50-6,70 (m, 1H), 6,25-6,30 (m, 1H), 5,75 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 5,55-5,65 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,70-4,00 (m, 6H), 3,05-3,20 (m, 2H), 2,00-2,40 (m, 4H), 1,60-1,90 (m, 2H), 1,20-1,35 (m, 1H).
213a		

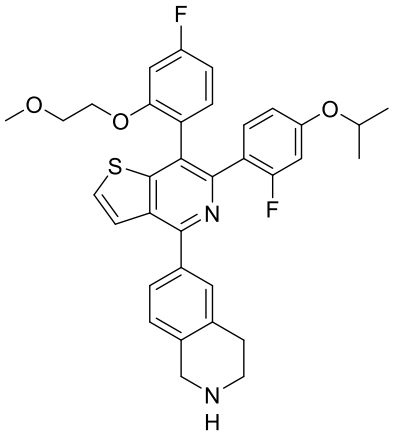
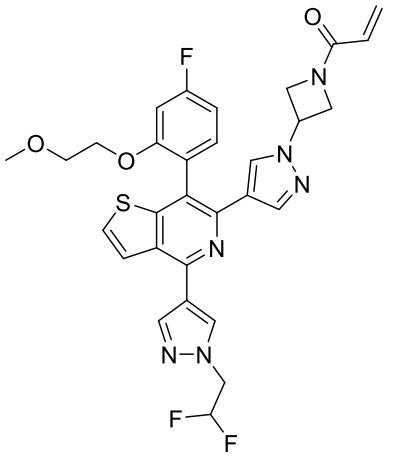
214		LCMS m/z [M+1]: 704,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25-8,35 (m, 1H), 7,80-8,00 (m, 4H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,40 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,72-6,80 (m, 1H), 6,50-6,70 (m, 1H), 6,27 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,76 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,55-4,00 (m, 8H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 2H), 2,00-2,40 (m, 4H), 1,60-1,90 (m, 2H), 1,20-1,35 (m, 1H).
214a		
215		LCMS m/z [M+1]: 619,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89-7,92 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 6,75-6,90 (m, 1H), 6,44-6,63 (m, 1H), 6,20-6,30 (m, 1H), 5,75-5,85 (m, 1H), 4,80-4,85 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,80-3,95 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,25-3,30 (m, 2H), 2,50-2,75 (m, 2H).
216		LCMS m/z [M+1]: 552,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99-8,06 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,08-7,19 (m, 2H), 6,53-6,96 (m, 2H), 6,3 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,81-5,88 (m, 1H), 4,92-5,04 (m, 2H), 4,1-4,23 (m, 4H), 4,07 (s, 3H).

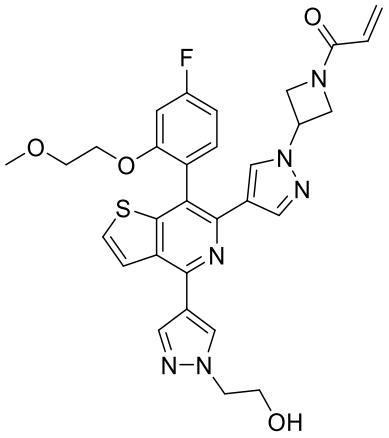
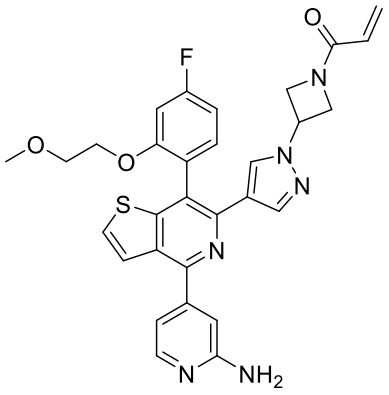
217		LCMS m/z [M+1]: 564,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 6,54-6,95 (m, 2H), 6,3 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,91-4,97 (m, 2H), 4,15 (s, 4H).
218		LCMS m/z [M+1]: 645,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88-8,02 (m, 3H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42-7,55 (m, 2H), 7,07-7,17 (m, 2H), 6,53-6,96 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 4,6 (s, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,72-3,9 (m, 2H), 3,32-3,58 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
219		LCMS m/z [M+1]: 609,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98-8,00 (m, 3H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,79-6,87 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,95-4,97 (m, 2H), 4,45-4,51 (m, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
220		LCMS m/z [M+1]: 604,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67-7,78 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,73-6,86 (m, 2H), 6,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,81-5,91 (m, 2H), 4,69-4,76 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 4H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,88-3,93 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,57-3,64 (m, 3H), 3,36-3,38 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,43-2,52 (m, 2H), 2,25-2,28 (m, 2H),

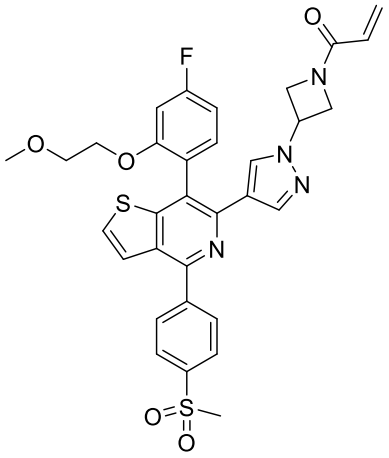
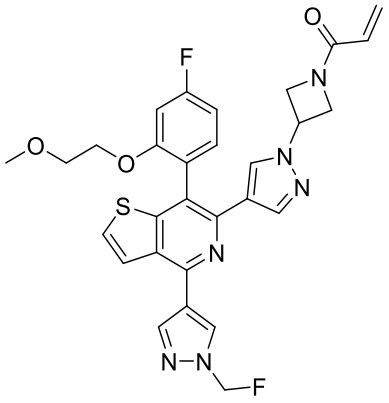
		1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
221		LCMS m/z [M+1]: 643,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 – 6,98 (m, 3H), 6,25 (t, J = 17,1 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,84-4,86 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,69-3,93 (m, 4H), 3,02-3,08 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 5H), 1,92-2,06 (m, 3H), 1,49-1,77 (m, 2H).
222		LCMS m/z [M+1]: 602,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 2H), 6,72-6,91 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,03-6,06 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,11-4,18 (m, 4H), 3,61 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28-3,30 (m, 2H).
223		LCMS m/z [M+1]: 578,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 6,56-6,93 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,82 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,07-4,23 (m, 4H), 3,74 (s, 3H).
224		LCMS m/z [M+1]: 551,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 14,1, 1,6 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 6,60-6,96 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,82-5,90 (m, 2H), 4,78-4,85 (m, 2H), 4,25-4,28 (m, 2H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,10 (s, 3H).

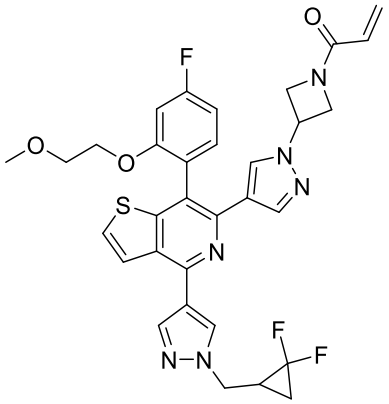
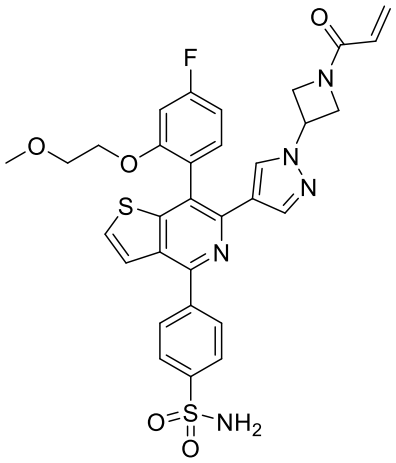
225		LCMS m/z [M+1]: 544,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 16,7, 5,7 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79-6,89 (m, 3H), 6,31 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,85-5,88 (m, 1H), 4,98-5,01 (m, 2H), 4,46-4,52 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 7H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
226		LCMS m/z [M+1]: 563,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 6,50-6,86 (m, 2H), 6,18-6,30 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,80-4,88 (m, 2H), 4,08-4,13 (m, 4H).
227		LCMS m/z [M+1]: 628,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,25 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,82-3,96 (m, 3H), 3,74 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,27 – 3,33 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,67-2,76 (m, 2H).

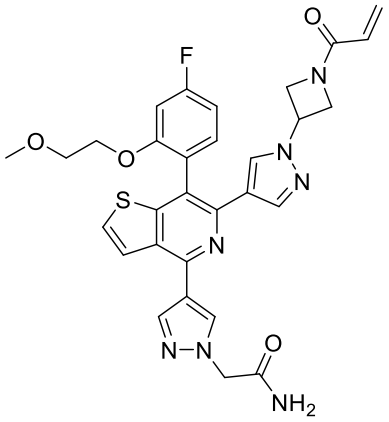
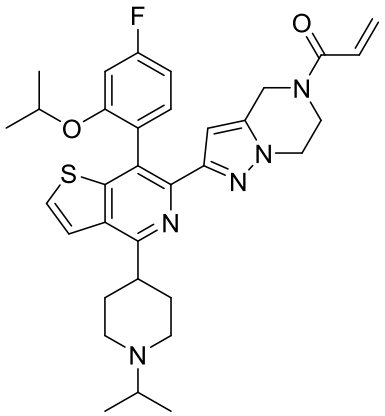
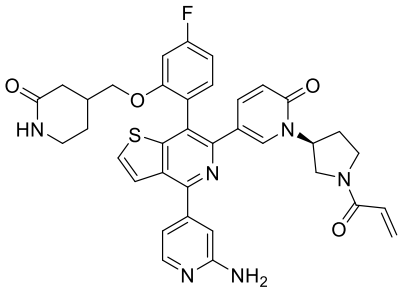
228		LCMS m/z [M+1]: 601,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 7,62 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,23-6,41 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,9, 2,3 Hz, 1H), 5,14-5,20 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,71 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,43-4,57 (m, 2H), 4,37 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,26 (dd, J=10,8, 5,1 Hz, 1H), 4,19 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,93-4,04 (m, 2H), 3,36 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H).
229		LCMS m/z [M+1]: 580,2 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,88 – 7,77 (m, 3H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 6,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,60 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (dd, J = 10,9, 5,7 Hz, 3H), 3,27 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,29 (s, 1H).
230		LCMS m/z [M+1]: 642,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,29 (d, J=5,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,12 (dd, J=2,3, 11,0 Hz, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 6,80 (dd, J=10,6, 16,8 Hz, 1H), 6,22 (dd, J=1,9, 16,8 Hz, 1H), 5,77 (dd, J=1,9, 10,6 Hz, 1H), 4,62-4,65 (m, 3H), 4,46-4,54 (m, 1H), 4,20-4,23 (m, 1H), 4,05-

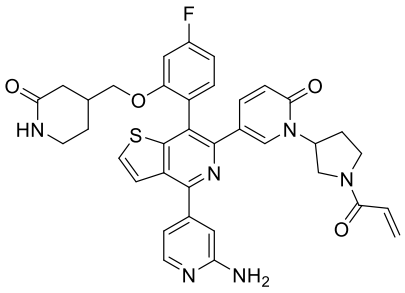
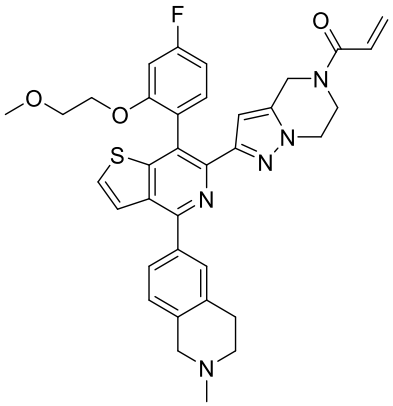
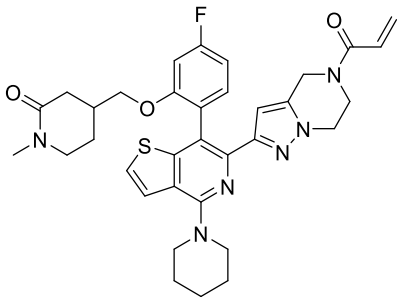
		4,10 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 3H), 3,40 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,14-2,17 (m, 2H), 1,85-1,91 (m, 2H).
231		LCMS m/z [M+1]: 587,7 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (dt, J = 5,6, 1,7 Hz, 1H), 7,93-7,80 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,33-7,16 (m, 1H), 7,10-6,82 (m, 2H), 6,82-6,66 (m, 1H), 4,67 (dp, J = 46,7, 6,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,16 (dddd, J = 26,0, 10,5, 6,6, 4,2 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 11,0, 5,1, 3,3 Hz, 1H), 3,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,17 (d, J = 16,1 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 5,9 Hz, 1H).
232		LCMS m/z [M+1]: 609,1 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) 8,50 (s, 1H), 8,32 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,44-6,24 (m, 3H), 5,77 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,24 (qd, J = 6,8, 6,2, 3,4 Hz, 1H), 4,75-4,67 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 4,49 (ddd, J = 9,5, 8,2, 1,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 11,1, 5,3 Hz, 1H), 4,03 (dt, J = 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,97 (dtd, J=11,1, 4,7, 1,3 Hz, 1H), 3,45-3,34 (m, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H).

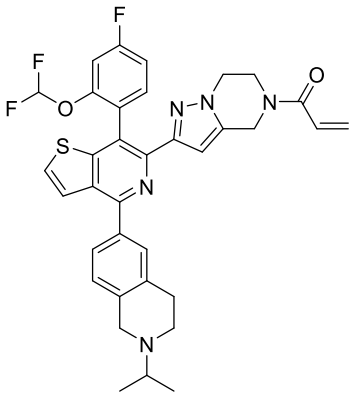
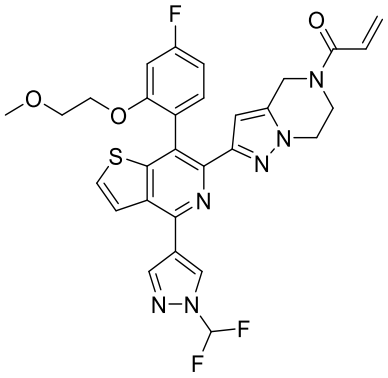
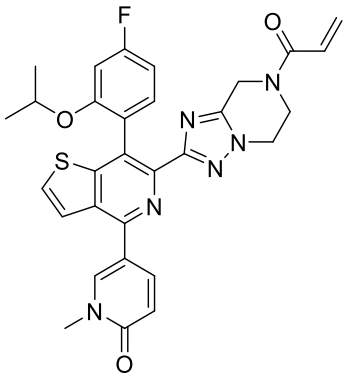
233		LCMS m/z [M+1]: 589,1 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,35 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,07 – 8,01 (m, 2H), 7,99 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 17,0, 2,2 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,1, 2,2 Hz, 1H), 5,29 (ddd, J = 13,2, 8,2, 5,1 Hz, 1H), 4,76 (ddd, J = 9,5, 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,51 (ddd, J = 10,9, 8,1, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,31 (dd, J = 11,0, 5,1 Hz, 1H), 4,08 (dt, J = 11,0, 4,1 Hz, 1H), 4,04-3,96 (m, 3H), 3,44 (dd, J = 5,2, 3,8 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H).
234		LCMS m/z [M+1]: 571,6 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,39-7,22 (m, 4H), 7,09 (dt, J = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,43-6,24 (m, 2H), 5,79 (dd, J = 10,2, 2,2 Hz, 1H), 5,29-5,18 (m, 1H), 4,75 (ddd, J = 9,5, 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 9,7, 5,1 Hz, 1H), 4,50 (ddd, J = 10,9, 8,1, 1,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 4,12-3,97 (m, 2H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H).

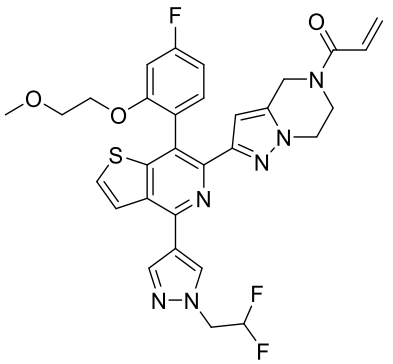
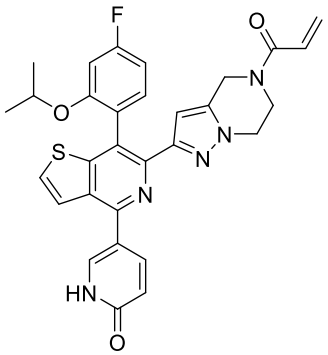
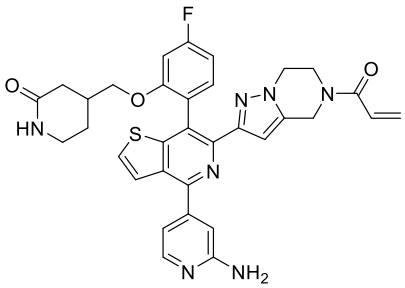
235		LCMS m/z [M+1]: 533,7 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (q, J = 8,5 Hz, 4H), 7,79 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,43-6,23 (m, 2H), 5,78 (dd, J = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 5,33-5,19 (m, 1H), 4,75 (ddd, J = 9,5, 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 9,7, 5,1 Hz, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 11,0, 5,3 Hz, 1H), 4,14-3,93 (m, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).
236		LCMS m/z [M+1]: 577,1 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 7,85 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 6,6, 2,8 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 8,3, 6,6, 3,3 Hz, 1H), 7,07 (dt, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,92 (tt, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,42-6,34 (m, 1H), 6,32-6,26 (m, 2H), 6,17 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,58 (ddd, J = 8,3, 4,8, 2,0 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,04 (ddd, J = 9,2, 5,3, 1,7 Hz, 1H), 3,98 (ddt, J = 8,7, 4,4, 2,4 Hz, 1H), 3,39 (td, J = 4,6, 2,0 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 2,3 Hz, 3H).

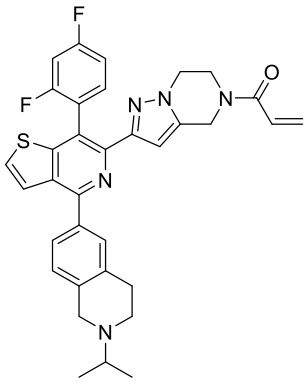
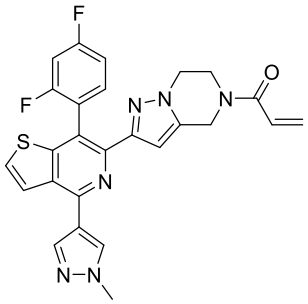
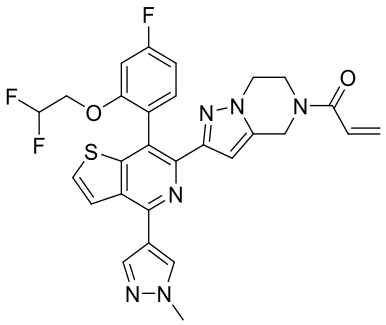
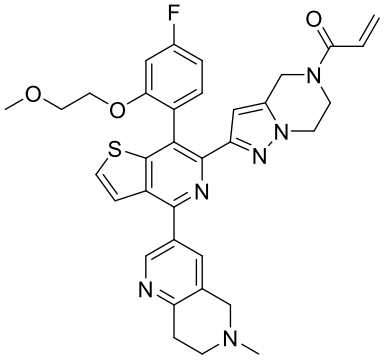
237		LCMS m/z [M+1]: 635,1 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 5,26 (ttd, J = 7,8, 5,1, 2,2 Hz, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,52-4,39 (m, 3H), 4,33 (dd, J = 11,0, 5,3 Hz, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,39 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 2,35 (td, J = 12,2, 7,3 Hz, 2H), 1,68 (dtd, J = 12,0, 7,6, 4,0 Hz, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H).
238		LCMS m/z [M+1]: 634,1 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (t, J = 1,8 Hz, 4H), 7,77 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 8,4, 5,3, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 0H), 4,75 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 9,6, 5,2 Hz, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 10,9, 5,2 Hz, 1H), 4,08 (dt, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 4,01 (dt, J = 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 0,9 Hz, 3H).

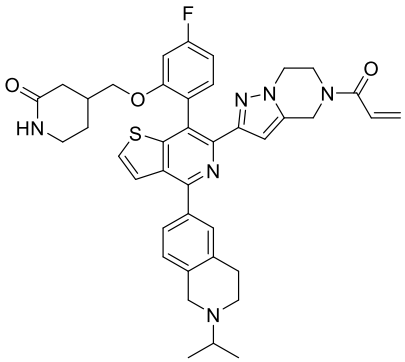
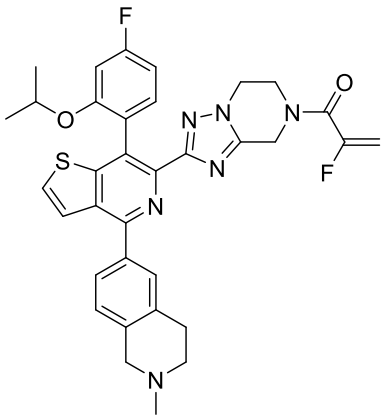
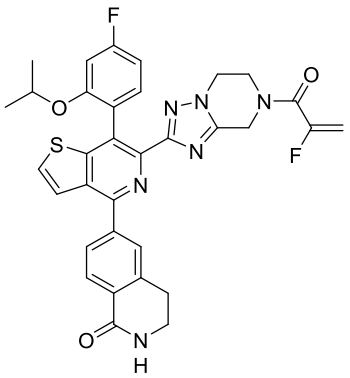
239		LCMS m/z [M+1]: 602,1 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 5,7, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 8,4, 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,46-6,34 (m, 1H), 6,30 (dd, J = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,26 (dq, J = 10,0, 4,3, 2,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 11,0, 5,3 Hz, 1H), 4,10-3,92 (m, 3H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H).
240		LCMS m/z [M+1]: 588,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69-7,86 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,91 (m, 3H), 6,28 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,76-5,84 (m, 2H), 4,75-4,82 (m, 2H), 4,45-4,49 (m, 1H), 4,19-4,23 (m, 2H), 4,11-4,13 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,59-3,64 (m, 3H), 3,31-3,36 (m, 2H), 2,46-2,61 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
241		LCMS m/z [M+1]: 665,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26-8,30 (m, 1H), 8,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 6,50-6,74 (m, 2H), 6,25-6,29 (m, 1H), 5,74 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 5,51-5,60 (m, 1H), 3,55-3,96 (m, 6H), 3,09-3,12 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,58-

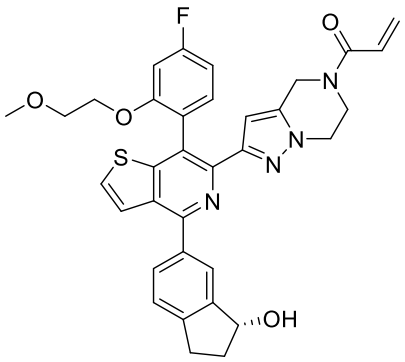
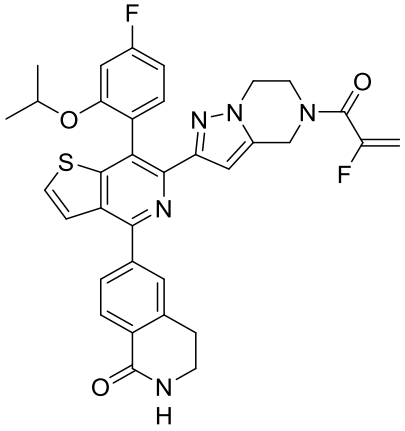
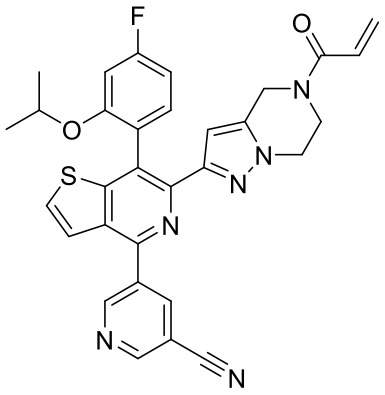
		1,60 (m, 1H), 1,15-1,24 (m, 1H).
241a		
242		LCMS m/z [M+1]: 624,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89-7,99 (m, 3H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 6,68-6,96 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,77-5,92 (m, 2H), 4,62-4,84 (m, 3H), 4,47-4,58 (m, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 4,10-4,16 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,63-3,93 (m, 1H), 3,46-3,61 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,08 (s, 3H).
243		LCMS m/z [M+1]: 629,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,70-6,98 (m, 2H), 6,27 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,77-5,87 (m, 1H), 5,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 4,63-4,77 (m, 1H), 4,24-4,46 (m, 2H), 4,07-4,18 (m, 2H), 3,93-4,01 (m, 4H), 3,72-3,92 (m, 2H), 3,08-3,22 (m, 3H), 2,78 (d, J = 19,3 Hz, 3H), 1,66-2,06 (m, 10H), 1,22-1,38 (m, 1H).

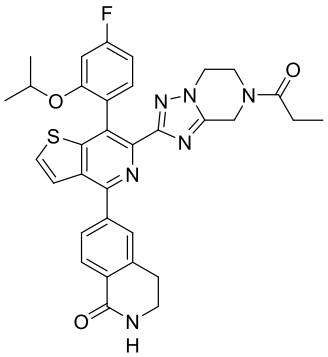
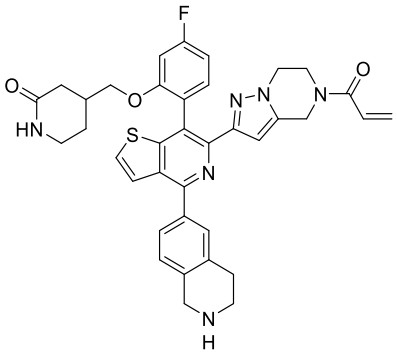
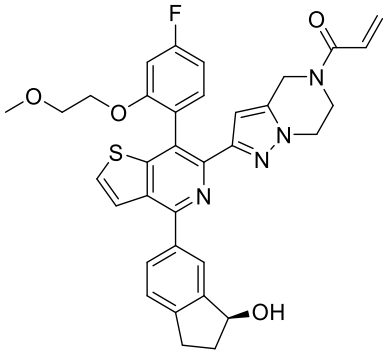
244		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88-7,96 (m, 3H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,14-7,25 (m, 2H), 6,72-6,94 (m, 2H), 7,27 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,98-6,07 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,84-4,87 (m, 1H), 4,75-4,82 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,16-4,22 (m, 2H), 4,07-4,14 (m, 2H), 3,74-3,90 (m, 2H), 3,35-3,53 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
245		LCMS m/z [M+1]: 595,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56-7,86 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 11,0, 1,7 Hz, 1H), 6,71-6,95 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,76-4,78 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,96-4,16 (m, 4H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H).
246		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,37 (dt, J = 8,0, 7,0 Hz, 1H), 6,73-6,86 (m, 4H), 6,30 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,40-4,51 (m, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

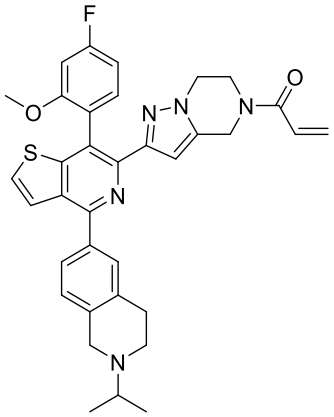
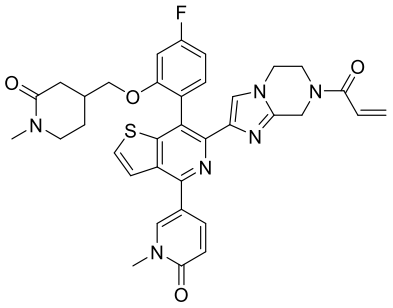
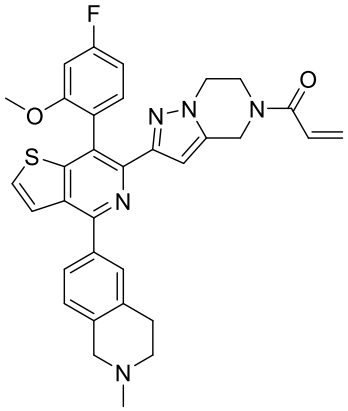
247		LCMS m/z [M+1]: 571,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (dt, J = 8,0, 7,0 Hz, 1H), 6,73-6,86 (m, 4H), 6,30 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,40-4,51 (m, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
248		LCMS m/z [M+1]: 556,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,27 (m, 2H), 7,94 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 6,75 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,76-5,85 (m, 2H), 4,72-4,82 (s, 2H), 4,49-4,54 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,12 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,06 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
249		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,77 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,71-6,93 (m, 2H), 6,28 (d, J=17,2 Hz, 1H), 5,88-5,98 (m, 1H), 5,82 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,72-4,82 (m, 2H), 4,10-4,25 (m, 4H), 3,71-3,91 (m, 2H), 2,82-3,16 (m, 2H), 1,86-2,12 (m, 2H), 1,51-1,82 (m, 2H), 1,08-1,22 (m, 1H).

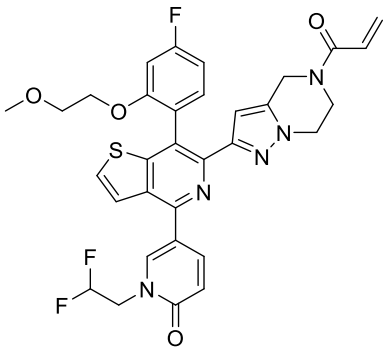
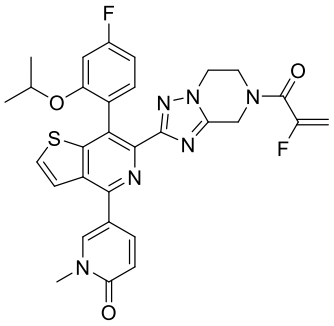
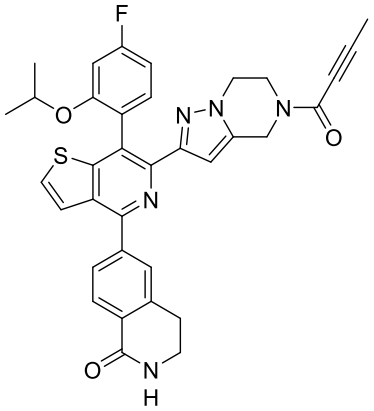
250		LCMS m/z [M+1]: 596,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,95 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,08-7,19 (m, 2H), 6,66-7,02 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,03-6,16 (m, 1H), 5,76-5,86 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,05-4,22 (m, 4H), 3,73-3,89 (m, 2H), 3,34-3,58 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
251		LCMS m/z [M+1]: 565,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,51-7,62 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 6,68-6,94 (m, 1H), 6,28 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,93-6,03 (m, 1H), 5,77-5,87 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,20-4,31 (m, 2H), 4,11-4,18 (m, 2H), 4,08 (s, 3H).
252		LCMS m/z [M+1]: 653,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,76-6,92 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,65-5,94 (m, 3H), 4,77-4,86 (m, 2H), 4,28-4,37 (m, 2H), 4,12-4,26 (m, 4H), 4,11 (s, 3H).
253		LCMS m/z [M+1]: 625,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96-7,05 (m, 1H), 6,69-6,92 (m, 2H), 6,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,74-5,94 (m, 2H), 4,62-4,85 (m, 4H), 4,17-4,28 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 2H), 4,00-4,09 (m, 1H), 3,89-3,97 (m, 1H), 3,73-3,87 (m, 2H), 3,45 (t, J = 6,0 Hz,

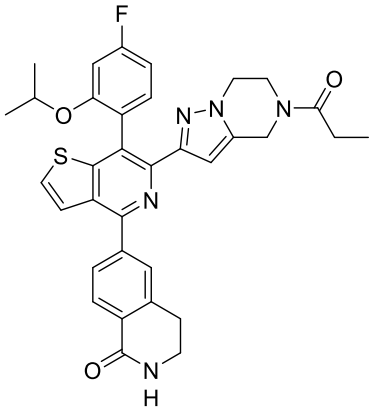
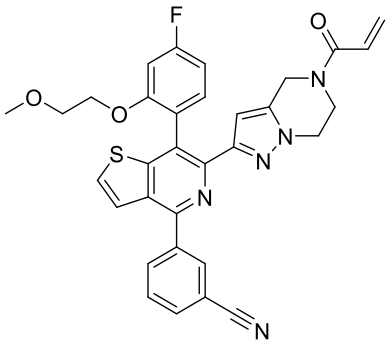
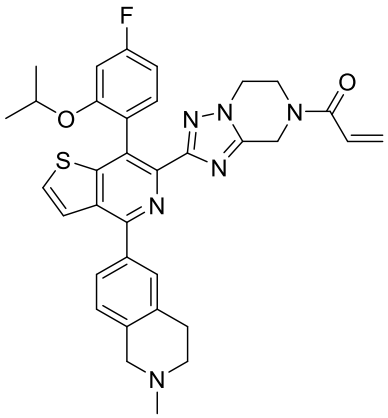
		2H), 3,39 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,65 (s, 1H).
254		LCMS m/z [M+1]: 705,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-8,03 (m, 3H), 7,74 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,06 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,69-6,99 (m, 2H), 6,28 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,80-5,85 (m, 2H), 4,73-4,86 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,08-4,35 (m, 4H), 3,73-3,97 (m, 4H), 3,37-3,58 (m, 3H), 3,02-3,18 (m, 2H), 1,96-2,15 (m, 2H), 1,56-1,79 (m, 2H), 1,49 (dd, J = 23,0, 6,6 Hz, 6H), 1,17-1,28 (m, 1H).
255		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75-6,84 (m, 2H), 5,36-5,45 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,67-4,71 (m, 1H), 4,42-4,48 (m, 2H), 4,13-4,18 (m, 4H), 3,83-3,84 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
256		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74-6,83 (m, 2H), 5,35-5,45 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,41-4,47 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 4H), 3,59 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,19-1,32 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

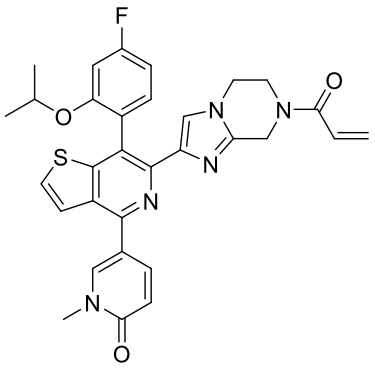
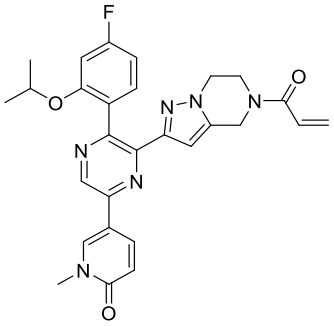
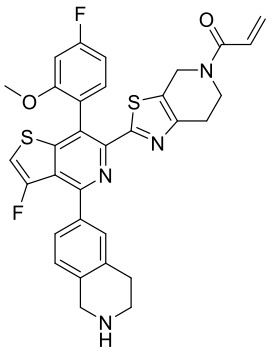
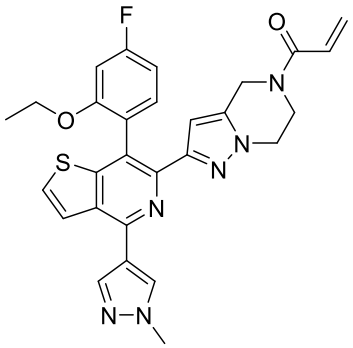
257		LCMS m/z [M+1]: 611,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 6,73-6,70 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,81-5,85 (m, 2H), 5,36 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,71-4,86 (m, 2H), 4,00-4,34 (m, 6H), 3,43 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,18-3,27 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,96-3,04 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H).
258		LCMS m/z [M+1]: 626,2 ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97-8,01 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (d = 10,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,28-5,41 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,33 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
259		LCMS m/z [M+1]: 565,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,89 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 11,4, 2,2 Hz, 1H), 6,71 - 6,87 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,78 - 5,85 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,47-4,55 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,12 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

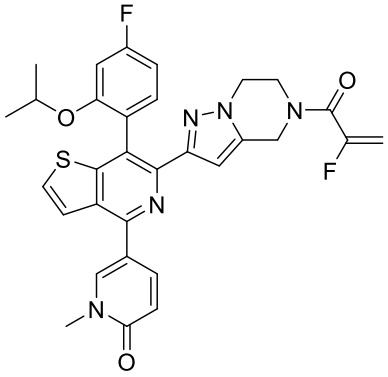
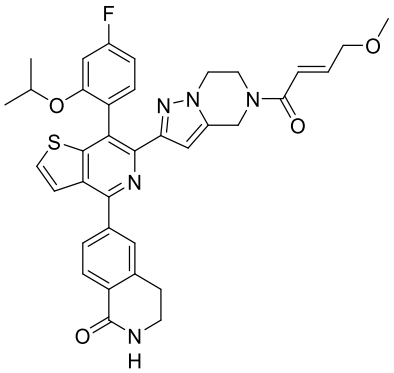
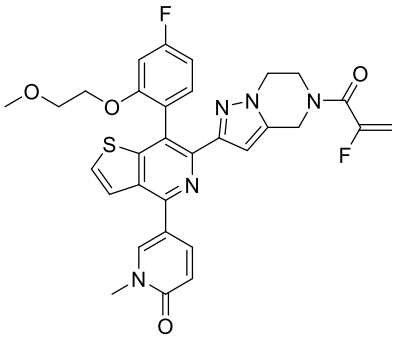
260		LCMS m/z [M+1]: 611,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,96-8,01 (m, 3H), 7,79 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=11,4, 1,8 Hz, 1H), 6,81 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,84-4,89 (m, 2H), 4,46-4,52 (m, 1H), 4,04-4,17 (m, 4H), 3,60 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,15 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,46-2,57 (m, 2H), 1,10-1,16 (m, 3H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J=5,7 Hz, 3H).
261		LCMS m/z [M+1]: 663,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 – 8,02 (m, 3H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,07 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,72-3,98 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,75-5,86 (m, 2H), 4,72-4,83 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,12-4,45 (m, 4H), 3,81-3,93 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,02-3,16 (m, 2H), 1,92-2,05 (m, 2H), 1,55-1,79 (m, 2H), 1,16-1,28 (m, 1H).
262		LCMS m/z [M+1]: 611,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76-6,91 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,83 (m, 2H), 5,36 (t, J = 6,4 Hz, 1H),4,71-4,78 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,11-4,18 (m, 3H), 3,99-4,08 (m, 2H), 3,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H)), 3,17-3,32 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,95-3,03 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H).

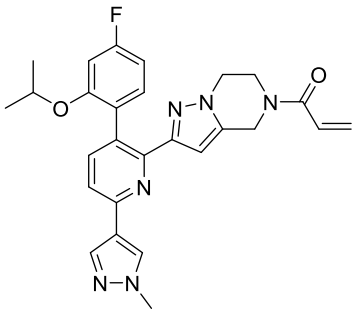
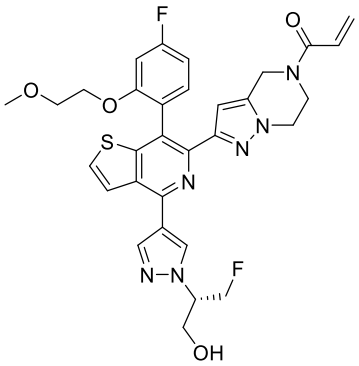
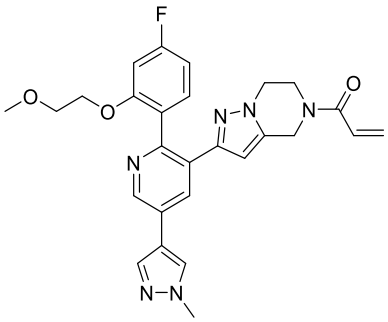
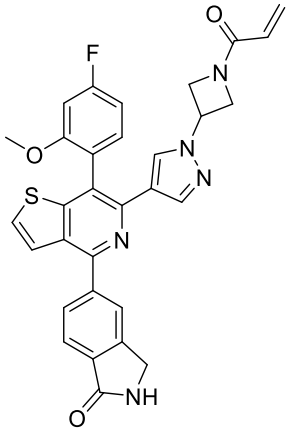
263		LCMS m/z [M+1]: 608,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,71-6,95 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,76-5,88 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,22-4,33 (m, 2H), 4,09-4,18 (m, 2H), 3,74-3,91 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,35-3,57 (m, 4H), 1,52 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
264		LCMS m/z [M+1]: 653,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 15,1, 8,4 Hz, 1H), 7,01-7,17 (m, 2H), 6,75-6,94 (m, 2H), 6,47 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,17-5,27 (m, 2H), 4,05-4,20 (m, 4H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,72-3,88 (m, 4H), 3,06-3,20 (m, 2H), 2,72-2,79 (m, 3H), 1,87-2,32 (m, 2H), 1,54-1,72 (m, 2H).
265		LCMS m/z [M+1]: 580,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88-7,96 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,69-6,98 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,75-5,89 (m, 2H), 4,67-4,87 (m, 3H), 4,41-4,66 (m, 1H), 4,22-4,36 (m, 2H), 4,14 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,72-4,06 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,33-3,63 (m, 3H), 3,13 (s, 3H).

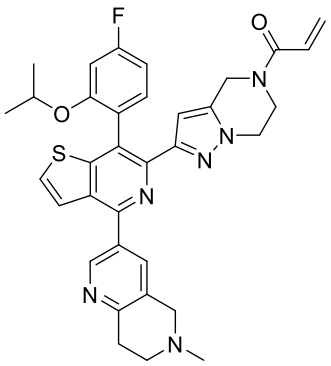
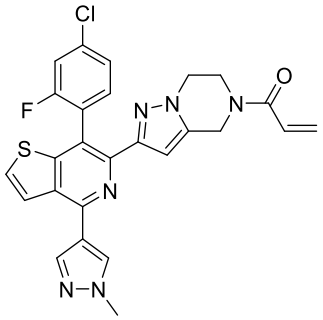
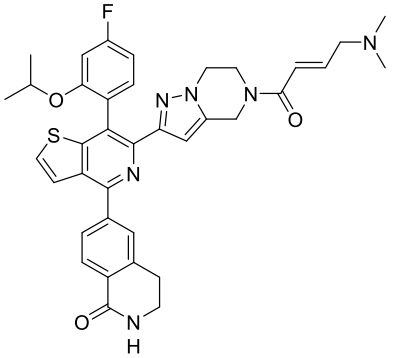
266		LCMS m/z [M+1]: 636,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,87-6,95 (m, 1H), 6,69-6,87 (m, 2H), 6,15-6,49 (m, 2H), 5,83 (m, 2H), 4,68-4,87 (m, 2H), 4,52-4,65 (m, 2H), 4,23-4,34 (m, 2H), 4,11-4,20 (m, 2H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H).
267		LCMS m/z [M+1]: 589,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74-6,88 (m, 3H), 5,33-5,46 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,43-4,49 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 4H), 3,73 (m, 3H), 1,03 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
268		LCMS m/z [M+1]: 620,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 5,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,56-4,60 (m, 1H), 4,10-4,34 (m, 4H), 3,62 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,06 (d, J = 9,8 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 4,4 Hz, 3H).

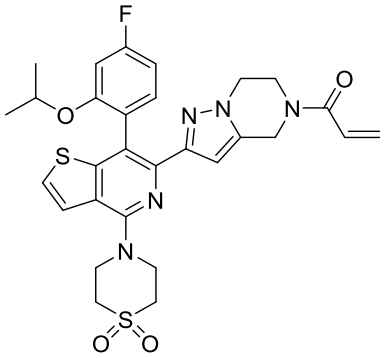
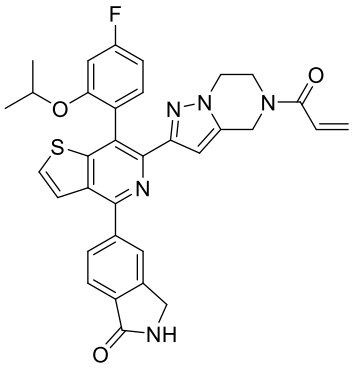
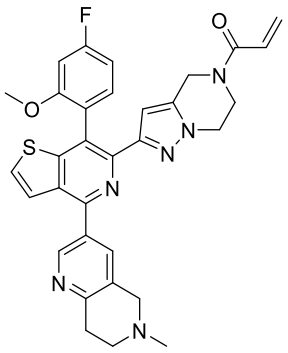
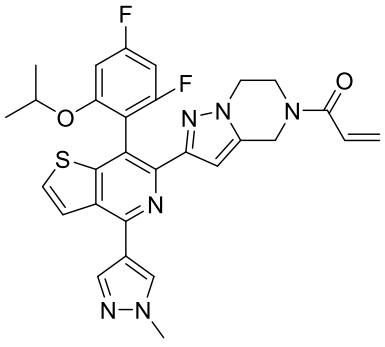
269		LCMS m/z [M+1]: 610,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,69-474 (m, 2H), 4,55-4,61 (m, 1H), 4,24-4,23 (m, 2H), 4,02-4,08 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,41-2,57 (m, 2H), 1,08-1,16 (m, 6H), 0,93 (d, J = 5,7 Hz, 3H).
270		LCMS m/z [M+1]: 580,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,73-6,95 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,75-5,85 (m, 2H), 4,70-4,87 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,05-4,17(m, 3H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H).
271		LCMS m/z [M+1]: 609,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92-7,96 (m, 2H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 6,76-6,84 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,88-4,95 (m, 2H), 4,68-4,72 (m, 1H), 4,42-4,48 (m, 2H), 4,12-4,18 (m, 4H), 3,84-3,87 (m, 1H), 3,35-3,52 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

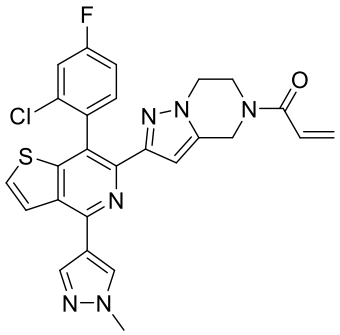
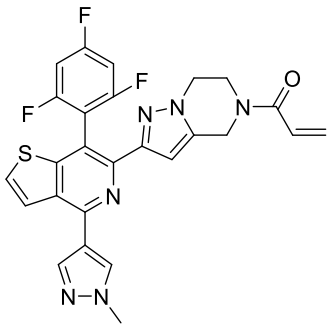
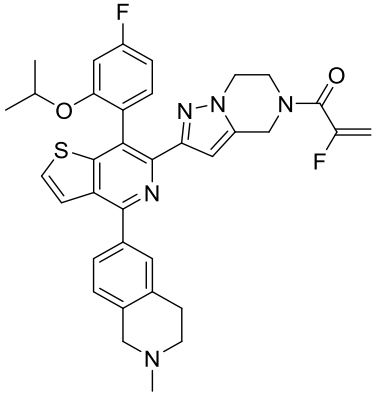
272		LCMS m/z [M+1]: 570,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,76-6,98 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,34 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,10-5,24 (m, 2H), 4,57-4,63 (m, 1H), 4,09-4,25 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
273		LCMS m/z [M+1]: 515,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,78-8,81 (m, 1H), 8,40-8,45 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 6,66-6,90 (m, 4H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 2H), 4,08-4,16 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 0,73-1,14 (m, 6H).
274		LCMS m/z [M+1]: 601,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,71 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,74-6,88 (m, 2H), 6,22-6,26 (m, 1H), 5,76-5,80 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,90-3,91 (m, 2H), 3,58-3,60 (m, 5H), 3,25-3,26 (m, 2H), 2,70-2,71 (m, 2H).
275		LCMS m/z [M+1]: 529,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,35 (s,1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,74-6,94 (m, 2H), 6,49 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,78-5,83 (m, 2H), 4,77-4,85 (m, 2H), 4,31-4,38 (m, 2H), 4,14-4,17 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,86-4,05 (m, 2H),

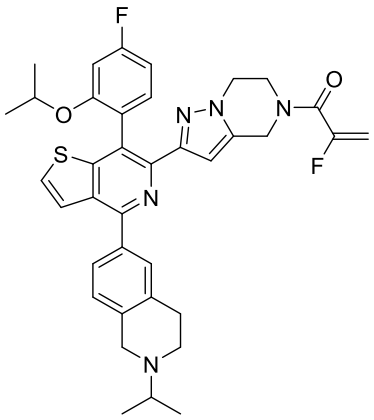
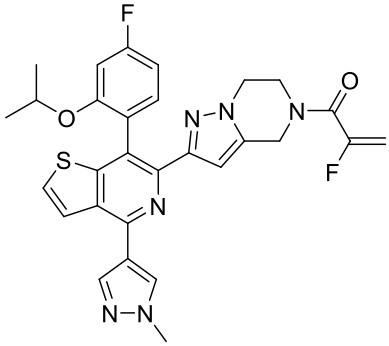
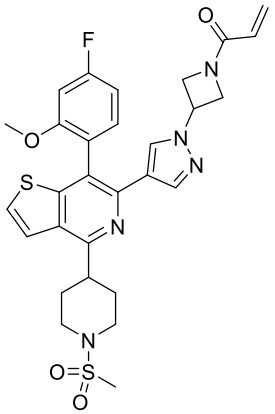
		1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H) .
276		LCMS m/z [M+1]: 588,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 – 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25-5,42 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,49-4,62 (m, 1H), 4,31-4,39 (m, 2H), 4,09-4,14 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
277		LCMS m/z [M+1]: 652,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 6,66-6,75 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,17-3,20 (m, 2H), 1,10 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
278		LCMS m/z [M+1]: 604,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09-8,14 (m, 2H), 7,94 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=10,9, 1,8 Hz, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,79 (d, J=9,4 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,29-5,41 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,33-4,35 (m, 2H), 4,10-4,13 (m, 2H), 4,06-4,08 (m, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,41 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H).

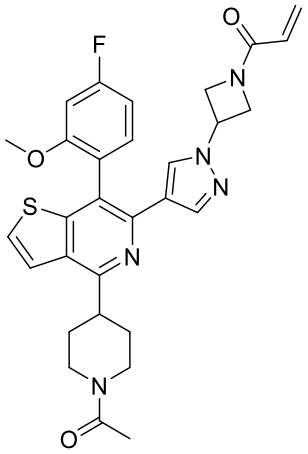
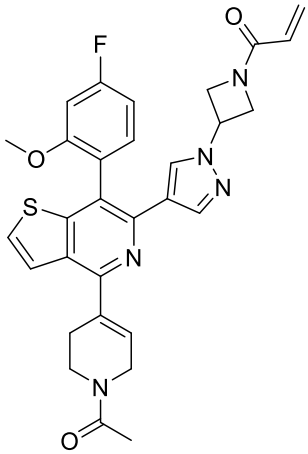
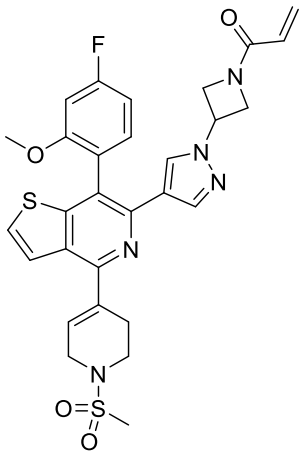
279		LCMS m/z [M+1]: 487,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,87 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz 1H), 5,78-5,82 (m, 2H), 4,75-4,83 (m, 2H), 4,45-4,51 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,13-4,15 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,00 (m, 6H).
280		LCMS m/z [M+1]: 621,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 5,5, 17,8 Hz, 2H), 7,38 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J=10,3 Hz, 1H), 6,71-6,95 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,82-5,85 (m, 2H), 4,93-5,05 (m, 2H), 4,75-4,82 (m, 3H), 3,97-4,16 (m,8H), 3,4 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H).
281		LCMS m/z [M+1]: 503,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (s,1H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 10,9, 1,7 Hz, 1H), 6,72-6,94 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,67-5,84 (m, 2H), 4,70-4,85(m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (t, J = 5,50 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H).
282		LCMS m/z [M+1]: 566,4 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,68 (brs, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (td, J = 8,0, 2,4 Hz,1H), 6,33 (dd, J = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,69 (dd,

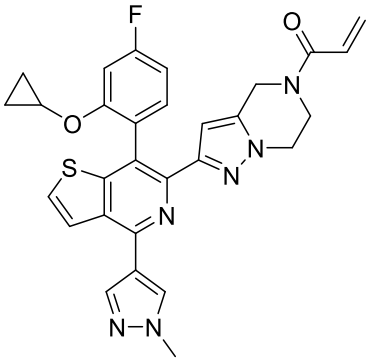
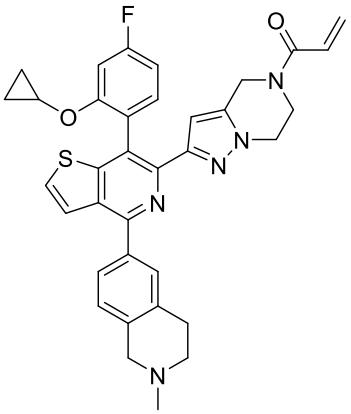
		J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 5,32-5,26 (m, 1H), 4,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,42-4,31 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,66 (s, 3H).
283		LCMS m/z [M+1]: 609,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 9,16 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,87(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,71-6,98 (m, 3H), 6,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,75-5,86 (m, 2H), 4,60-4,85 (m, 4H), 4,46-4,56 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,10-4,19 (m, 2H), 3,70-3,98 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,17(s, 3H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
284		LCMS m/z [M+1]: 519,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,74-6,90 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,13 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H).
285		LCMS m/z [M+1]: 665,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93-8,05 (m, 3H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 1H), 6,84-7,04 (m, 3H), 6,70-6,81 (m, 1H), 5,84 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,52-4,61 (m, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H), 4,07-4,21 (m, 2H), 3,90-3,42 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,84-2,97 (m, 6H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

286		LCMS m/z [M+1]: 596,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7,75-7,77 (m, 1H), 7,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77-6,92 (m, 3H), 6,27 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,45-4,52 (m, 1H), 4,21-4,29 (m, 6H), 4,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,34-3,48 (m, 4H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
287		LCMS m/z [M+1]: 594,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,23 (s, 1H), 8,05-8,17 (m, 3H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,79 – 6,96 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,73-4,84 (s, 2H), 4,53-4,61 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,13 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
288		LCMS m/z [M+1]: 581,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 9,13 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77-6,98 (m, 3H), 6,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,75-5,90 (m, 2H), 4,60-4,85 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 4,10-4,19 (m, 2H), 3,70-3,98 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,17(s, 3H)
289		LCMS m/z [M+1]: 561,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,74-6,90 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,74-4,87 (m, 2H), 4,58-4,66 (m, 1H), 4,28-4,39 (m, 2H),

		4,16 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
291		LCMS m/z [M+1]: 519,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07-8,10 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 1H), 6,76-6,91 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,83-5,85 (m, 2H), 4,78-4,85 (m, 2H), 4,29-4,31 (m, 2H), 4,11-4,16 (m, 2H), 4,10 (s, 3H).
292		LCMS m/z [M+1]: 521,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95-8,02 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,73-6,93 (m, 1H), 6,24-6,36 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,09-4,23 (m, 4H), 4,07 (s, 3H).
293		LCMS m/z [M+1]: 626,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91-7,93 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,28-5,39 (m, 2H), 4,76-4,87 (m, 2H), 4,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,10 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,52-3,87 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

294		LCMS m/z [M+1]: 654,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92-7,94 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,28-5,39 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,55-4,59 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,38-3,48 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,09 (d, J=5,6 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
295		LCMS m/z [M+1]: 561,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,29-5,40 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,11-4,13 (m, 5H), 1,08 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
296		LCMS m/z [M+1]: 596,4 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,93 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,33 (dd, J = 16,8, 10,0 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,70-5,66 (m, 1H), 5,35-5,28 (m, 1H), 4,62 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,32 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 5H), 2,17-1,98 (m, 4H)

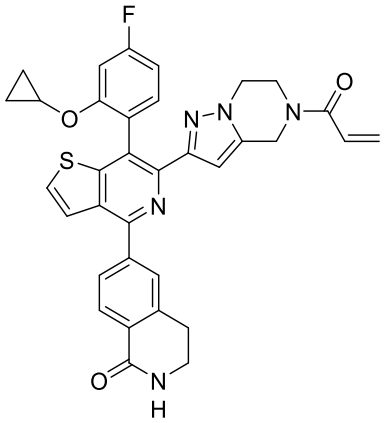
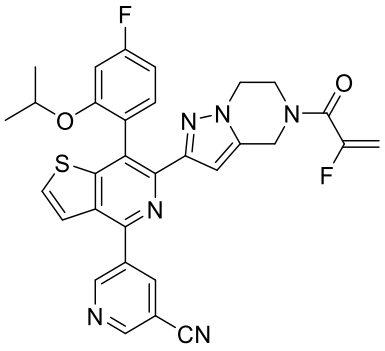
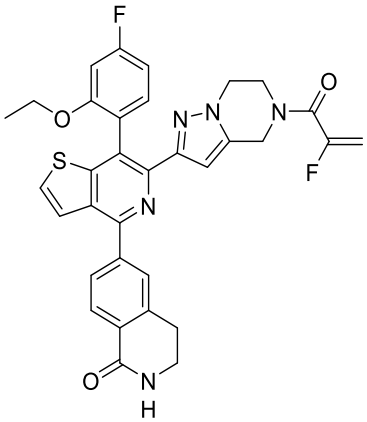
297		LCMS m/z [M+1]: 560,3 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,85 (brs, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,33 (dd, J = 16,8, 10,0 Hz 1H), 6,12 (dd, J = 17,2, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 5,33-5,27 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,99 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,62-3,57 (m, 4H), 3,31-3,28 (m, 1H), 2,78 (td, J = 12,4, 2,8 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,01-1,79 (m, 4H)
298		LCMS m/z [M+1]: 558,4 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,85 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,6Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 17,2, 10,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 5,29-5,24 (m, 1H), 4,62 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,41-4,24 (m, 4H), 4,13-4,12 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,11 (d, J = 8,8 Hz, 3H).
299		LCMS m/z [M+1]: 594,4 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,86 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 16,8, 10,0 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 17,2, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,30-5,24 (m, 1H), 4,63 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42-4,31 (m, 2H), 4,13-4,11

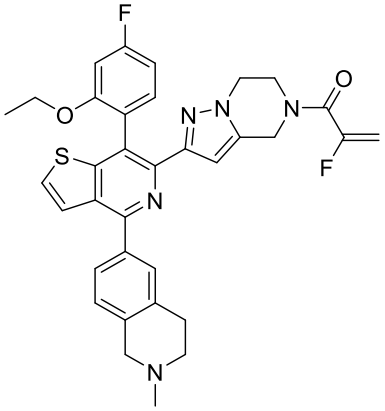
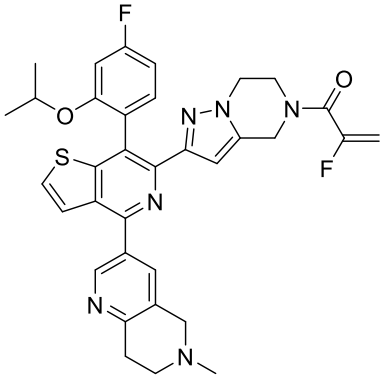
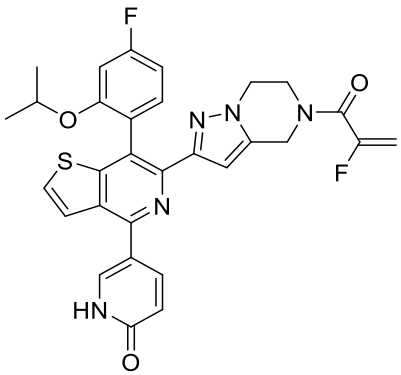
		(m, 1H), 4,02 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,96 (brs, 2H)
300		LCMS m/z [M+1]: 606,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89-7,95 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 6,80-6,97 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,75-5,87 (m, 2H), 4,66-4,85 (m, 3H), 4,45-4,59 (m, 1H), 4,24-4,33 (m, 2H), 4,12-4,17 (m, 2H), 3,80-3,94 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,35-3,51 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 0,61-0,72 (m, 2H), 0,47-0,54 (m, 1H), 0,00-0,05 (m, 1H).
301		LCMS m/z [M+1]: 541,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,15 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75-6,94 (m, 2H), 6,28 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,67-4,79 (m, 2H), 4,18-4,27 (m, 2H), 4,10-4,16 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,63-3,68 (m, 1H), 0,56-0,66 (m, 2H), 0,47-0,54 (m, 1H), 0,08-0,01 (m, 1H).

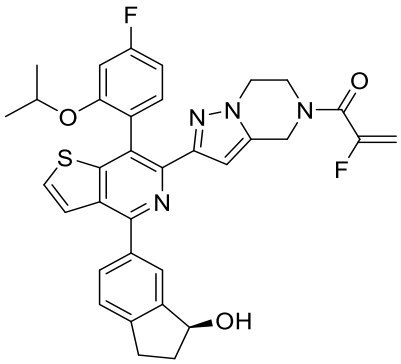
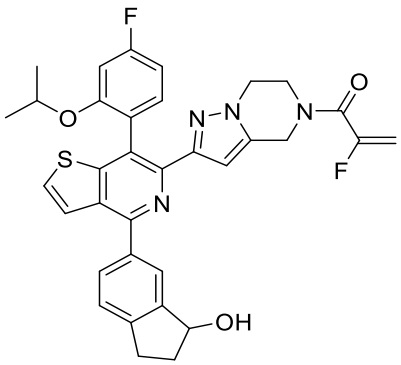
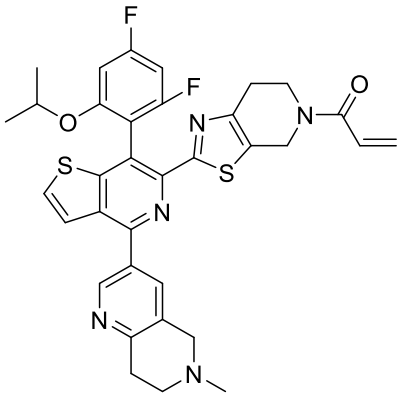
[0180] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos seleccionados de los incluidos en la Tabla 2, o sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de estos.

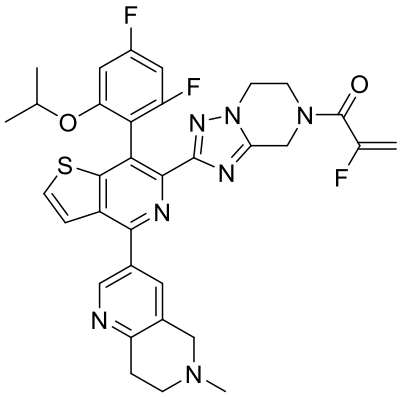
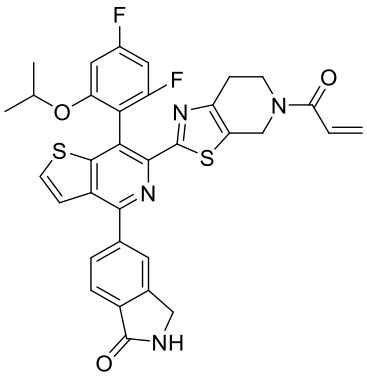
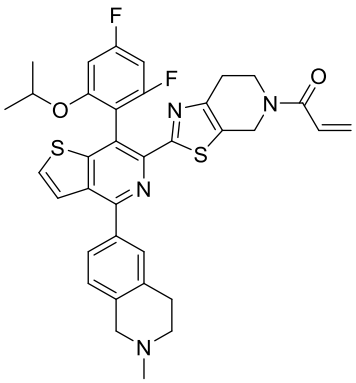
Tabla 2. Compuestos seleccionados de la presente descripción.

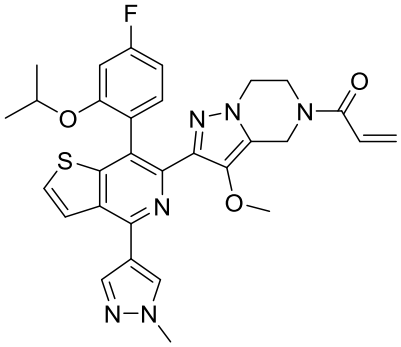
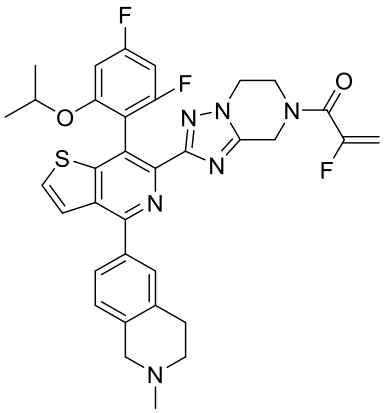
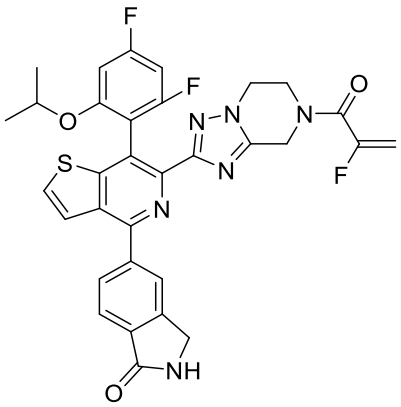
Núm. de compuesto	**Estructura**	**Datos analíticos**

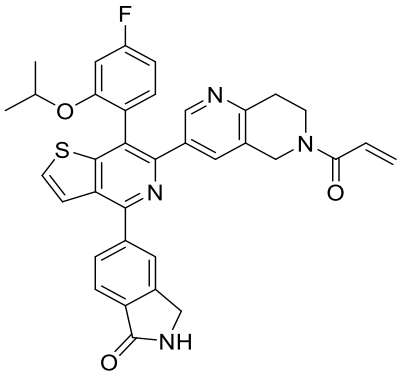
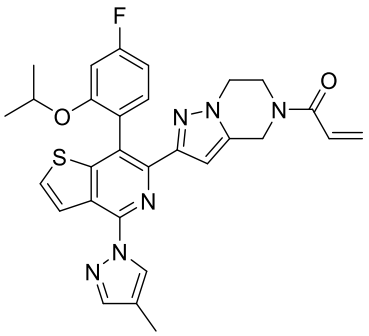
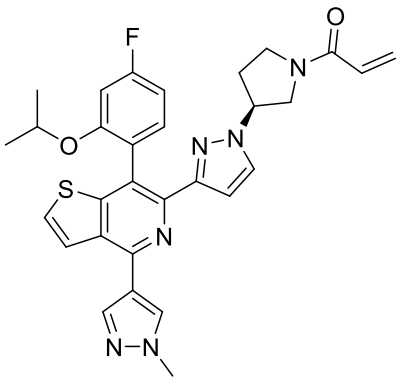
302		LCMS m/z [M+1]: 606,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 5,6, 28,6 Hz, 2H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,74-6,94 (m, 2H), 6,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,60 (s, 3H), 4,17-4,30 (m, 2H), 4,07-4,16 (m, 2H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,70-0,57 (m, 2H), 0,49-0,56 (m, 1H), 0,04-0,05 (m, 1H).
303		LCMS m/z [M+1]: 583,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,88 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35(t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2,4, 11,5 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,23 – 5,40 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,23 – 4,32 (m, 2H), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
304		LCMS m/z [M+1]: 612,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,33-5,40 (m, 1H), 5,28-5,30 (m, 1H), 4,20-4,35 (m, 2H), 4,28-4,38 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 2H), 3,96-4,05 (m, 1H), 3,87-3,94 (m,

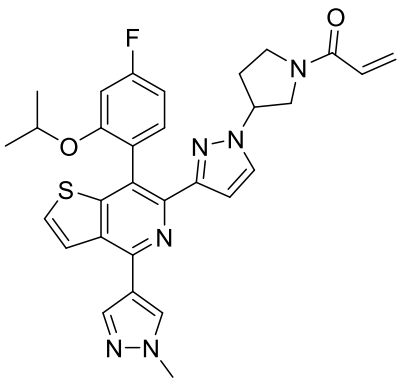
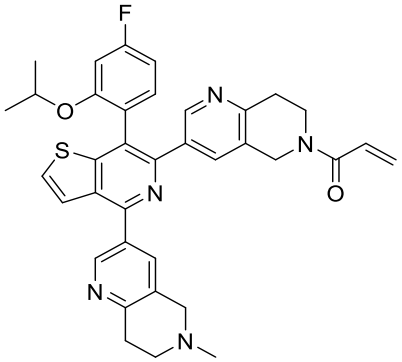
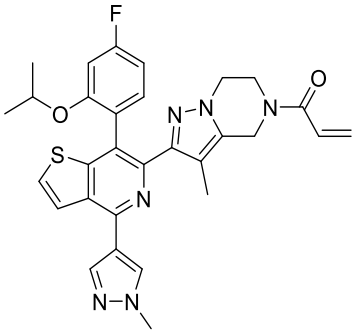
		1H), 3,62 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H) .
305		LCMS m/z [M+1]: 612,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,93 (m, 3H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,84-6,88 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,33-5,40 (m, 1H), 5,28-5,30 (m, 1H), 4,65-4,79 (m, 2H), 4,23-4,32 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 1H), 3,84-3,91 (m, 2H), 3,47-3,57 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,05 (t, J = 7,0 Hz, 3H) .
306		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2,4, 11,4 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,41 – 5,25 (m, 2H), 4,64 - 4,81 (m, 4H), 4,45 - 4,57 (m, 1H), 4,21 - 4,32 (m, 2H), 4,06 - 4,12 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
307		LCMS m/z [M+1]: 574,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 9,5, 2,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,41 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H),

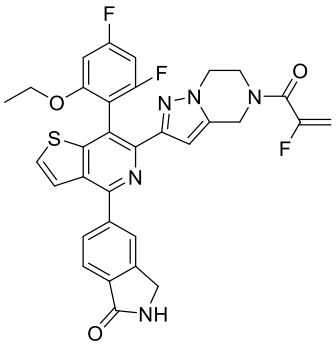
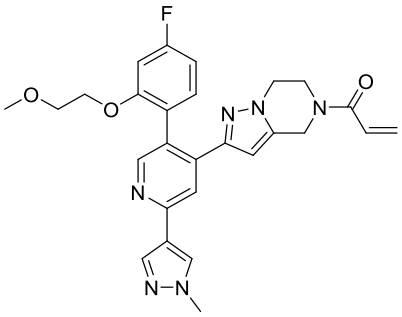
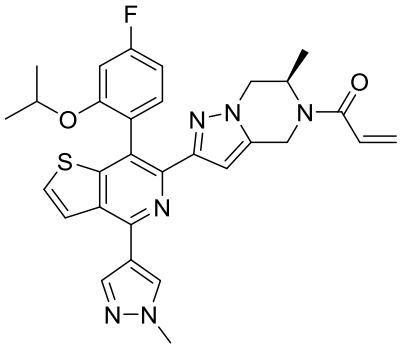
		5,80 (s, 1H), 5,42 – 5,25 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,50 - 4,60 (m, 1H), 4,29 - 4,38 (m, 2H), 4,07 - 4,14 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
308		LCMS m/z [M+1]: 613,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88-7,89 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,04 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,34-5,41 (m, 2H), 5,25-5,32 (m, 1H), 4,70-4,82 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,30-4,43 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 5,4 Hz, 3H) .
308a		
309		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,19-6,27 (m, 1H), 5,77-5,82 (m, 1H), 4,63-4,75 (m, 2H), 4,46-4,54 (m, 1H), 3,73-3,95 (m, 4H), 3,44-3,48 (m, 2H), 3,17(s, 3H), 2,61-2,79 (m, 2H), 1,06 (d, J =

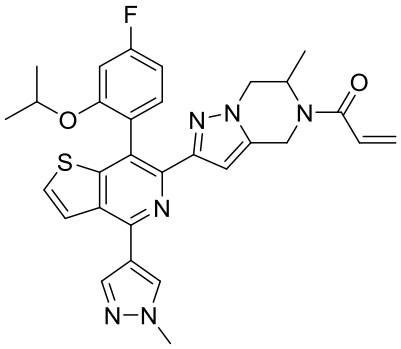
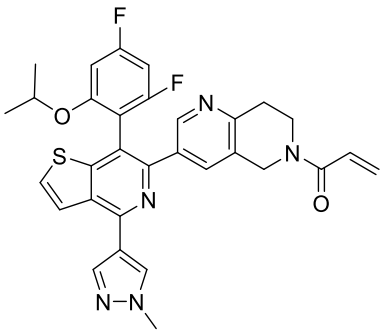
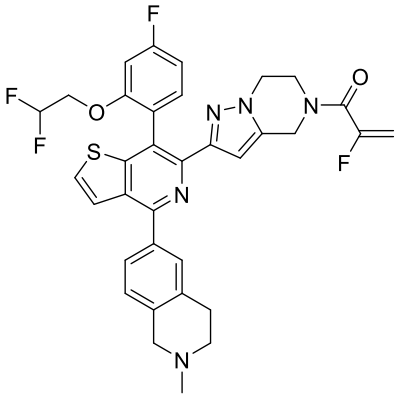
		6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
310		LCMS m/z [M+1]: 646,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,22 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 4,0, 36,4 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,46-4,56 (m, 1H), 4,08-4,24 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
311		LCMS m/z [M+1]: 629,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,74-6,90 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H) 5,79 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 3,85-4,00 (m, 2H), 2,67-2,71 (m, 2H), 1,07 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
312		LCMS m/z [M+1]: 643,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92-7,96 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74-6,90 (m, 2H), 6,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,19-6,27 (m, 1H) 5,77-5,82 (m, 1H), 4,63-4,75 (m, 1H), 4,44-4,53 (m, 2H), 3,83-3,95 (m, 3H), 3,36-3,60 (m, 3H), 2,61-2,79 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J

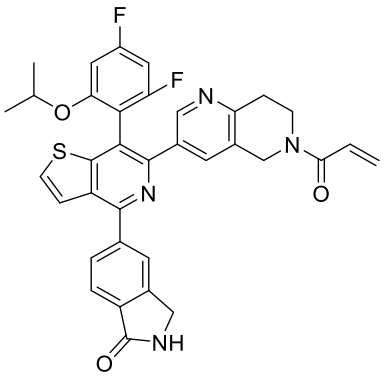
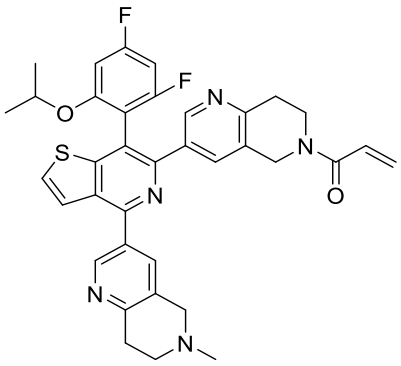
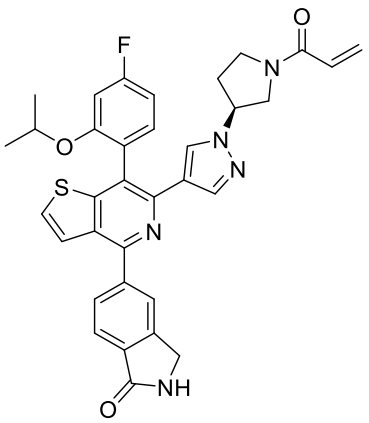
		= 5,9 Hz, 3H).
313		LCMS m/z [M+1]: 573,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,71 – 6,99 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,56-4,59 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,02 – 4,16 (m, 5H), 3,53 (s, 3H), 1,15 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
314		LCMS m/z [M+1]: 645,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 4,0, 35,4 Hz, 1H), 5,31-5,35 (m, 1H), 4,64-4,74 (m, 1H), 4,44-4,54 (m, 2H), 4,08-4,24 (m, 4H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,36-3,67 (m, 5H), 3,13 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
315		LCMS m/z [M+1]: 631,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 4,0, 36,4 Hz, 1H), 5,30-5,35 (m, 1H), 4,95-5,00 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,54 (dt, J = 5,8, 11,6 Hz, 1H), 4,17-4,30 (m, 2H), 4,07-4,16 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,94

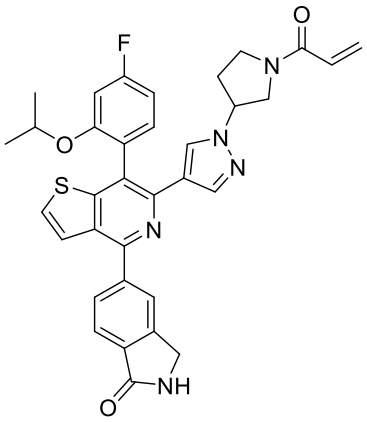
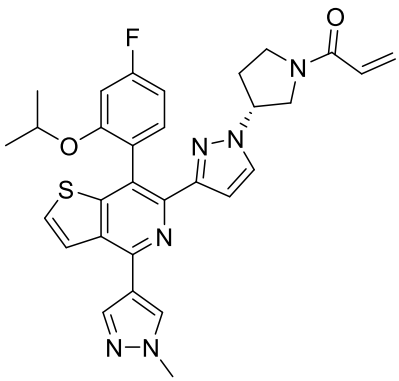
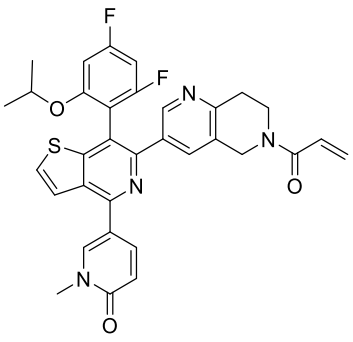
		(d, J = 6,0 Hz, 3H).
316		LCMS m/z [M+1]: 605,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48-8,57 (m, 1H), 8,22-8,30 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,80-6,96 (m, 3H), 6,27 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,47-4,56 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 2H), 3,05-3,18 (m, 2H), 1,08 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 0,91-0,99 (m, 3H)
317		LCMS m/z [M+1]: 543,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,77-6,92 (m, 3H), 6,23-6,32 (m, 1H), 5,78-5,86 (m, 2H), 4,71-4,78 (m, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,05 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 5,8 Hz, 3H)
318		LCMS m/z [M+1]: 557,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,08-8,10 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,00 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,53-6,69 (m, 1H), 6,29-6,35 (m, 1H), 6,00-6,05 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 5,12-5,17 (m, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 3,92-4,12 (m, 5H), 3,65-3,86 (m, 2H), 2,37-2,60 (m, 2H), 1,07 (d, J =

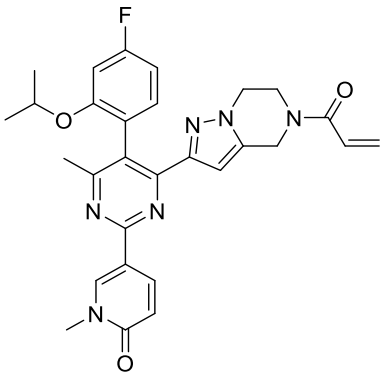
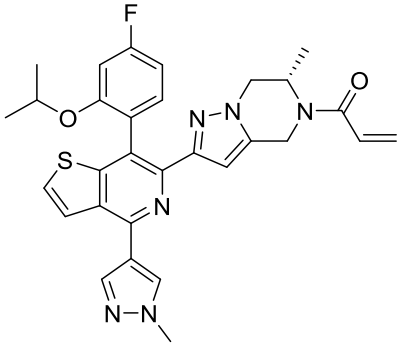
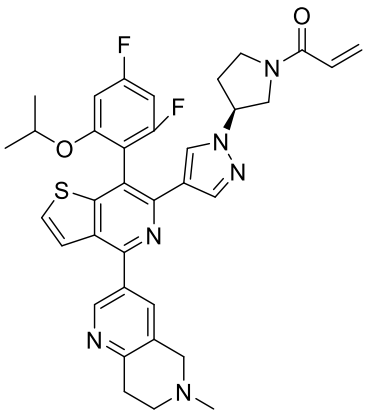
		5,9 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 7,3 Hz, 3H) .
318a		
319		LCMS m/z [M+1]: 620,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 6,79-6,95 (m, 3H), 6,22-6,31 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,64-4,84 (m, 4H), 4,46-4,55 (m, 1H), 3,96-4,01 (m, 2H), 3,74-3,89 (m, 2H), 3,41-3,49(m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,04-3,14 (m, 2H), 1,06 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 0,88-0,96 (m, 3H)
320		LCMS m/z [M+1]: 557,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,65 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,72-4,79 (m, 2H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,06-4,19 (m, 6H), 1,73 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

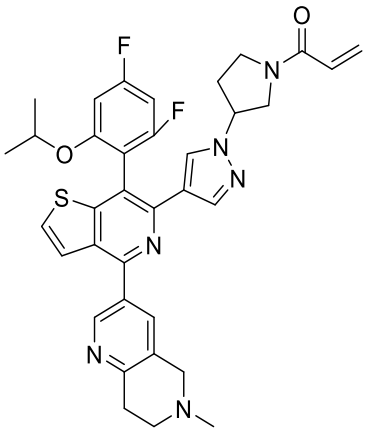
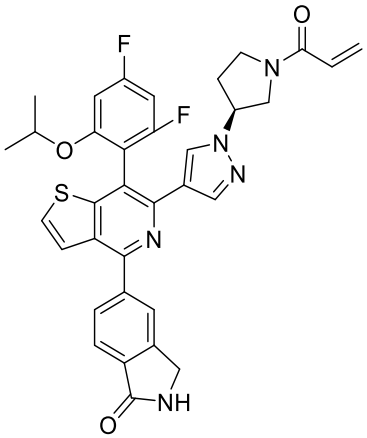
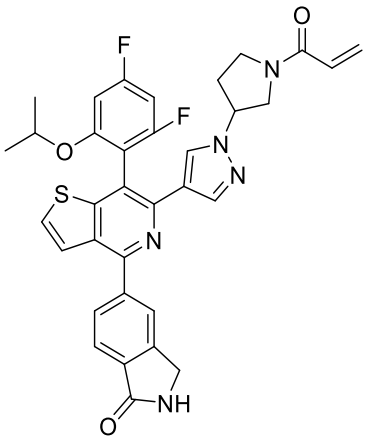
321		LCMS m/z [M+1]: 616,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,70 – 6,77 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,22-5,45 (m, 2H), 4,74 - 4,85 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,18 - 4,30 (m, 2H), 3,94 – 4,12 (m, 4H), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
322		LCMS m/z [M+1]: 503,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,71-6,97 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,77-5,86 (m, 1H), 5,65-5,75 (m, 1H), 4,69-4,85 (m, 2H), 4,23-4,35 (m, 2H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 2H), 3,41(t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H).
323		LCMS m/z [M+1]: 557,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 15,4, 7,7 Hz, 1H), 6,77 – 6,88 (m, 3H), 6,26 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,88 – 5,74 (m, 2H), 5,08-5,30 (m, 1H), 4,43-4,47 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,16-4,19 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,20 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 5,1 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

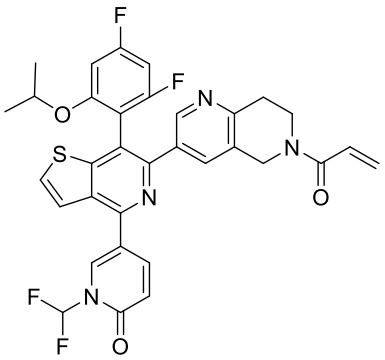
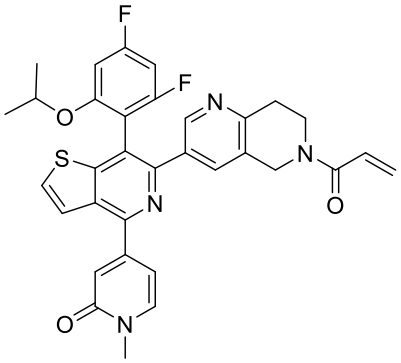
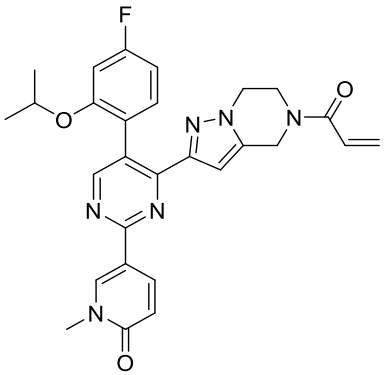
323a		
324		LCMS m/z [M+1]: 572,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51-8,59 (m, 2H), 8,25-8,36 (m, 2H), 7,91-8,02 (m, 2H), 6,81-6,93 (m, 2H), 6,66-6,75 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,58-4,68 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,03 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,10-3,21 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,02-1,10 (m, 3H)
325		LCMS m/z [M+1]: 648,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91-7,99 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 5,66-5,95 (m, 2H), 5,33-5,40 (m, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 4,65-4,85 (m, 3H), 4,43-4,58 (m, 1H), 4,24-4,35 (m, 2H), 4,04-4,23 (m, 4H), 3,75-3,95 (m, 1H), 3,47-3,62 (m, 1H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,13 (s, 3H) .

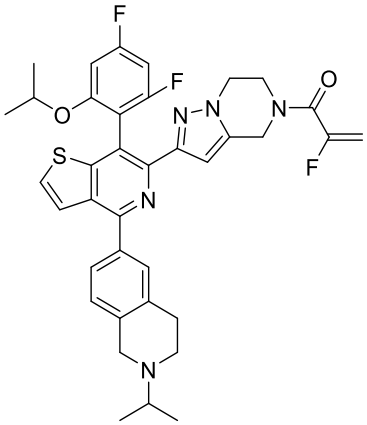
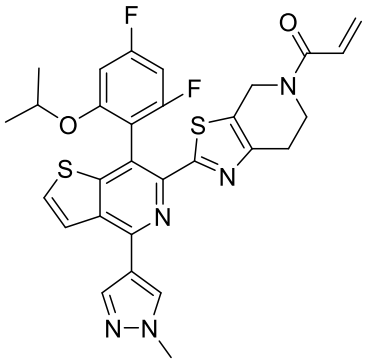
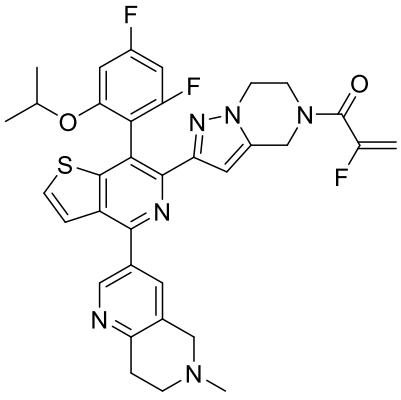
326		LCMS m/z [M+1]: 623,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51-8,62 (m, 1H), 8,24-8,36 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,82-6,94 (m, 2H), 6,70 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,91-4,98 (m, 1H), 4,59-4,69 (m, 3H), 4,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,08-3,22 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,05-1,11 (m, 3H)
327		LCMS m/z [M+1]: 638,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,43-8,53 (m, 1H), 8,31-8,36 (m, 1H), 7,96-8,12 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 6,68 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,22-6,32 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,79-4,85 (m, 1H), 4,57-4,74 (m, 3H), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,74-3,88 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,02-3,13 (m, 2H), 1,12 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,99-1,08 (m, 3H)
328		LCMS m/z [M+1]: 608,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 6,91-7,00 (m, 1H), 6,81-6,88 (m, 1H), 6,47-6,64 (m, 1H), 6,23-6,33 (m, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 4,92-5,06 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 3,76-3,92 (m, 2H), 3,53-3,69

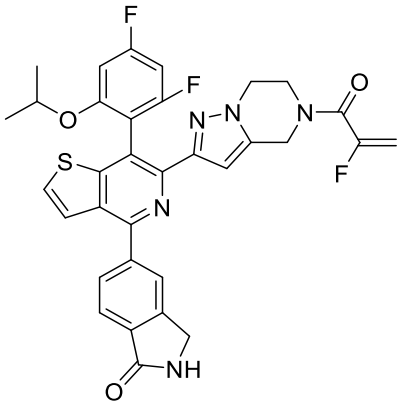
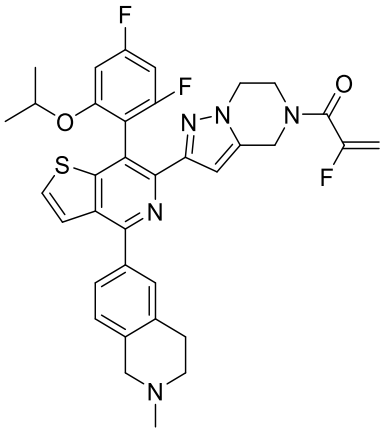
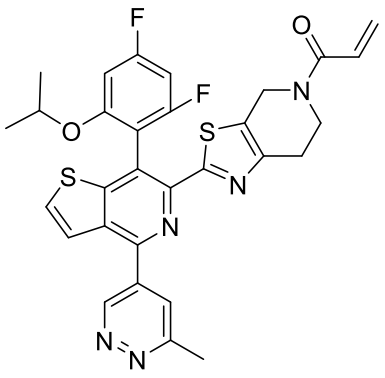
		(m, 2H), 2,20-2,51 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,9- 0,85 (m, 3H).
328a		
329		LCMS m/z [M+1]: 557,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63-8,68 (m, 1H), 8,30–8,35 (m, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07-8,13 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 6,97-7,06 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H),6,53–6,71(m, 1H), 6,28–6,37(m, 1H), 6,00-6,03 (m, 1H),5,74–5,83 (m, 1H), 5,10–5,22(m, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 4,12 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 3,66–4,09 (m, 4H), 2,36–2,60 (m, 2H), 1,07 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 0,86–0,93(m, 3H).
330		LCMS m/z [M+1]: 599,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34-8,42 (m, 2H), 8,21-8,66 (m, 1H), 7,78-7,88 (m, 3H), 6,73-6,93 (m, 3H), 6,61-6,66 (m, 1H), 6,20-6,29 (m, 1H), 5,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,52-4,65 (m, 1H), 3,97 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,95-3,08 (m, 2H), 1,11 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,96-1,04 (m, 3H)

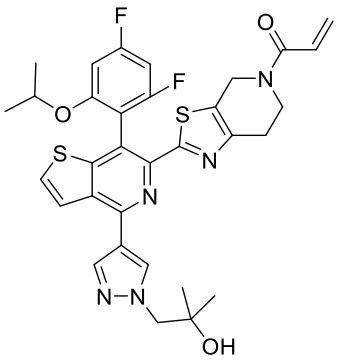
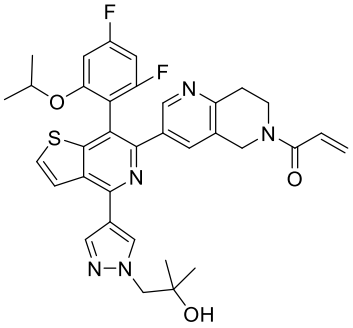
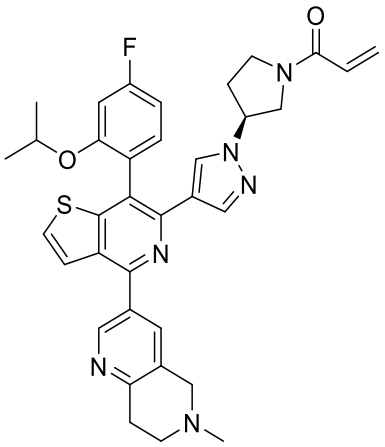
331		LCMS m/z [M+1]: 529,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 1,8, 9,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,71-6,93 (m, 3H), 6,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,77-5,85 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,68-4,84 (m, 2H), 4,47-4,59 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,06-4,15 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,17 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
332		LCMS m/z [M+1]: 557,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 1H), 6,98-7,08 (m, 1H), 6,65-6,96 (m, 2H), 6,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,75-5,87 (m, 2H), 4,91-5,42 (m, 2H), 4,51-4,61 (m, 1H), 4,2-4,45 (m, 3H), 4,1 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,08 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 0,93 (dd, J = 6,0, 15,8 Hz, 3H).
333		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63-7,74 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 1H), 6,88-6,96 (m, 1H), 6,78 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,53-6,69 (m, 1H), 6,28-6,38 (m, 1H), 5,76-5,85 (m, 1H), 5,00-5,13 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,56-4,64 (m, 1H), 3,96-4,13 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 3H), 3,61-3,74 (m, 1H), 3,47 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,32-2,54 (m, 2H), 1,11 (d,

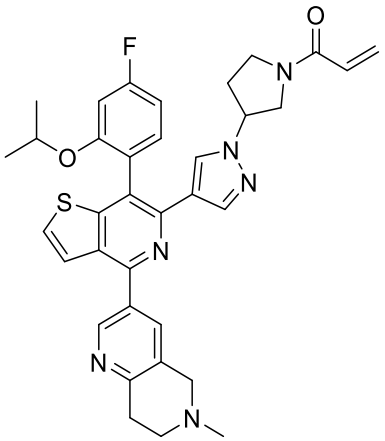
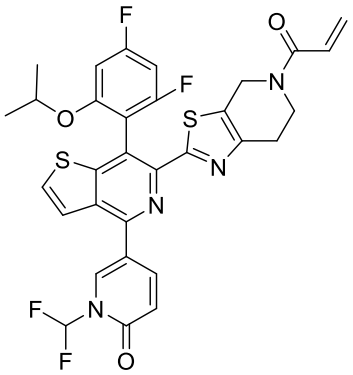
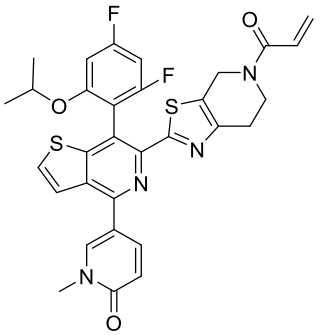
		J = 5,6 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
333a		
334		LCMS m/z [M+1]: 626,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83-7,95 (m, 2H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 6,89-6,98 (m, 1H), 6,80 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,53-6,68 (m, 1H), 6,32 (dd, J = 6,4, 16,8 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 5,04-5,13 (m, 1H), 4,58-4,72 (m, 3H), 3,95-4,14 (m, 1H), 3,88-3,95 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 1H), 2,33-2,57 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95-1,05 (m, 3H).
334a		

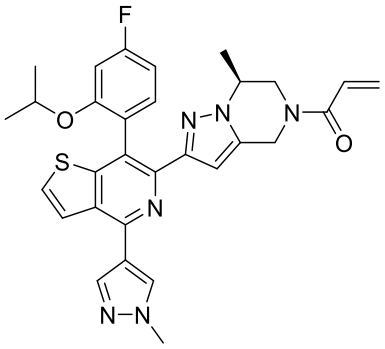
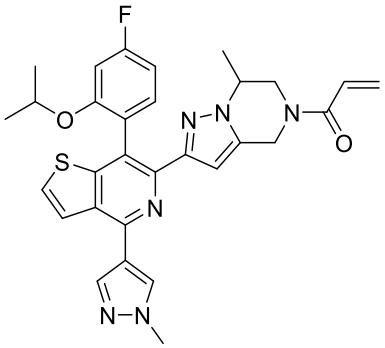
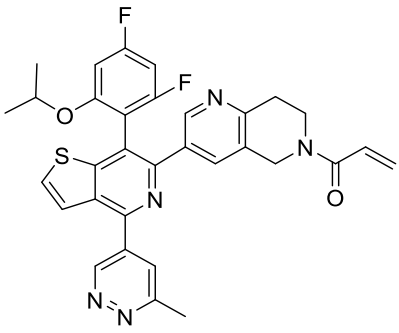
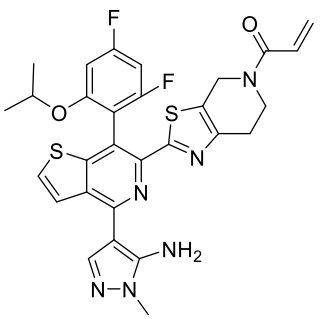
335		LCMS m/z [M+1]: 635,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52-8,62 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26-8,33 (m, 2H), 7,73-8,06 (m, 3H), 6,75-6,94 (m, 3H), 6,69 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,91-4,98 (m, 1H), 4,58-4,68 (m, 1H), 4,03 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,09-3,22 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,02-1,09 (m, 3H)
336		LCMS m/z [M+1]: 599,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49-8,60 (m, 1H), 8,18-8,32 (m, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,78-6,93 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,90-4,97 (m, 1H), 4,59-4,68 (m, 1H), 4,02 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,08-3,21 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,02-1,09 (m, 3H)
337		LCMS m/z [M+1]: 515,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,21–7,35(m, 1H), 6,70-6,93 (m, 3H), 6,65 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,37-4,50 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,96–4,19 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 0,97 (s, 6H).

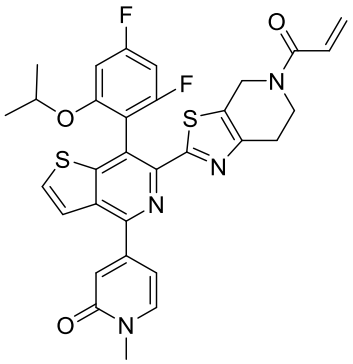
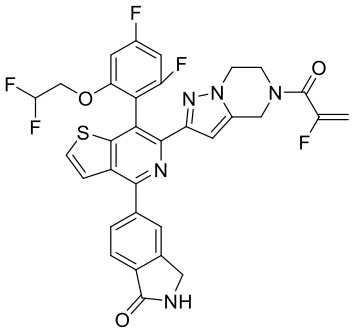
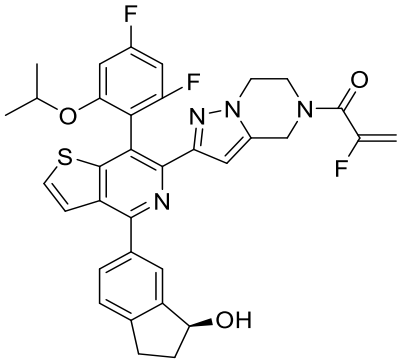
338		LCMS m/z [M+1]: 672,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 – 7,99 (m, 3H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,73 (td, J = 2,2, 9,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,25 – 5,43 (m, 2H), 4,70 - 4,83 (m, 2H), 4,54 - 4,64 (m, 3H), 4,21 - 4,30 (m, 2H), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,70 – 3,92 (m, 2H), 3,33 – 3,59 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
339		LCMS m/z [M+1]: 578,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,66 – 6,90 (m, 3H), 6,25 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,51 (dt, J = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,92 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
340		LCMS m/z [M+1]: 645,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 - 9,20 (m, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,69 (td, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,24 – 5,42 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,48 - 4,62 (m, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 2H), 4,04 - 4,13 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,46 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

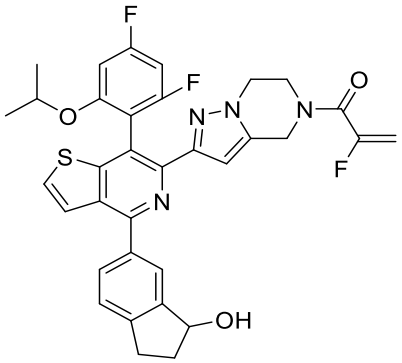
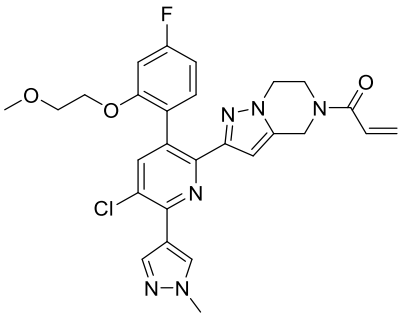
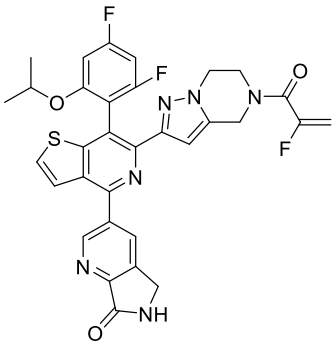
341		LCMS m/z [M+1]: 630,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,37 (dd, J = 3,8, 27,0 Hz, 1H), 5,24-5,31 (m, 1H), 4,69-4,85 (m, 2H), 4,57-4,68 (m, 3H), 4,24-4,33 (m, 2H), 4,11 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
342		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92-7,99 (m, 2H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,39 (dd, J = 4,0, 25,2 Hz, 1H), 5,27-5,34 (m, 1H), 4,65-4,86 (m, 3H), 4,48-4,63 (m, 2H), 4,21-4,32 (m, 2H), 4,06-4,17 (m, 2H), 3,78-3,94 (m, 1H), 3,36-3,61 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
343		LCMS m/z [M+1]: 590,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,79 - 9,89 (m, 1H), 8,60 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,90 (m, 2H), 6,64 - 6,72 (m, 1H), 6,25 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,89 - 4,95 (m, 1H), 4,75 - 4,85 (m, 1H), 4,42 - 4,58 (m, 1H), 3,81 - 3,99 (m, 2H), 2,95 (s, 3H),

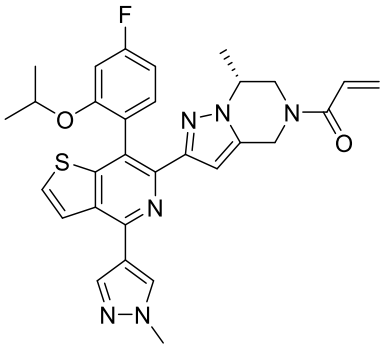
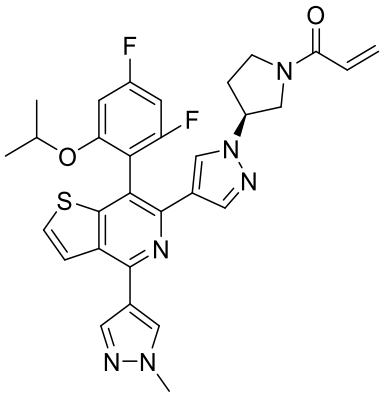
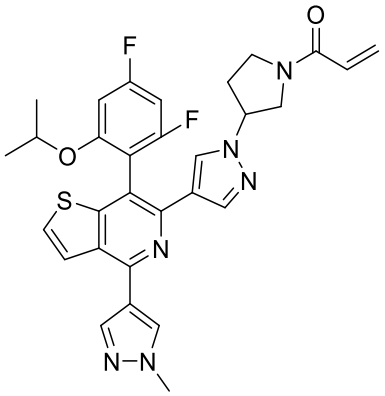
		2,58 - 2,80 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
344		LCMS m/z [M+1]: 636,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,74 – 6,91 (m, 2H), 6,68 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,93 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
345		LCMS m/z [M+1]: 630,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 7,94-8,00 (m, 2H), 6,60-6,93 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,57 – 4,66 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 18,9 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,01 – 1,18 (m, 6H).
346		LCMS m/z [M+1]: 623,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,58 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 1H), 6,94-7,04 (m, 1H), 6,81-6,92 (m, 1H), 6,50-6,68 (m, 1H), 6,24-6,36 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 4,93-5,07 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,44-4,57 (m, 1H), 3,59-4,08 (m, 6H), 3,45 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,20-2,53 (m, 2H), 1,07 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,83-0,94 (m, 3H).

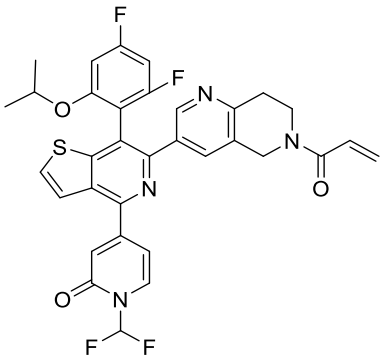
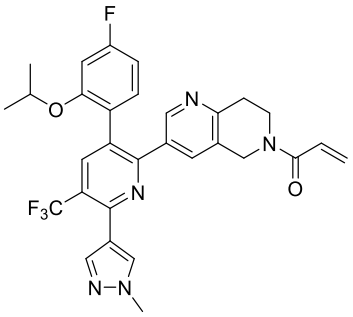
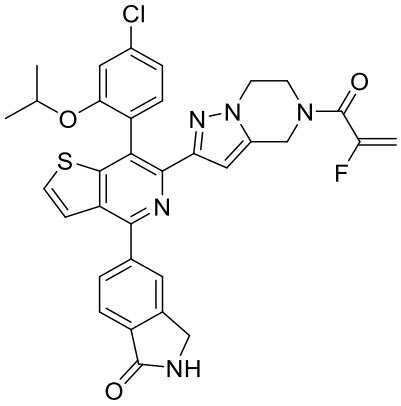
346a		
347		LCMS m/z [M+1]: 640,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36-8,40 (m, 1H), 8,31 (dd, J = 9,6, 1,9 Hz, 1H), 7,70-8,07 (m, 3H), 6,74-6,91 (m, 3H), 6,62-6,70 (m, 1H), 6,24 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,88-4,94 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 3,87-3,96 (m, 2H), 2,63-2,77(m, 2H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 5,9 Hz, 3H)
348		LCMS m/z [M+1]: 605,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 10,8, 5,5 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,4 Hz, 3H), 6,65 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,46 – 4,53 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

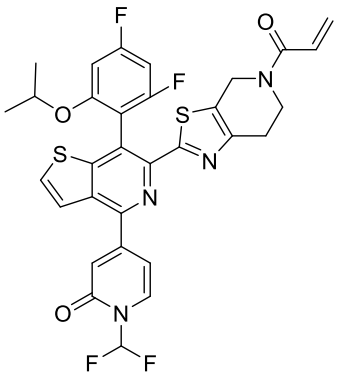
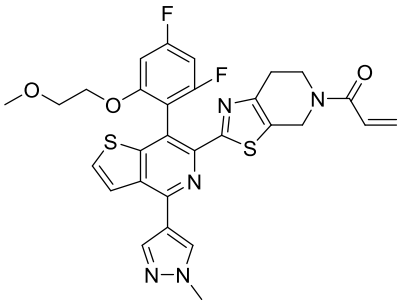
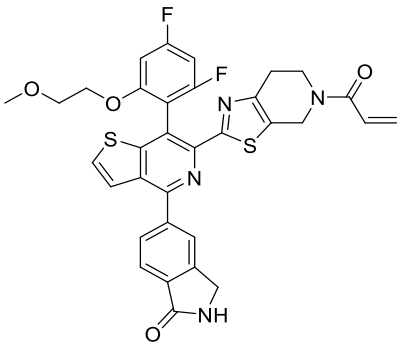
349		LCMS m/z [M+1]: 557,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21-8,66 (d, J =9,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J =5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J =5,6 Hz, 1H), 7,22-7,34 (m, 1H), 6,72-6,96 (m, 3H), 6,20-6,33 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,78-5,93 (m, 1H), 4,52-4,75 (m, 1H), 4,32-4,51 (m, 2H), 3,85-4,10 (m, 5H), 1,38-1,46 (m, 3H), 1,03-1,07 (m, 3H), 0,86-0,91 (m, 3H)
349a		
350		LCMS m/z [M+1]: 584,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,78 (s, 1H), 8,36 – 8,58 (m, 2H), 8,06 - 8,18 (m, 1H), 8,03 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,57 – 4,67 (m, 1H), 4,01 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,03 - 3,15 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,27 – 1,33 (m, 3H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,94 – 1,06 (m, 3H).
351		LCMS m/z [M+1]: 593,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,65 – 6,90 (m, 3H), 6,25 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,47 – 4,53 (m, 1H), 3,91 – 3,93 (m, 2H), 3,82

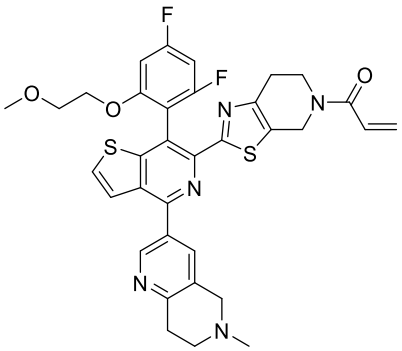
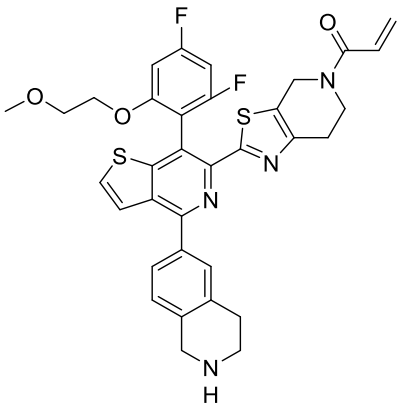
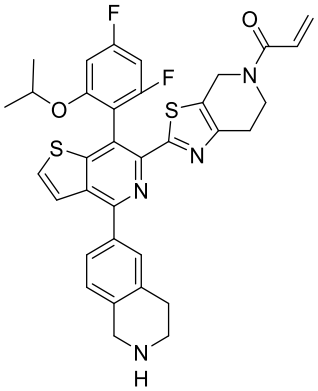
		(s, 3H), 2,74 (s, 2H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
352		LCMS m/z [M+1]: 605,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,92 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72 – 6,91 (m, 2H), 6,66 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,43 – 4,56(m, 1H), 3,87-3,93 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,56 – 2,76 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
353		LCMS m/z [M+1]: 652,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,74 – 6,83 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,64 – 5,92 (m, 1H), 5,25 – 5,41 (m, 2H), 4,74 - 4,83 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,02 – 4,25 (m, 6H).
354		LCMS m/z [M+1]: 631,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,33-5,41 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 2H), 4,10-4,12 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 1H), 2,94-3,02 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,12 (d, J = 5,8 Hz,

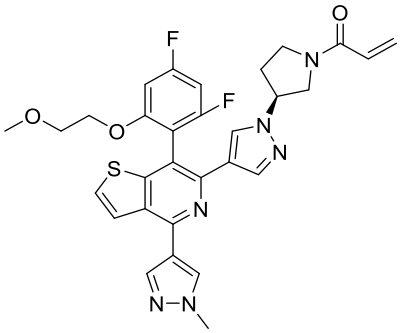
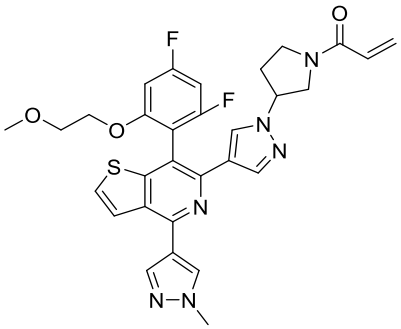
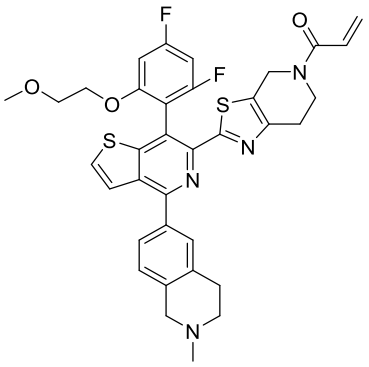
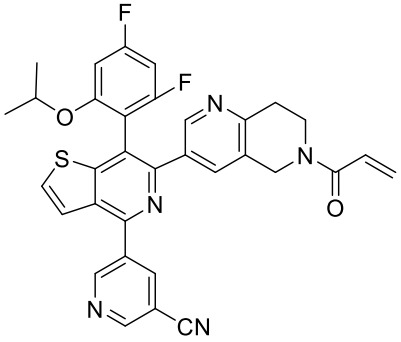
		3H), 0,99 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 6,0 Hz, 1H) .
354a		
355		LCMS m/z [M+1]: 537,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,90 (m, 2H), 6,72 – 6,77 (m,1H), 6,27 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,71 – 4,80 (m, 2H), 4,13 – 4,23 (m, 2H), 4,06 – 4,12 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,88 – 3,95 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H).
356		LCMS m/z [M+1]: 631,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,25-5,41 (m, 2H), 4,67(s, 2H), 4,52-4,60 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 2H), 4,05-4,12 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 5,8 Hz, 3H)

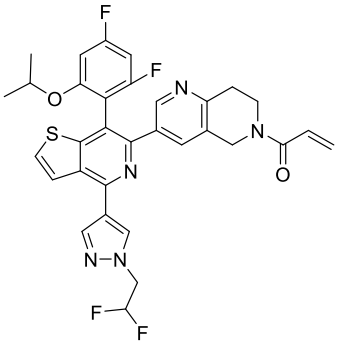
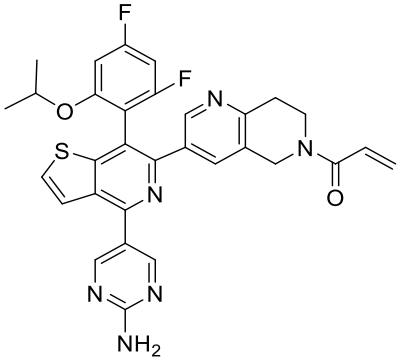
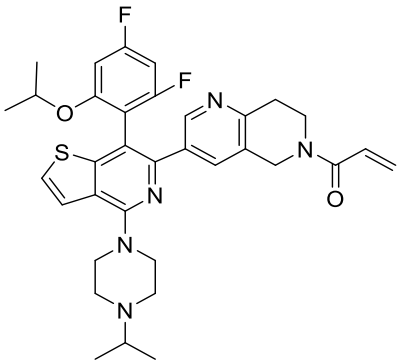
357		LCMS m/z [M+1]: 557,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07-8,15 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 6,76 –7,03 (m, 3H), 6,31 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,74 – 5,92 (m, 2H), 4,72 – 4,80 (m, 2H), 4,53-4,59 (m, 2H), 4,19 – 4,90 (m, 5H), 1,55 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 5,7, 19,4 Hz, 3H).
358		LCMS m/z [M+1]: 575,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 – 8,03 (m, 2H), 7,85 – 7,95 (m, 1H), 7,54 – 7,62 (m, 1H), 6,85 - 6,93 (m, 1H), 6,71 – 6,82 (m, 1H), 6,51 – 6,65 (m, 1H), 6,25 – 6,35 (m, 1H), 5,73 – 5,82 (m, 1H), 5,00 - 5,14 (m, 1H), 4,54 - 4,67 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,65 – 4,02 (m, 4H), 2,32 – 2,53 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,93 - 1,01 (m, 3H).
358a		

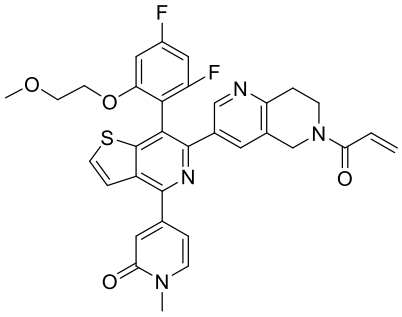
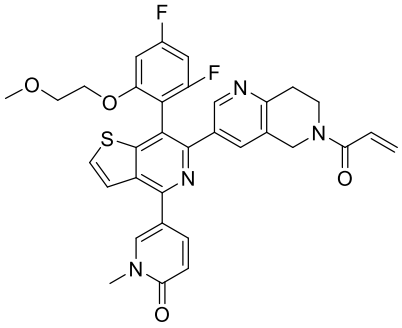
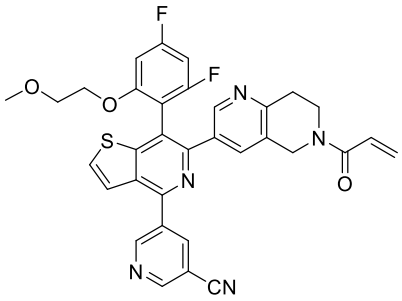
359		LCMS m/z [M+1]: 635,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47-8,58 (m, 1H), 8,16-8,27 (m, 1H), 7,69-8,05 (m, 4H), 7,09-7,18 (m, 2H), 6,75-6,95 (m, 2H), 6,70 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,89-4,96 (m, 1H), 4,58-4,67 (m, 1H), 4,02 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,06-3,19 (m, 2H), 1,12 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,01-1,08 (m, 3H).
360		LCMS m/z [M+1]: 566,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02-8,10 (m, 3H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75-6,95 (m, 3H), 6,25-6,29 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,70-4,75 (m, 2H), 4,43 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,97 (s, 6H).
361		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,32-5,40 (m, 1H), 5,25-5,30 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,55-4,61 (m, 1H), 4,25-4,33 (m, 2H), 4,06-4,14 (m, 2H), 1,10 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 5,9 Hz, 3H) .

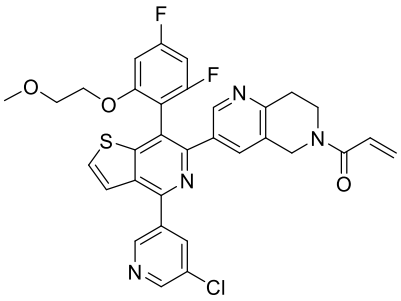
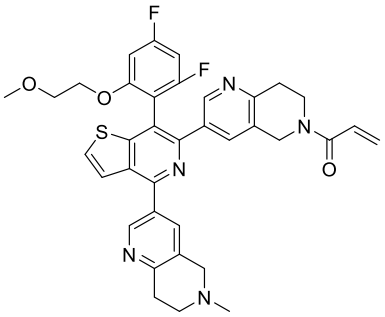
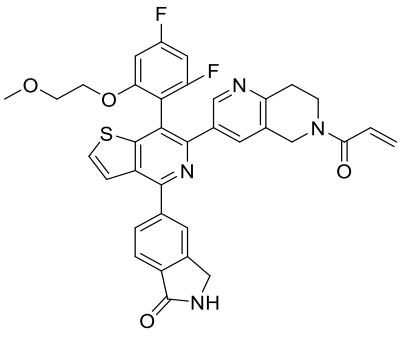
362		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,95 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,08-7,22 (m, 2H), 6,79-6,90 (m, 1H), 6,73-6,79 (m, 1H), 6,61-6,70 (m, 1H), 6,24 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,86-4,95 (m, 2H), 4,45-4,54 (m, 1H), 3,82-3,98 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 1H), 2,61-2,75 (m, 2H), 1,05 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 8,0 Hz, 3H).
363		LCMS m/z [M+1]: 594,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 – 6,86 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,89 – 4,94 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,88 – 4,03 (m, 3H), 3,32 – 3,35 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,64 – 2,75 (m, 2H).
364		LCMS m/z [M+1]: 645,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 – 6,91 (m, 2H), 6,69 – 6,77 (m, 1H), 6,24 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,88 – 4,93 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,05 – 4,10 (m, 1H), 3,81 – 4,02 (m, 3H), 3,33 – 3,40 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,62 – 2,77 (m, 2H).

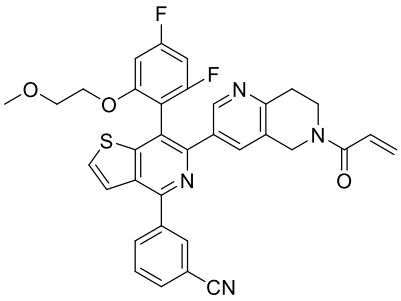
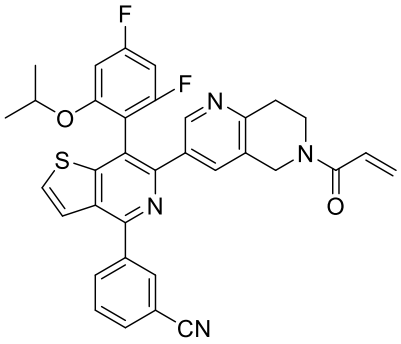
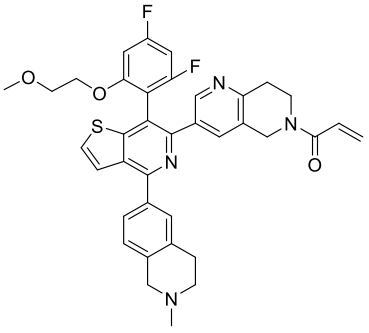
365		LCMS m/z [M+1]: 660,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,88-4,95 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 3,70-3,98 (m, 5H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,33-3,34 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H).
366		LCMS m/z [M+1]: 645,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,89 (m, 2H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69-6,89 (m, 3H), 6,20-6,26 (m, 1H), 5,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,78-4,82 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,80-4,10 (m, 4H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,25-3,28 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H).
367		LCMS m/z [M+1]: 629,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89-7,95 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,71 – 6,91 (m, 2H), 6,66 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,55 – 3,65 (m, 2H), 2,61 – 2,78 (m, 1H), 1,06 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

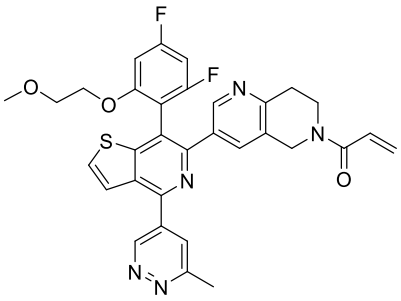
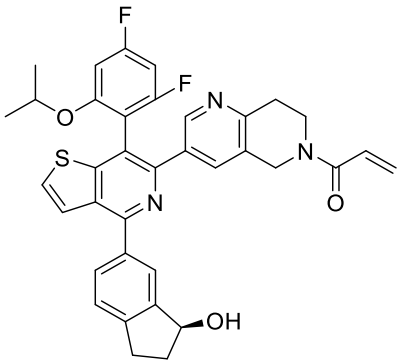
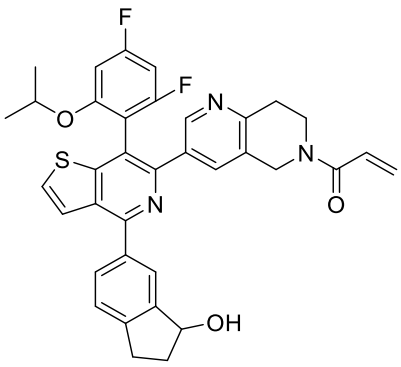
368		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99-8,08 (m, 2H), 7,91-7,97 (m, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 6,91-7,03 (m, 1H), 6,75-6,84 (m, 1H), 6,50-6,67 (m, 1H), 6,25-6,36 (m, 1H), 5,73-5,86 (m, 1H), 5,08 (d, J=20,0 Hz, 1H), 3,98-4,14 (m, 6H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,74–3,86 (m, 1H), 3,56-3,74 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,31-2,57 (m, 2H).
368a		
369		LCMS m/z [M+1]: 659,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,96 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66-6,91 (m, 3H), 6,20-6,29 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 4,85-4,95 (m, 2H), 4,62-4,78 (m, 1H), 4,40-4,55 (m, 1H), 3,80-4,11 (m, 5H), 3,32-3,60 (m, 5H), 3,13(s, 3H), 2,97(s, 3H), 2,62-2,75(m, 2H)
370		LCMS m/z [M+1]: 594,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,51-8,57 (m, 1H), 8,16-8,30 (m, 1H), 7,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,62-6,91 (m, 3H), 6,28 (d, J =

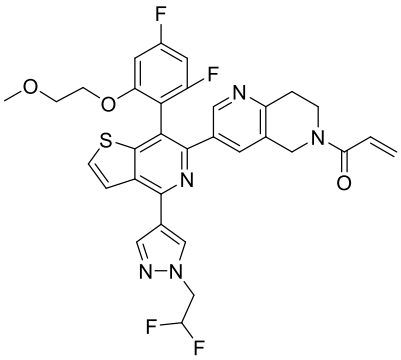
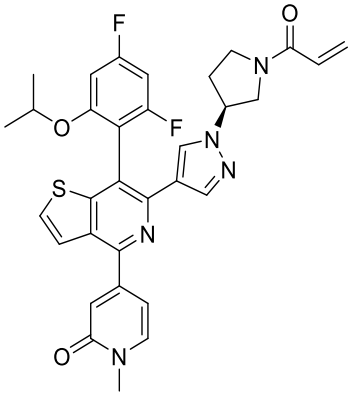
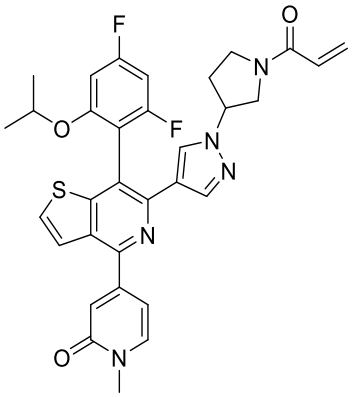
		17,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,02 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,13 (d, J = 18,4 Hz, 2H), 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
371		LCMS m/z [M+1]: 622,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50-8,62 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,20-8,33 (m, 1H), 7,94 (dd, J= 5,6, 15,2 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 6,68 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,15-6,50 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,87-4,92 (m, 2H), 4,55-4,80 (m, 3H), 4,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,08-3,20 (m, 2H), 1,06-1,13 (m, 6H).
372		LCMS m/z [M+1]: 585,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 2H), 8,55-8,60 (m, 1H), 8,20-8,30 (m, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,92 (m, 2H), 6,68 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,25-6,30 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,87-4,92 (m, 2H), 4,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,08-3,20 (m, 2H), 1,05-1,13 (m, 6H).
373		LCMS m/z [M+1]: 618,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,66 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,53-4,64 (m, 1H), 4,42-4,52 (m, 2H), 3,98-4,08 (m, 2H), 3,60-3,72 (m, 3H), 3,42-3,58 (m,

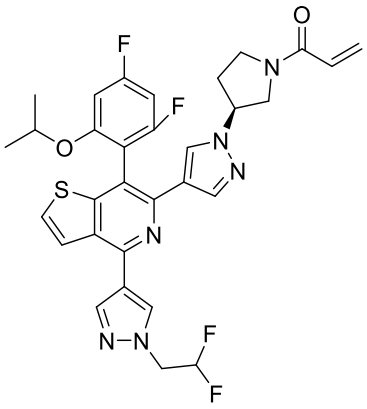
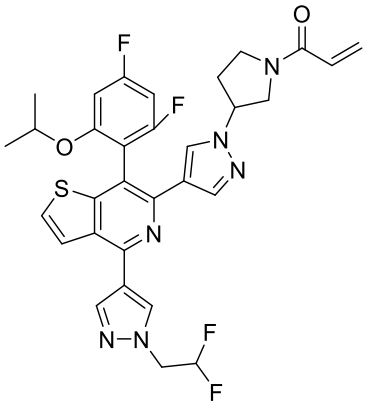
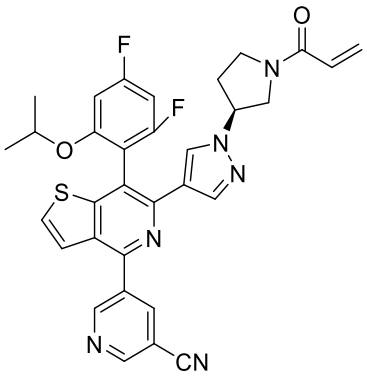
		4H), 3,06-3,20 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,13 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,00-1,08 (m, 3H) .
374		LCMS m/z [M+1]: 615,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,71 – 6,93 (m, 3H), 6,28 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,90 - 4,98 (m, 1H), 4,74 - 4,85 (m, 1H), 3,96-4,18 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,42 - 3,51 (m, 2H), 3,08 - 3,21 (m, 5H).
375		LCMS m/z [M+1]: 615,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 2,0, 9,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,08-4,13 (m, 2H), 4,05 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,47-3,51 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 5H) .
376		LCMS m/z [M+1]: 610,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68 – 6,98 (m, 3H), 6,28 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,94 – 4,14 (m, 4H), 3,48 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,16 (s, 5H).

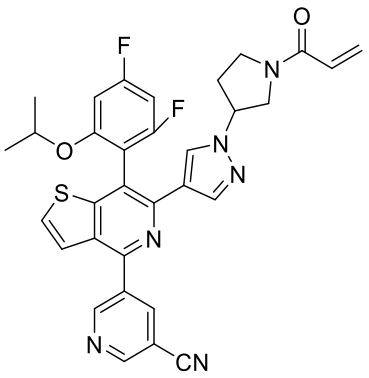
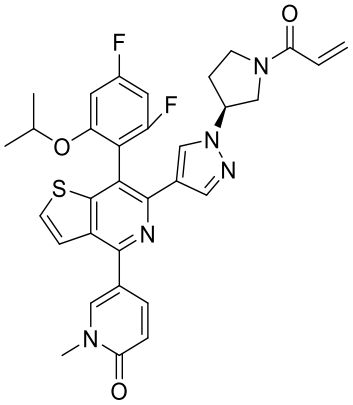
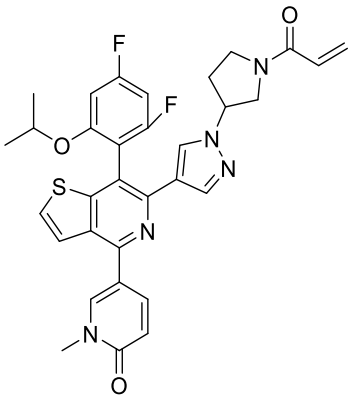
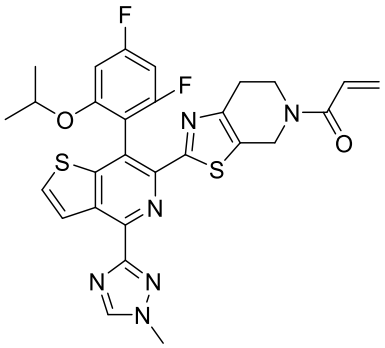
377		LCMS m/z [M+1]: 618,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,60-8,68 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72-6,96 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,91-4,98 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 2H), 4,03 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 5H).
378		LCMS m/z [M+1]: 654,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71-6,91 (m, 3H), 6,27 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,99-4,08 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,44-3,48 (m, 4H), 3,03-3,16 (m, 8H).
379		LCMS m/z [M+1]: 639,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,78 - 6,87 (m,1H), 6,75 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,88 - 4,96 (m, 2H), 4,73 - 4,81 (m,1H), 4,62 (s, 1H), 4,06 - 4,14 (m, 2H), 4,02 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,08 – 3,13 (m, 1H).

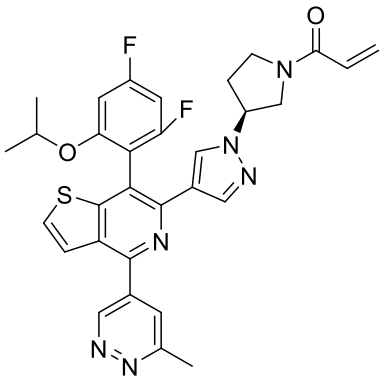
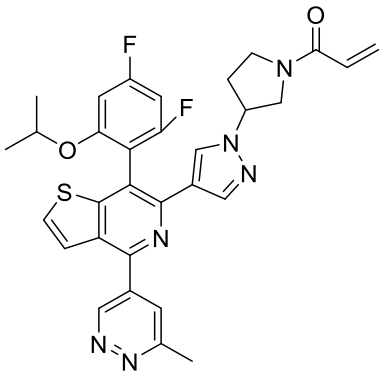
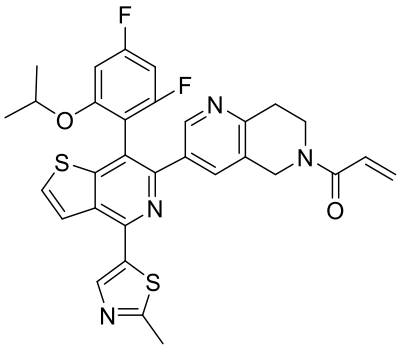
380		LCMS m/z [M+1]: 609,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,71 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,15-3,17 (m, 2H), 3,11 (s, 3H).
381		LCMS m/z [M+1]: 593,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52-8,63 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88-7,97 (m, 2H), 7,72-7,84 (m, 2H), 7,54-7,67 (m, 1H), 6,77-6,93 (m, 2H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,92-5,00 (m, 2H), 4,58-4,70 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,08-3,22 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,03-1,10 (m, 3H).
382		LCMS m/z [M+1]: 653,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88-7,93 (m, 3H), 7,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 – 6,94 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,87-4,11 (m, 4H), 3,87 (s, 1H), 3,32-3,55 (m, 5H), 3,09-3,17 (m, 7H).

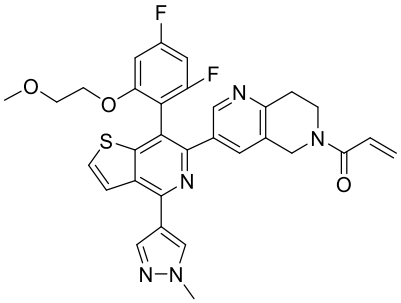
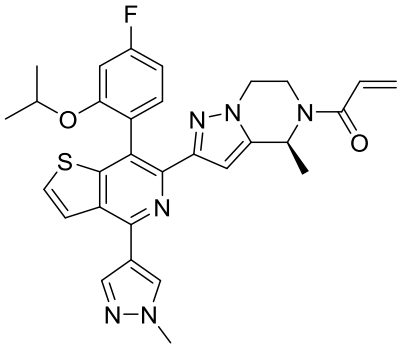
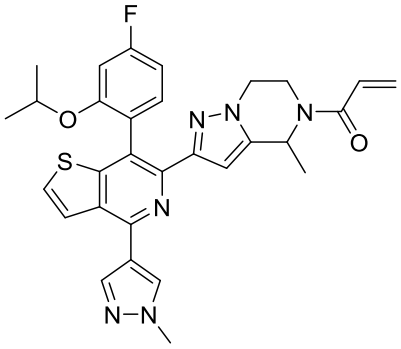
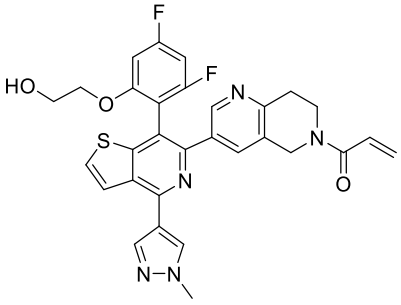
383		LCMS m/z [M+1]: 600,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,73 – 6,96 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,96 – 4,16 (m, 4H), 3,36 – 3,52 (m, 3H), 3,04 - 3,20 (m, 5H), 2,84 - 2,97 (m, 3H).
384		LCMS m/z [M+1]: 624,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47-8,54 (m, 1H), 8,09-8,18 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75-6,89 (m, 2H), 6,63-6,70 (m, 1H), 6,27 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,28-5,45 (m, 2H), 4,58-4,70 (m, 1H), 4,89-4,93 (m, 1H), 4,58-4,66 (m, 1H), 4,00 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,02 – 3,08 (m, 1H), 2,87-2,98 (m, 2H), 2,51-2,59 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 2H), 1,10-1,17 (m, 3H), 1,02-1,10 (m, 3H).
384a		

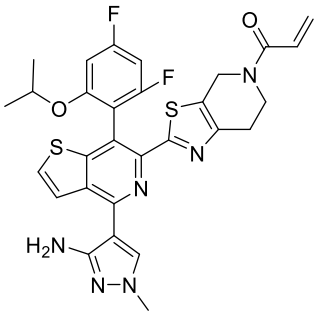
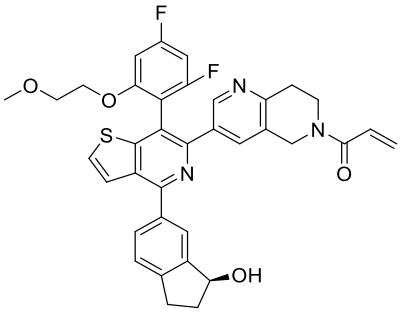
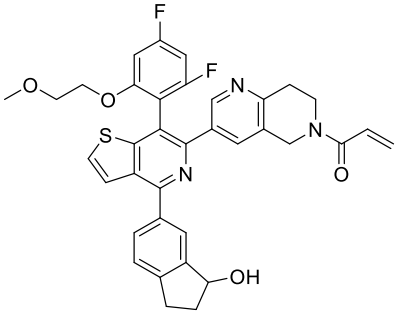
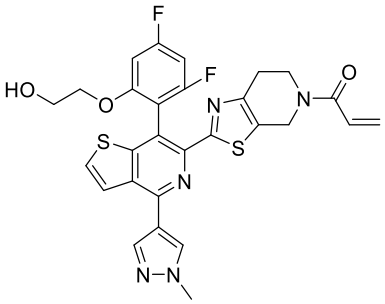
385		LCMS m/z [M+1]: 638,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 6,56 (t, J = 10,14 Hz, 1H), 6,06-6,33 (m, 2H), 5,70 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,48-4,69 (m, 4H), 3,82-3,95 (m, 4H), 3,38-3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,88-2,93 (m, 2H) .
386		LCMS m/z [M+1]: 602,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,78-7,68 (m, 3H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,78 (td, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,70-6,52 (m, 1H), 6,37-6,27 (m, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 5,13-4,97 (m, 1H), 4,65-4,53 (m, 1H), 4,15-3,87 (m, 2H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 4H), 2,58-2,28 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,00-0,93 (m, 3H).
386a		

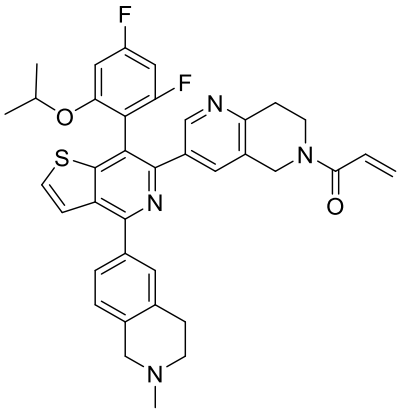
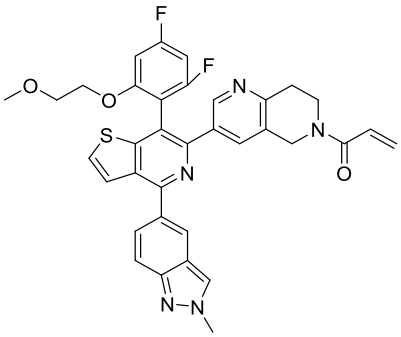
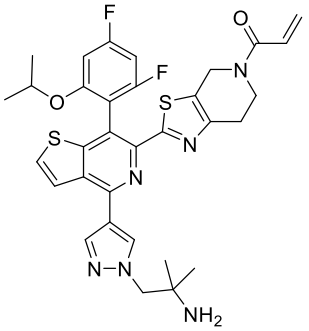
387		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,63 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,55-6,43 (m, 1H), 6,35-6,15 (m, 2H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 11,4, 5,4 Hz, 1H), 4,02-3,52 (m, 5H), 2,41-2,24 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,87-0,83 (m, 3H).
387a		
388		LCMS m/z [M+1]: 597,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,78 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82-7,71 (m, 2H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 1H), 6,65-6,50 (m, 1H), 6,34-6,23 (m, 1H), 5,79-5,68 (m, 1H), 5,12-4,95 (m, 1H), 4,62-4,47 (m, 1H), 4,09-3,72 (m, 3H), 3,68-3,58 (m, 1H), 2,55-2,26 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96-0,90 (m, 3H).

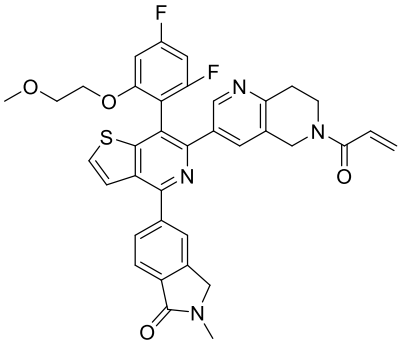
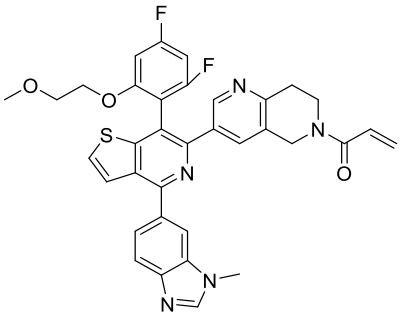
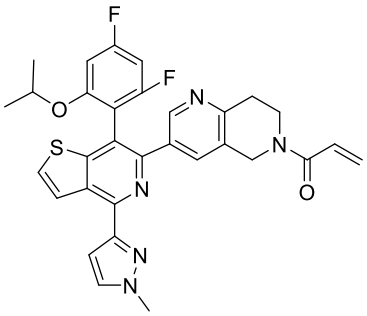
388a		
389		LCMS m/z [M+1]: 602,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 3H), 7,44 (dd, J = 9,4, 5,5 Hz, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 1H), 6,82 – 6,71 (m, 2H), 6,69 – 6,54 (m, 1H), 6,37 – 6,28 (m, 1H), 5,85 – 5,74 (m, 1H), 5,13 – 5,00 (m, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 4,12 – 3,81 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,70 – 3,64 (m, 1H), 2,52 – 2,30 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,01 – 0,90 (m, 3H).
389a		
390		LCMS m/z [M+1]: 579,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,73 (m, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 6,31 – 6,21 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,02 – 4,90 (m, 2H), 4,55 – 4,43 (m, 1H), 4,15 (s,

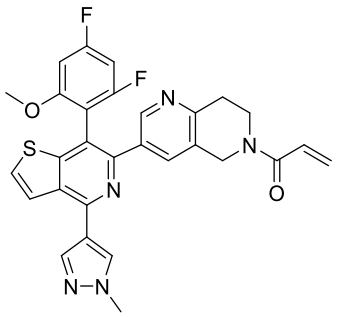
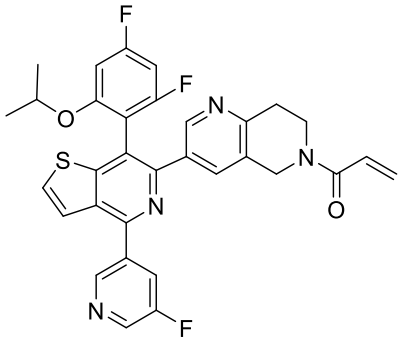
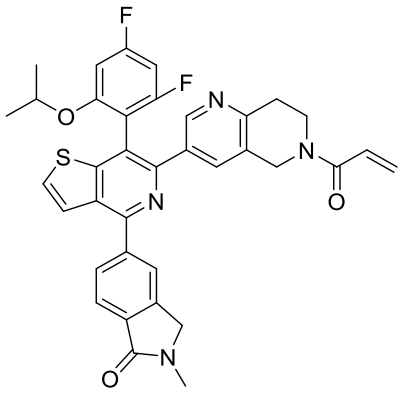
		3H), 4,00 – 3,84 (m, 2H), 2,79 – 2,59 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
391		LCMS m/z [M+1]: 587,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 3H), 7,62 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 6,89 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,68 – 6,47 (m, 1H), 6,37 – 6,21 (m, 1H), 5,83 – 5,66 (m, 1H), 5,10 – 4,95 (m, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 1H), 4,10 – 3,73 (m, 3H), 3,64 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,54 – 2,24 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 – 0,90 (m, 3H).
391a		
392		LCMS m/z [M+1]: 589,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,40 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 16,6, 7,6 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 25,9 Hz, 2H), 4,59 (dd, J = 11,7, 5,8 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,04 (dd, J = 15,5, 9,8 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,00 (dd,

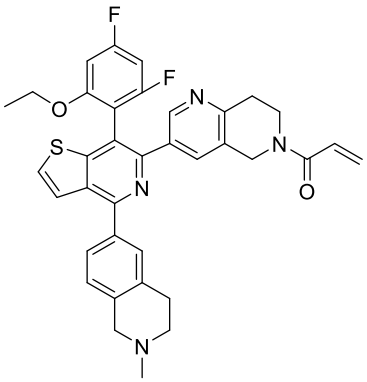
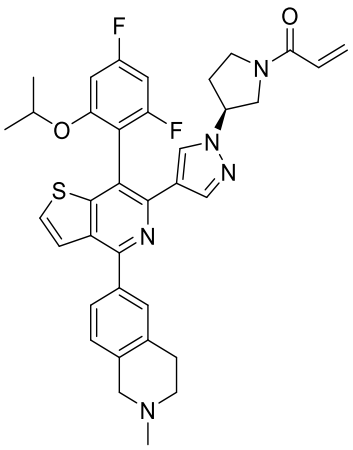
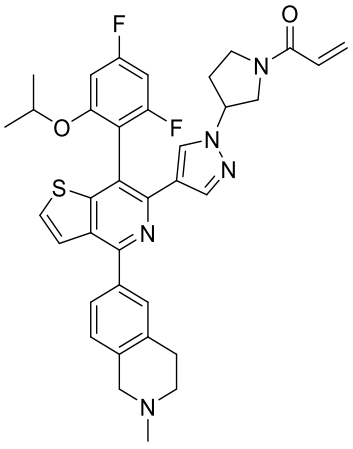
		J = 10,8, 6,0 Hz, 3H).
393		LCMS m/z [M+1]: 588,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 6,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,03-4,09 (m, 7H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,17 (s, 5H).
394		LCMS m/z [M+1]: 557,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 1H), 6,69-6,77 (m, 3H), 6,18 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,53-5,64 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 4,02-4,18 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,79 (dd, J = 2,2, 5,6 Hz, 3H).
394a		
395		LCMS m/z [M+1]: 574,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,4 (s, 1H), 8,34-8,39 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84-7,93 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,94 (m, 2H), 6,58-6,7 (m, 1H), 6,19-6,31 (m, 1H), 5,8 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,74-

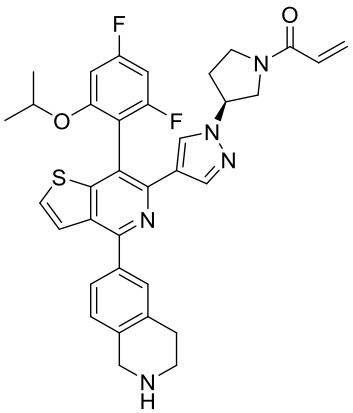
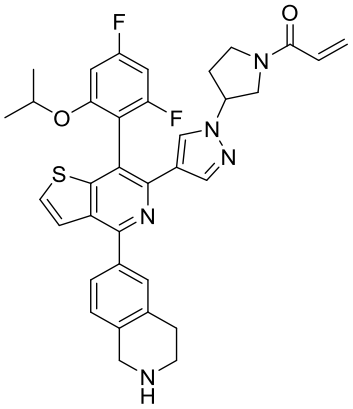
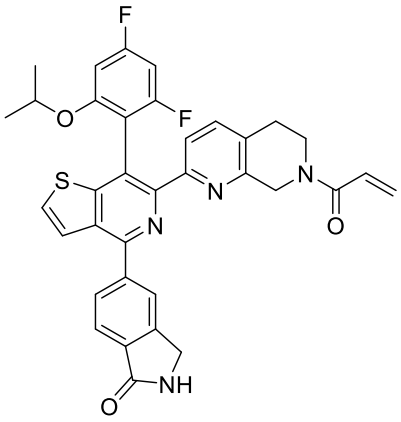
		4,84 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,9-4,01 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 2H), 2,93-3,06 (m, 2H).
396		LCMS m/z [M+1]: 593,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71-6,93 (m, 3H), 6,18-6,3 (m, 1H), 5,74-5,86 (m, 1H), 4,88-4,96 (m, 2H), 4,44-4,59 (m, 1H), 3,88-4,0 (m, 5H), 2,68-2,86 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,9 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
397		LCMS m/z [M+1]: 640,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 - 8,42 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 – 7,90 (m, 4H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,92 (m, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,19 - 6,29 (m, 1H), 5,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74 - 4,84 (m, 3H), 3,90 - 4,11 (m, 4H), 3,42 - 3,51 (m, 2H), 3,07 - 3,20 (m, 4H), 2,85 - 3,07 (m, 3H), 2,48 - 2,60 (m, 1H), 1,97 - 2,09 (m, 1H).
397a		
398		LCMS m/z [M+1]: 580,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71-6,94 (m, 3H), 6,25 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,4 Hz,

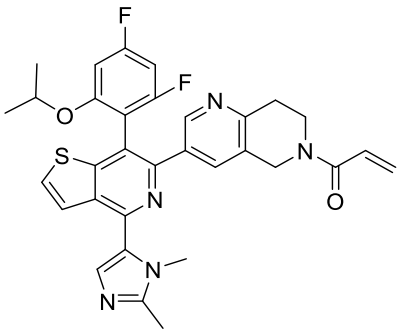
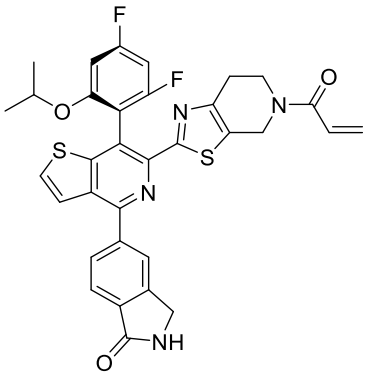
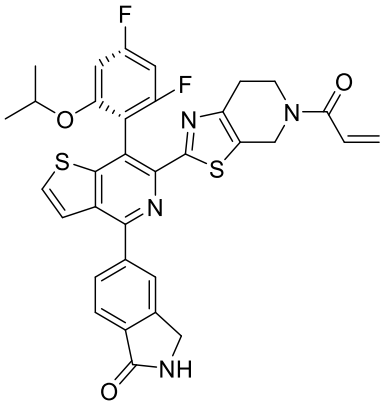
		1H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (dd, J = 10,2, 5,4 Hz, 1H), 3,86-3,97 (m, 3H), 3,49 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,68-2,86 (m, 2H).
399		LCMS m/z [M+1]: 637,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74-6,96 (m, 2H), 6,68 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,80-4,87 (m, 2H), 4,75-4,49 (m, 3H), 4,03 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,35-3,57 (m, 3H), 3,06-3,18 (s, 5H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,03-1,11 (m, 3H).
400		LCMS m/z [M+1]: 638,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 7,74-7,89 (m, 2H), 6,73-6,97 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,08-4,17 (m, 2H), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,16-3,20 (m, 5H).
401		LCMS m/z [M+1]: 635,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,65 – 6,85 (m, 3H), 6,26 (dd, J = 6,7, 17,1 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,48 – 4,54 (m, 3H), 3,93-3,95 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,07 (d, J = 6,0

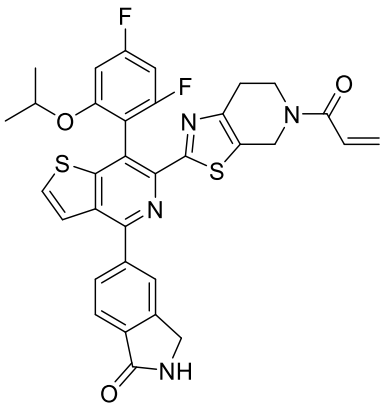
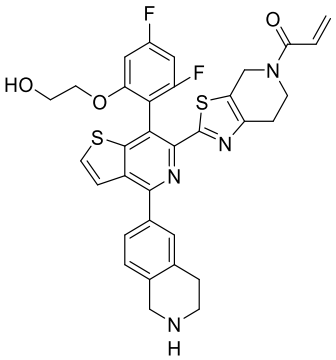
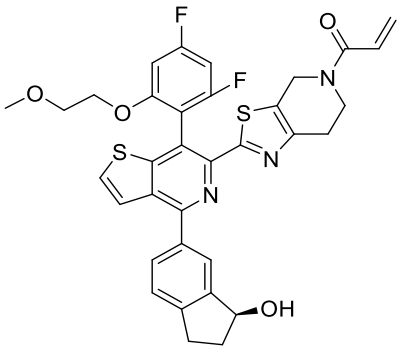
		Hz, 3H), 0,90 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
402		LCMS m/z [M+1]: 653,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,78 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,12 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,10-3,23 (m, 5H).
403		LCMS m/z [M+1]: 638,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82-6,95 (m, 2H), 6,76 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,12-4,13 (m, 2H), 4,02-4,05 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,50-3,52 (m, 2H), 3,01-3,25 (m, 5H).
404		LCMS m/z [M+1]: 572,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (m, 1H), 8,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35-8,50 (m, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,61-4,67 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,06 (t, J = 5,9

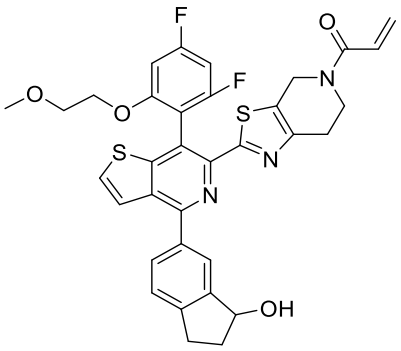
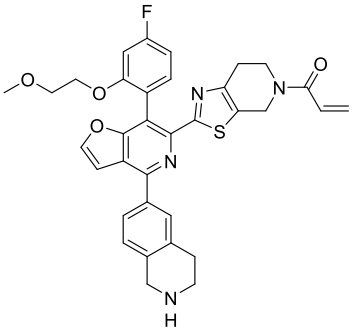
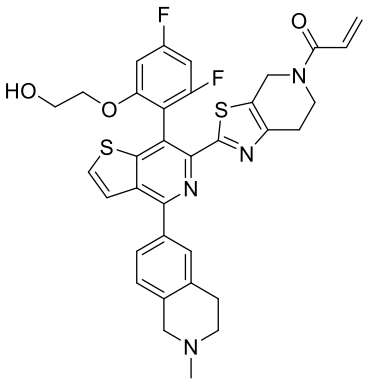
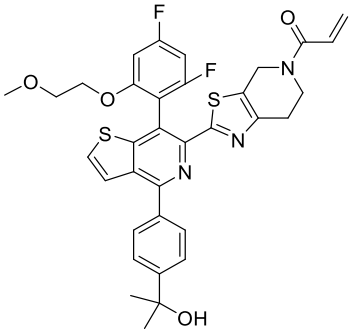
		Hz, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,05-1,13 (m, 3H).
405		LCMS m/z [M+1]: 544,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52-8,59 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25-8,34 (m, 2H), 7,90-8,01 (m, 2H), 6,79-6,93 (m, 2H), 6,69-6,77 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,92-4,99 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 3,10-3,24 (m, 2H).
406		LCMS m/z [M+1]: 587,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,38-8,45 (m, 1H), 8,30 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,86-7,97 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,96 (m, 2H), 6,68 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 6,8, 16,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,58-4,67 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,96-3,09 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
407		LCMS m/z [M+1]: 637,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80-7,94 (m, 2H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,95 (m, 2H), 6,67 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 8,1, 17,1 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,56-4,59 (m, 3H), 3,99 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,94-3,08 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

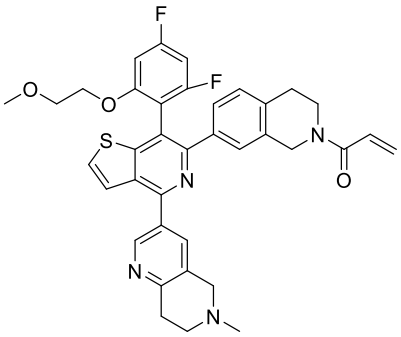
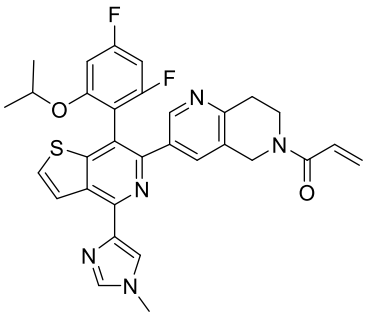
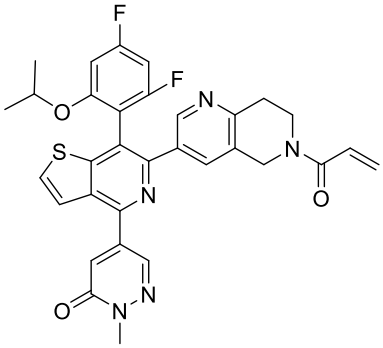
408		LCMS m/z [M+1]: 623,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88-7,99 (m, 3H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81-6,96 (m, 2H), 6,73 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,68-4,79 (m, 1H), 4,42-4,56 (m, 1H), 3,97-4,11 (m, 4H), 3,87 (s, 1H), 3,35-3,59(m, 3H), 3,10-3,20 (m, 5H), 1,16 (t, J = 8,0 Hz, 3H).
409		LCMS m/z [M+1]: 640,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73-7,66 (m, 3H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,75-6,66 (m, 1H), 6,64-6,47 (m, 1H), 6,33-6,23 (m, 1H), 5,79-5,69 (m, 1H), 5,10-4,95 (m, 1H), 4,62-4,47 (m, 1H), 4,10-3,82 (m, 2H), 3,82-3,73 (m, 3H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,09 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,47-2,28 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96-0,92 (m, 3H).
409a		

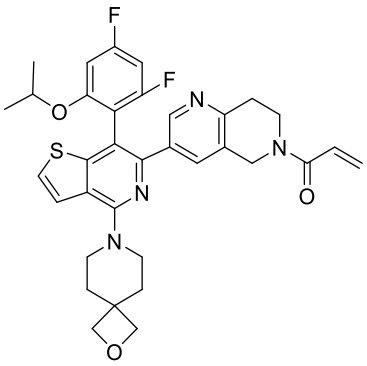
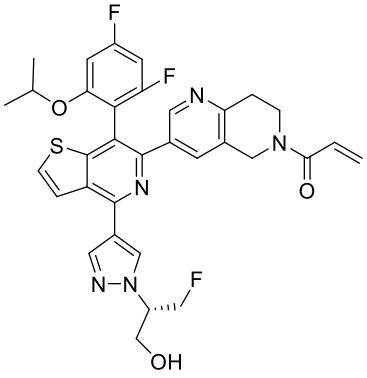
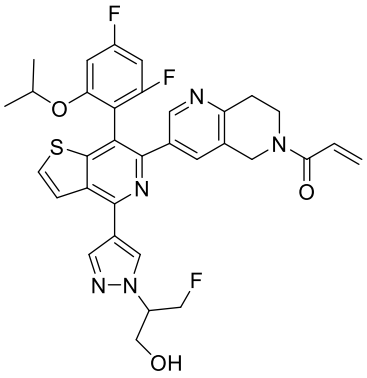
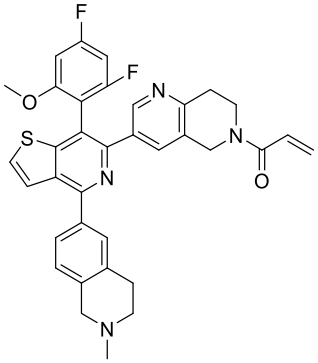
410		LCMS m/z [M+1]: 625,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,88 (m, 2H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59-7,46 (m, 2H), 6,97-6,87 (m, 1H), 6,78 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,69-6,52 (m, 1H), 6,37-6,27 (m, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 5,13-5,02 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 11,2, 5,3 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,15-3,67 (m, 4H), 3,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,58-2,28 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,03-0,93 (m, 3H).
410a		
411		LCMS m/z [M+1]: 623,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 16,6, 10,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 17,8, 7,4 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 16,8, 8,8 Hz, 1H), 5,82 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,62 – 4,44 (m, 3H), 3,95 – 3,85 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 11,0, 5,8 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (dd, J = 20,4, 5,8 Hz, 3H).

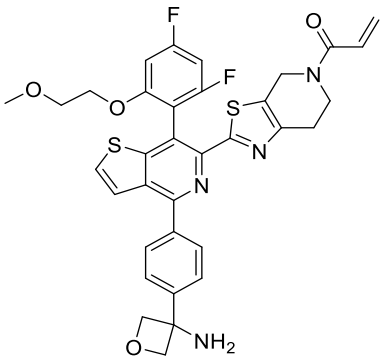
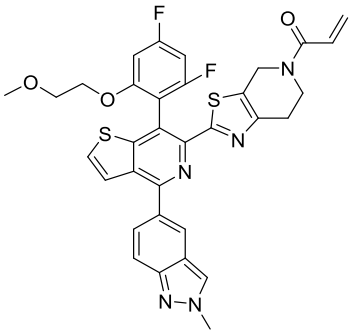
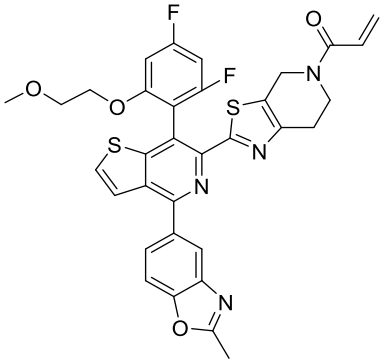
412		LCMS m/z [M+1]: 586,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,87 – 7,74 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 2H), 6,66 (td, J = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 16,4, 7,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 23,7 Hz, 2H), 4,61 (dd, J = 11,7, 5,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 13,6, 7,6 Hz, 5H), 3,04 (dd, J = 15,4, 9,9 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,14 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,03 (dd, J = 12,1, 5,9 Hz, 3H).
413		LCMS m/z [M+1]: 628,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88-6,72 (m, 2H), 6,64 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,26-6,18 (m, 1H), 5,80-5,73 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,51-4,45 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 2H), 2,74-2,58 (m, 2H), 1,05 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
414		LCMS m/z [M+1]: 628,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,72 (m, 2H), 6,64 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,28 – 6,16 (m, 1H), 5,79 – 5,69 (m, 1H), 4,87 – 4,78 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,52 – 4,44 (m, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 2H), 2,74 – 2,60 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

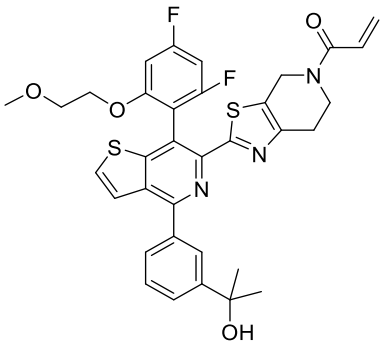
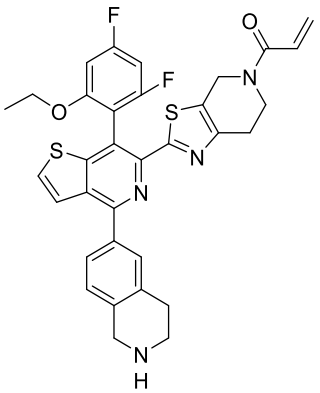
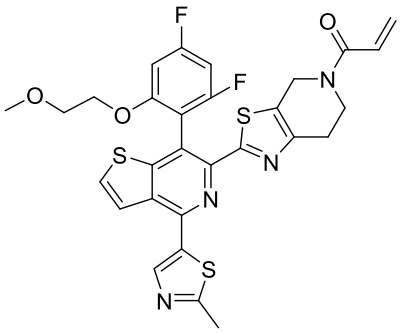
414a		
415		LCMS m/z [M+1]: 631,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82-6,94 (m, 2H), 6,73 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,01-4,07 (m, 1H), 3,86-4,00 (m, 3H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,65-2,78 (m, 2H).
416		LCMS m/z [M+1]: 646,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80-6,93 (m, 2H), 6,77 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 3,88-4,04 (m, 3H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 1H), 2,91-3,03 (m, 4H), 2,69-2,80 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 1,28-1,43 (s, 1H).

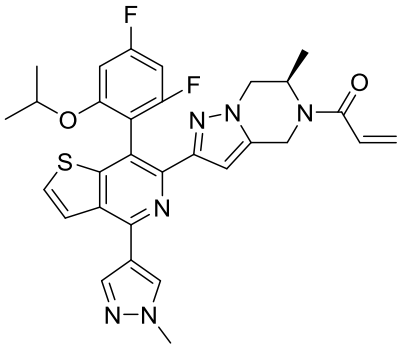
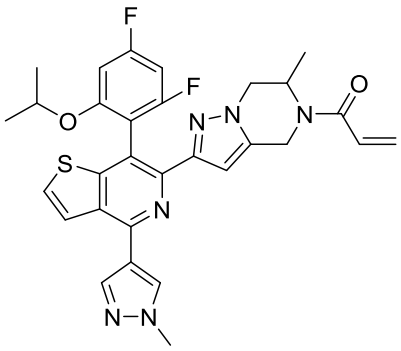
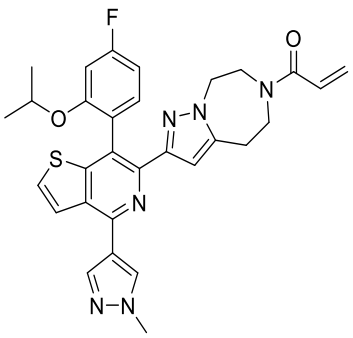
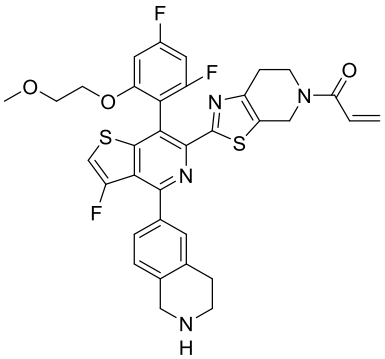
416a		
417		LCMS m/z [M+1]: 611,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04-8,10 (m, 2H), 8,01(s, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 6,75-6,94 (m, 3H), 6,22-6,31 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 4,70-4,78 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,82-4,01 (m, 3H), 3,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,71-2,80 (m, 2H)
418		LCMS m/z [M+1]: 645,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80-7,88 (m, 2H), 7,74 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58-6,82 (m, 3H), 6,10-6,19 (m, 1H), 5,65-5,73 (m, 1H), 4,55-4,68 (m, 1H), 4,25-4,46 (m, 1H), 3,71-3,96 (m, 5H), 3,22-3,51 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,51-2,64 (m, 2H)
419		LCMS m/z [M+1]: 648,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 3H), 6,72 – 6,90 (m, 3H), 6,26 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,91 - 4,99 (m, 2H), 3,86 – 4,41 (m, 5H), 3,36 – 3,43 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,68 - 2,77 (m, 2H), 1,66 (s, 6H).

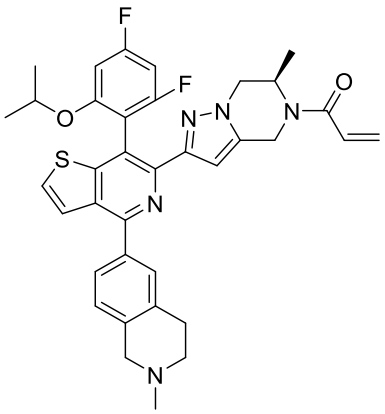
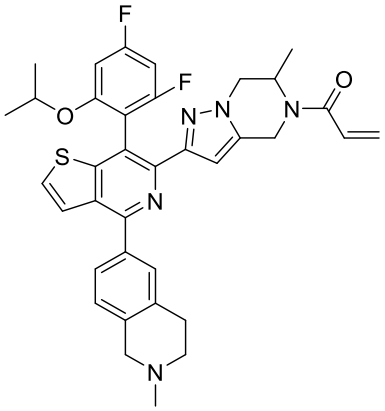
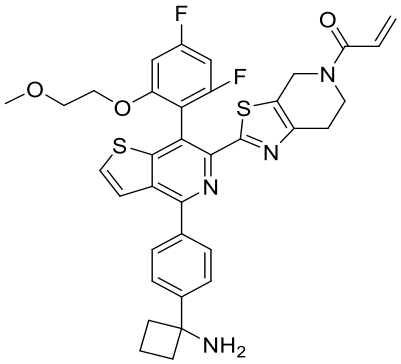
420		LCMS m/z [M+1]: 653,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 6,66 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,21-6,31 (m, 1H), 5,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,64-4,78 (m, 4H), 3,98-4,14 (m, 2H), 3,76-3,91 (m, 4H), 3,41-3,54 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H)
421		LCMS m/z [M+1]: 572,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47-8,52 (m, 1H), 8,04-8,06 (m, 3H), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,28-6,33 (m, 1H), 5,84 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 0,96-1,12 (m, 6H).
422		LCMS m/z [M+1]: 600,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 – 8,63 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,82 – 6,93 (m, 2H), 6,73 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,67 – 4,68 (m, 1H), 4,04 – 4,06 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,16 – 3,21 (m, 2H), 1,08 – 1,15 (m, 6H).

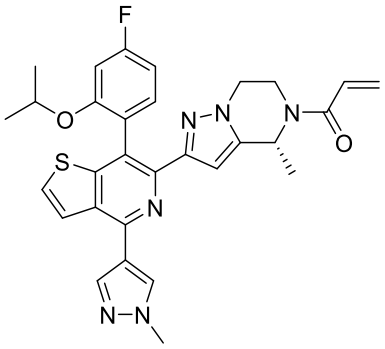
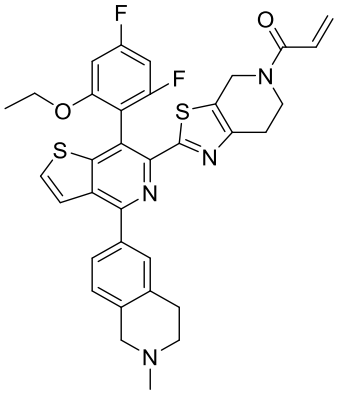
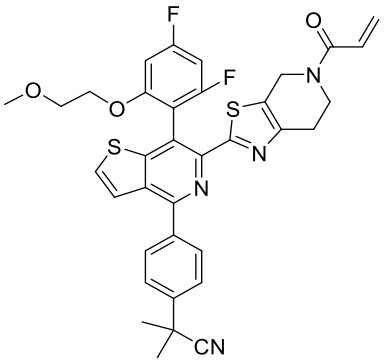
423		LCMS m/z [M+1]: 617,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,20 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,76 (m, 2H), 6,63-6,90 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,58-4,62 (m, 5H), 4,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,11-3,17 (m, 2H), 1,99 – 2,28 (m, 4H), 1,08-1,14 (m, 6H).
424		LCMS m/z [M+1]: 634,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,41 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,56 – 6,85 (m, 3H), 6,19 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,69-4,91 (m, 3H), 4,52 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,91-3,97 (m, 4H), 2,99 – 3,07 (m, 2H), 1,03 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 5,7 Hz, 3H).
424a		
425		LCMS m/z [M+1]: 609,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80-7,95 (m, 3H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68-6,95 (m, 3H), 6,21-6,35 (m, 1H), 5,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,41-4,79 (m, 2H), 3,98-4,14 (m, 2H), 3,80-3,95 (m,

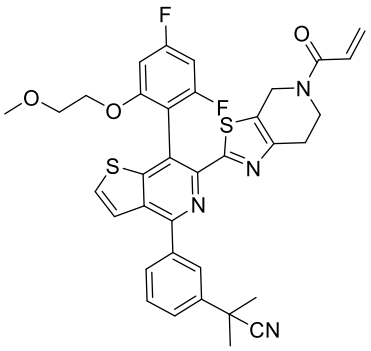
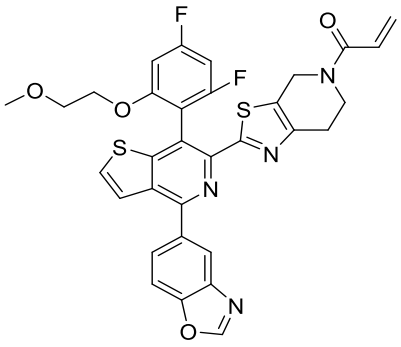
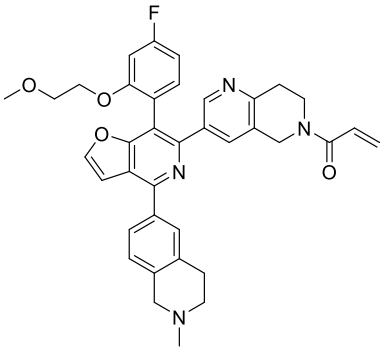
		1H), 3,76 (s, 3H), 3,35-3,60 (m, 3H), 3,05-3,18 (m, 5H).
426		LCMS m/z [M+1]: 661,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50-7,70 (m, 3H), 6,68-6,83 (m, 2H), 6,56-6,67 (m, 1H), 6,09-6,20 (m, 1H), 5,62-5,78 (m, 1H), 5,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,92-5,02 (m, 2H), 3,92-4,06 (m, 1H), 3,71-3,92 (m, 3H), 3,23-3,30 (m, 2H), 3,13-3,19 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,50-2,67 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 1H).
427		LCMS m/z [M+1]: 644,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 – 7,80 (m, 3H), 6,73 – 6,79 (m, 2H), 6,66 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,13 – 6,17 (m, 1H), 5,67-5,71 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,75 – 4,03 (m, 4H), 3,24 - 3,31 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,56 - 2,71 (d, J = 18,5 Hz, 2H).
428		LCMS m/z [M+1]: 645,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,93 – 6,78 (m, 2H), 6,77 – 6,70 (m, 1H), 6,30 – 6,20 (m, 1H), 5,86 – 5,76 (m, 1H), 4,97 – 4,90 (m, 1H), 4,88 – 4,79 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 4,02 – 3,83 (m, 3H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,76 – 2,72 (m, 3H), 2,67 (s, 2H).

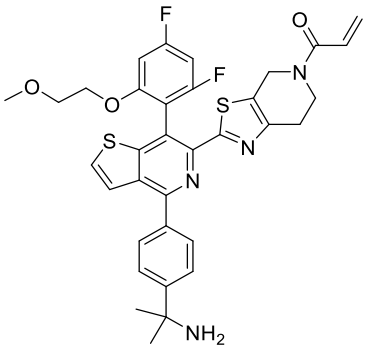
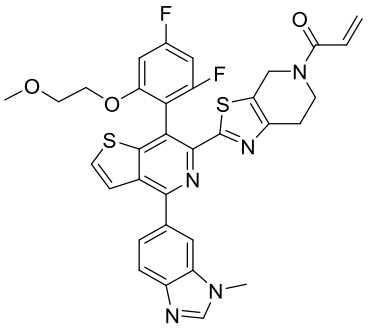
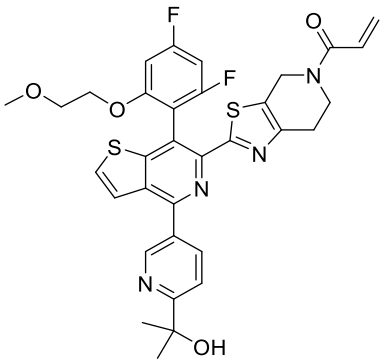
429		LCMS m/z [M+1]: 647,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,74 (m, 2H), 6,68 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 17,0, 4,2 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,4, 4,0 Hz, 1H), 4,91 – 4,78 (m, 2H), 4,06 – 3,82 (m, 4H), 3,39 – 3,30 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,66 (d, J = 18,4 Hz, 2H), 1,63 (s, 6H).
430		LCMS m/z [M+1]: 615,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)) δ 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 – 6,93 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,21 - 6,31 (m, 1H), 5,76 - 5,85 (m, 1H), 4,67 - 4,85 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,87 - 4,05 (m, 4H), 3,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,05 - 3,27 (m, 1H), 2,66 - 2,77 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
431		LCMS m/z [M+1]: 611,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 16,0, 5,6 Hz, 2H), 7,08 - 6,93 (m, 2H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,77 – 5,70 (m, 1H), 4,98 – 4,73 (m, 2H), 4,10 – 3,92 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,55 (d, J = 18,5 Hz, 2H).

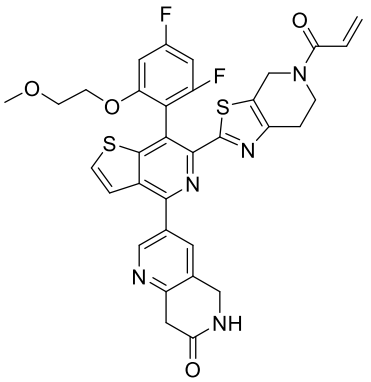
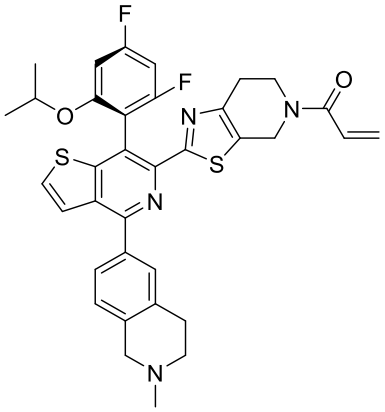
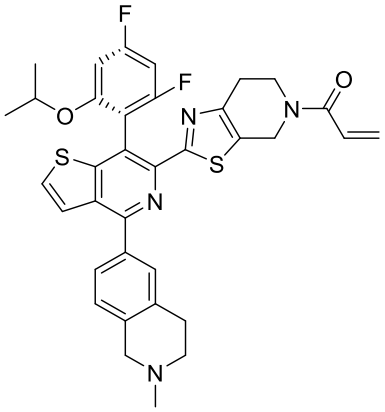
432		LCMS m/z [M+1]: 575,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77-6,85 (m, 2H), 6,66 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,14-5,36 (m, 2H), 4,50-4,54 (m, 1H), 4,12-4,26 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,09 (dd, J = 4,2, 5,8 Hz, 3H), 0,96 (dd, J = 6,0, 10,6 Hz, 3H).
432a		
433		LCMS m/z [M+1]: 557,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,76-6,93 (m, 3H), 6,24-6,33 (m, 1H), 5,77-5,85 (m, 2H), 4,38-4,54 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,88-4,02 (m, 2H), 3,71-3,88 (m, 2H), 2,85-2,94 (m, 2H)
434		LCMS m/z [M+1]: 662,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71-7,79 (m, 2H), 7,38-7,45(m, 2H), 6,71-6,93 (m, 3H), 6,21-6,30 (m, 1H), 5,75-5,86 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,85-4,14 (m, 4H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,62-2,74 (m, 2H)

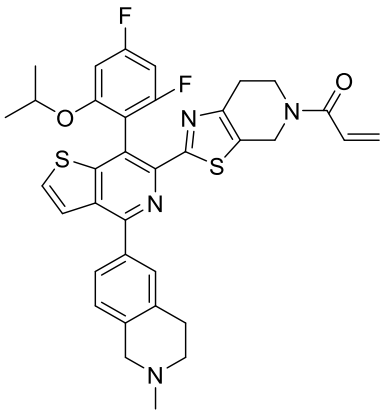
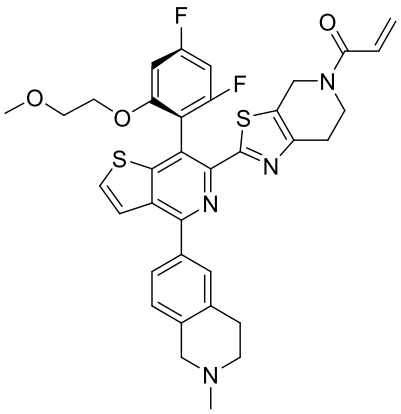
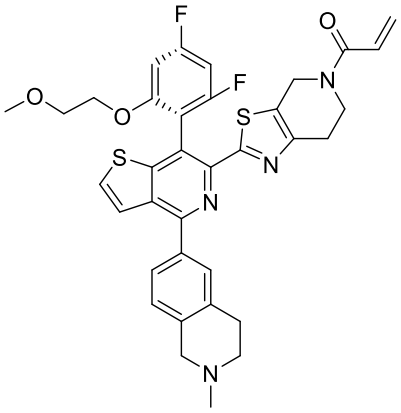
435		LCMS m/z [M+1]: 640,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,99 (m, 3H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74-6,90 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,15-5,36 (m, 2H), 4,58-4,72 (m, 3H), 4,21-4,30 (m, 3H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,41-3,55 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,22 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,13 (dd, J = 3,0, 5,8 Hz, 3H), 1,01 (dd, J = 6,0, 9,2 Hz, 3H).
435a		
436		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 3H), 6,93 – 6,77 (m, 2H), 6,73 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,31 – 6,20 (m, 1H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 4,90 – 4,80 (m, 2H), 4,11 – 4,03 (m, 1H), 4,03 – 3,85 (m, 3H), 3,40 – 3,34 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 2H), 2,60 – 2,50 (m, 2H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H).

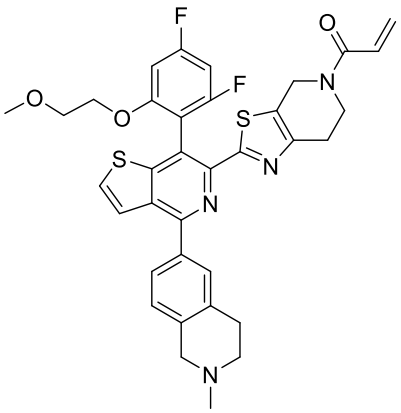
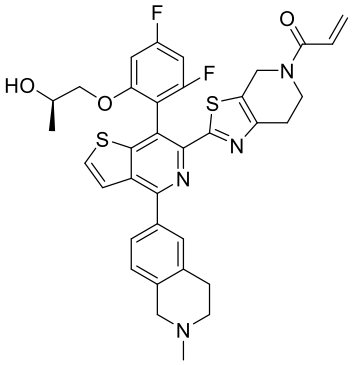
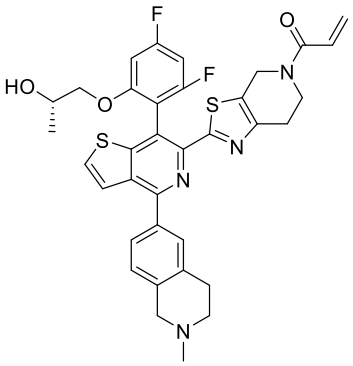
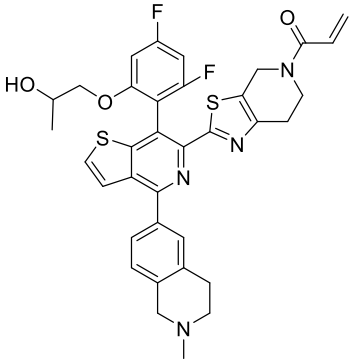
437		LCMS m/z [M+1]: 557,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39-7,49 (m, 1H), 7,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,86-6,97 (m, 2H), 6,32 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J=10,6 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,44-5,68 (m, 1H), 4,55-4,61 (m, 1H), 4,42-4,46 (m, 2H), 4,23-4,26 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,10 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
438		LCMS m/z [M+1]: 629,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95-8,03 (m, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 6,70 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 6,25-6,29 (m, 1H), 5,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,68-4,80 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 3,80-4,10 (m, 5H), 3,35-3,60 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,55-2,80 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
439		LCMS m/z [M+1]: 656,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,88 – 7,68 (m, 4H), 6,87 (dd, J = 17,2, 10,8 Hz, 2H), 6,73 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 4,93 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,12 – 3,84 (m, 4H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,75 – 2,62 (m, 2H), 1,85 (s, 6H).

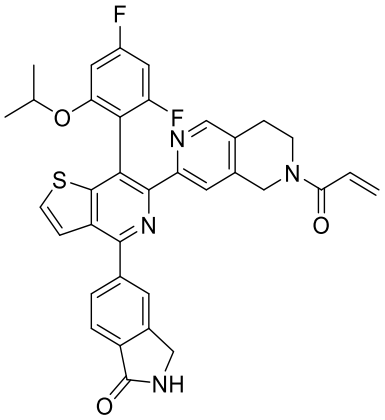
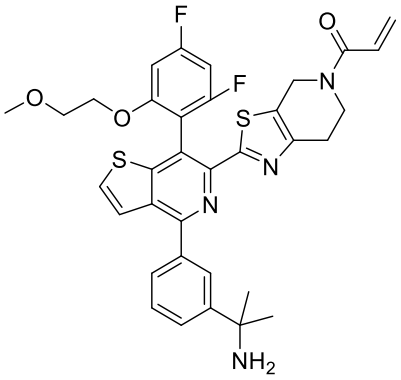
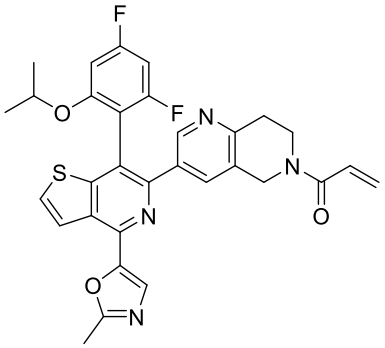
440		LCMS m/z [M+1]: 656,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,94 (dt, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,90-6,73 (m, 2H), 6,69 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,27-6,15 (m, 1H), 5,81-5,70 (m, 1H), 4,89 (dd, J = 9,4, 7,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 10,8, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 3,97-3,78 (m, 3H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,65 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 1,82 (s, 6H).
441		LCMS m/z [M+1]: 630,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,86-6,77 (m, 2H), 6,73-6,64 (m, 1H), 6,21 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,98-3,81 (m, 3H), 3,37 – 3,30 (m, 2H), 2,95 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,65 (d, J = 19,1 Hz, 2H).
442		LCMS m/z [M+1]: 619,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 – 8,08 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 – 7,39 (m, 2H), 6,77 – 6,97 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,42 – 4,72 (m, 2H), 3,75 – 4,12 (m, 5H), 3,35 – 3,60 (m, 5H), 3,07 – 3,19 (m, 8H).

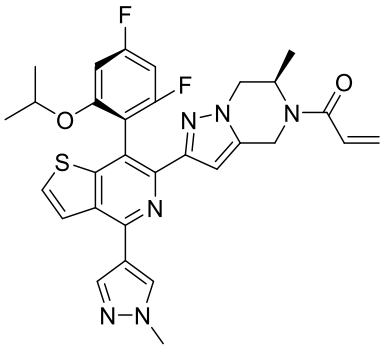
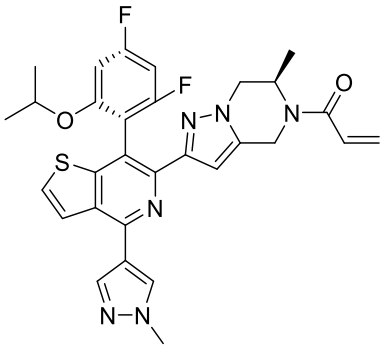
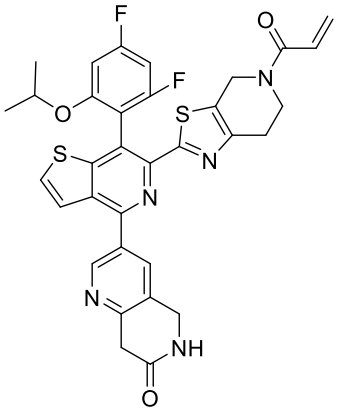
443		LCMS m/z [M+1]: 647,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 – 7,81 (m, 3H), 6,61 – 6,93 (m, 3H), 6,25 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,82 – 4,11 (m, 4H), 3,25-3,39 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,59 – 2,74 (m, 2H), 1,85 (s, 6H).
444		LCMS m/z [M+1]: 643,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 – 7,85 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,73 (m, 2H), 6,60 – 6,79 (m, 3H), 6,14 (d, J = 16,4, 1H), 5,68 – 5,70 (m, 1H), 3,80 – 3,99 (m, 7H), 3,21 – 3,28 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,59 (d, J = 18,4 Hz, 2H).
445		LCMS m/z [M+1]: 648,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 17,6, 7,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 18,8, 8,6 Hz, 2H), 6,75 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,99 – 4,91 (m, 2H), 4,10 – 3,88 (m, 4H), 3,39 – 3,34 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,72 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H).

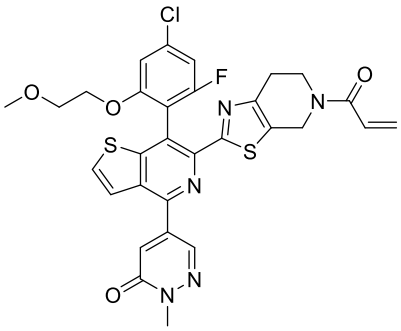
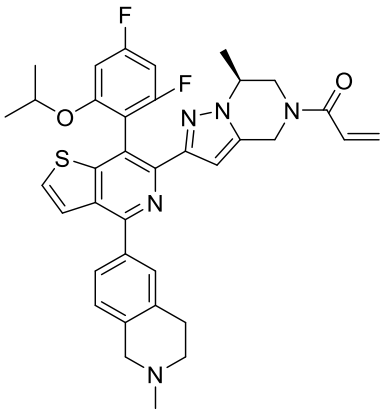
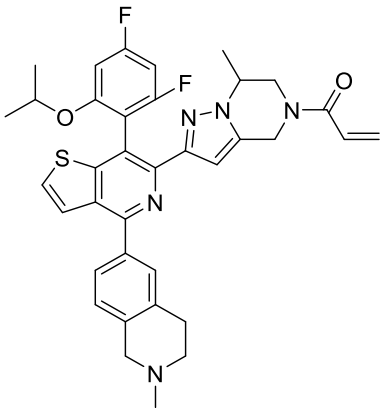
446		LCMS m/z [M+1]: 660,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,55 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,69-6,93(m, 3H), 6,26 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,90-5,03 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,88-4,11 (m, 4H), 3,45-3,63 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 6,1, 3,7 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,63-2,78 (m, 2H).
447		LCMS m/z [M+1]: 642,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81-7,73 (m, 3H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88-6,68 (m, 1H), 6,66-6,58 (m, 1H), 6,27-6,16 (m, 1H), 5,79-5,72 (m, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, J = 12,0, 5,9 Hz, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
448		LCMS m/z [M+1]: 642,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78-7,72 (m, 3H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 – 6,70 (m, 2H), 6,67 – 6,58 (m, 1H), 6,25 – 6,15 (m, 1H), 5,80 – 5,72 (m, 1H), 4,91 – 4,87 (m, 1H), 4,85 – 4,80 (m, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 3,94 – 3,82 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,72 – 2,58 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 5,9 Hz, 4H).

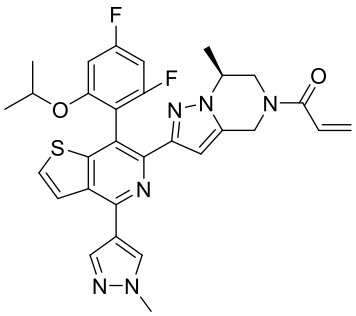
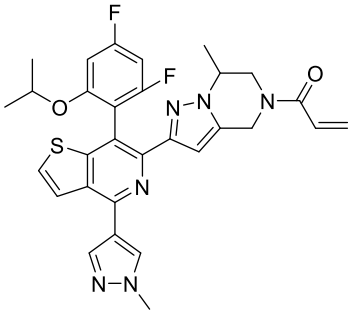
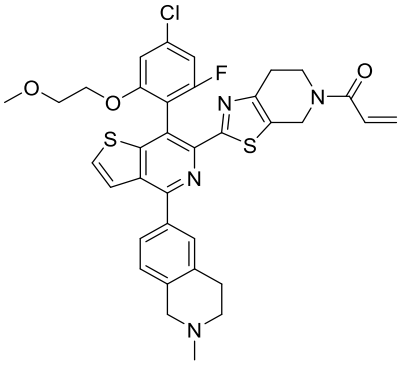
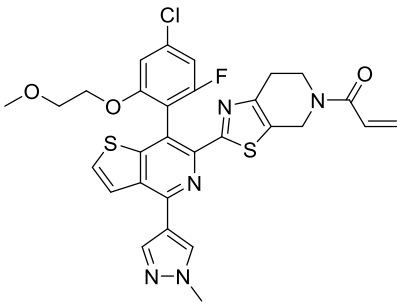
448a		
449		LCMS m/z [M+1]: 659,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 7,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 18,4, 10,0 Hz, 2H), 6,60 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 16,8, 5,2 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,82-4,70 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 5H), 3,24 (dd, J = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,64-2,50 (m, 5H).
450		LCMS m/z [M+1]: 658,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86-6,76 (m, 2H), 6,68 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 17,0, 4,2 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 4,90-4,81 (m, 2H), 4,06-3,85 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,08 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,65 (d, J = 20,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H).

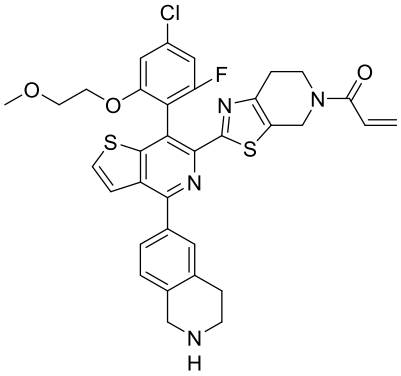
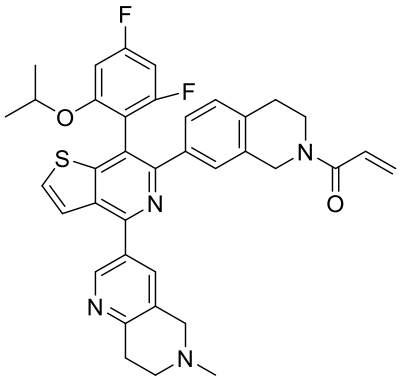
450a		
451		LCMS m/z [M+1]: 658,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-8,00 (m, 2H), 7,86 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 6,69-6,93 (m, 3H), 6,21-6,31 (m, 1H), 5,76-5,85 (m, 1H), 4,68-4,78 (m, 1H), 4,45-4,58 (m, 1H), 3,73-4,01 (m, 5H), 3,36-3,72 (m, 5H), 3,16 (s, 3H), 2,65-2,77 (m, 2H)
452		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 – 7,98 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 – 6,95 (m, 3H), 6,25 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,41 – 4,59 (m, 1H), 3,80– 3,92 (m, 4H), 3,61-3,77 (m, 3H), 3,35 – 3,50 (m, 3H), 3,13 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 0,79 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
452a		

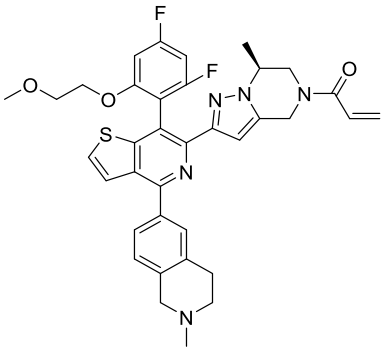
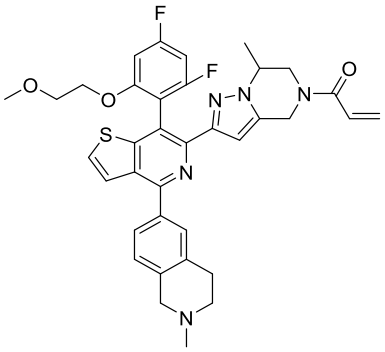
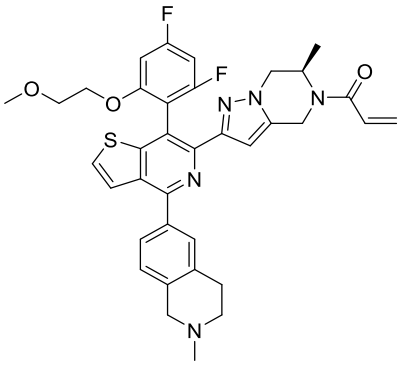
453		LCMS m/z [M+1]: 623,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 – 8,17 (m, 2H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 26,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,73 (m, 1H), 6,68 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 6,62 – 6,54 (m, 1H), 6,27 – 6,16 (m, 1H), 5,77 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 29,0 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,55 – 4,41 (m, 1H), 3,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,89 (dt, J = 21,4, 5,1 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 22,4, 5,8 Hz, 3H).
454		LCMS m/z [M+1]: 646,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 3H), 6,80 (dt, J = 16,3, 12,2 Hz, 2H), 6,70 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 16,6, 6,4 Hz, 1H), 5,76 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,81 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,07 – 4,01 (m, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 3H), 3,34 (ddt, J = 9,1, 5,6, 3,7 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 1,79 (s, 6H).
455		LCMS m/z [M+1]: 572,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 17,7, 12,0 Hz, 3H), 6,94 – 6,72 (m, 2H), 6,62 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,29 – 6,19 (m, 1H), 5,78 (dd, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 4,85 – 4,72 (m, 2H), 4,61 – 4,47 (m, 1H), 3,95 (t, J = 6,0

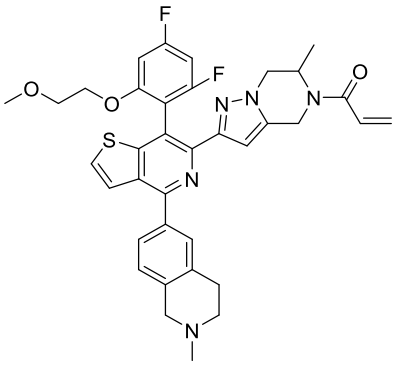
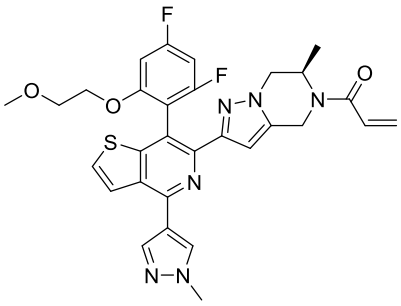
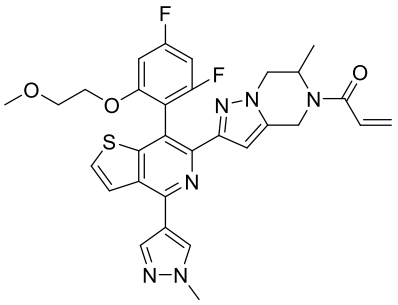
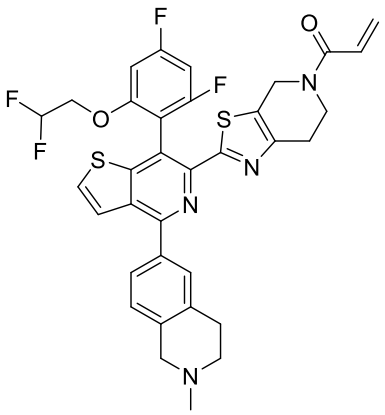
		Hz, 2H), 3,05 – 2,91 (m, 2H), 2,64 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,97 (dd, J = 9,9, 6,1 Hz, 3H).
456		LCMS m/z [M+1]: 575,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,49-6,59 (m, 3H), 6,35 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,77 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,32-4,38 (m, 2H), 4,13-4,22 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
457		LCMS m/z [M+1]: 575,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,50-6,63 (m, 3H), 6,35 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,8-5,2 (m, 2H), 4,25-4,43 (m, 2H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
458		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,72 – 6,91 (m, 2H), 6,58 – 6,71 (m, 1H), 6,24 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,45 – 4,55 (m, 1H), 3,86 – 3,95 (m, 4H), 2,59 – 2,75 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

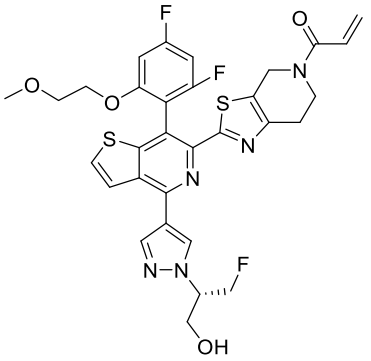
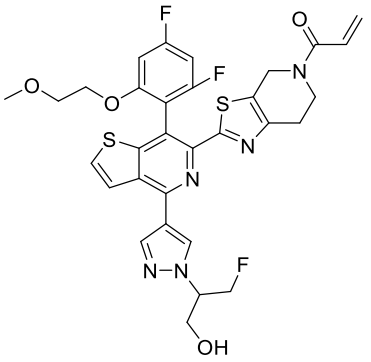
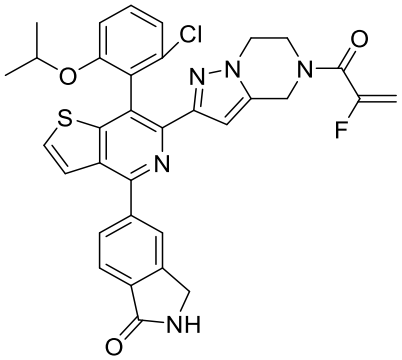
459		LCMS m/z [M+1]: 638,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (dd, J=8,9, 1,8 Hz, 1H), 6,88-6,73 (m, 1H), 6,22 (d, J=16,7 Hz, 1H), 5,77 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,95-4,86 (m, 2H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 4H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,71-2,58 (m, 2H).
461		LCMS m/z [M+1]: 640,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 4,0, 5,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69-6,88 (m, 3H), 6,19-6,34 (m, 2H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,72-4,78 (m, 1H), 4,52-4,61 (m, 2H), 4,38-4,41 (m, 1H), 4,13 (t, J = 16,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,40-3,55 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,42 (dd, J = 6,6, 11,6 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,91-1,02 (m, 3H).
461a		

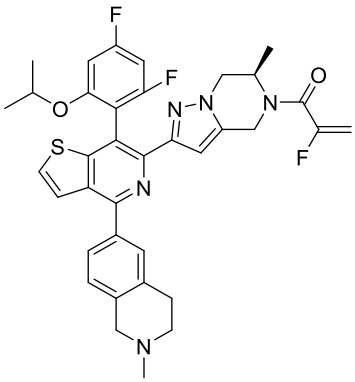
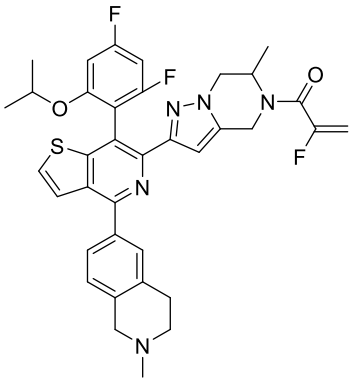
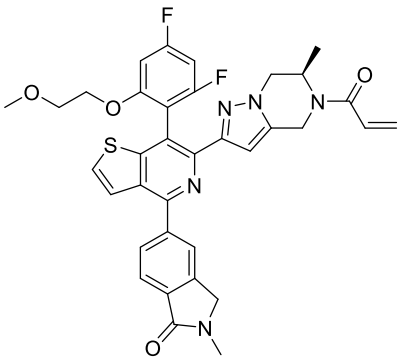
462		LCMS m/z [M+1]: 575,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05-8,08 (m, 2H), 6,78-6,92 (m, 3H), 6,31-6,35 (m, 1H), 6,10-6,17 (m, 1H), 5,85-5,88 (m, 1H), 4,57-4,63 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,92-3,97 (m, 1H), 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 6,0 Hz, 3H).
462a		
463		LCMS m/z [M+1]: 647,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,89 – 6,72 (m, 1H), 6,21 (dd, J = 17,0, 6,2 Hz, 1H), 5,76 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,93 – 4,87 (m, 1H), 4,85 – 4,77 (m, 1H), 4,67 - 4,48 (m, 2H), 4,10 – 3,82 (m, 5H), 3,41 – 3,29 (m, 5H), 3,11 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,65 (d, J = 17,8 Hz, 2H).
464		LCMS m/z [M+1]: 609,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 16,2, 10,4 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 16,6, 2,2 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H),

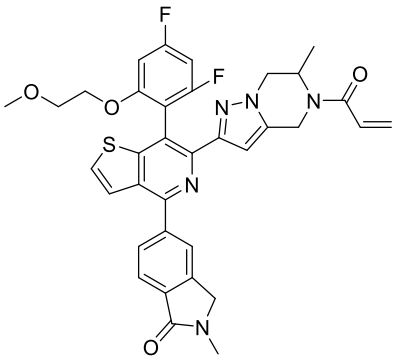
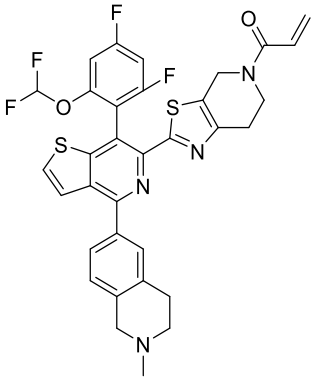
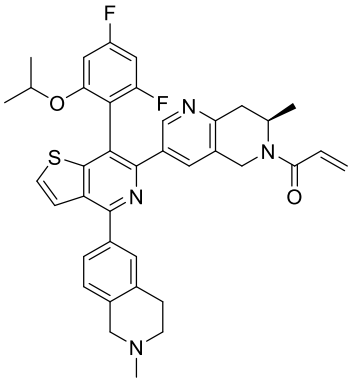
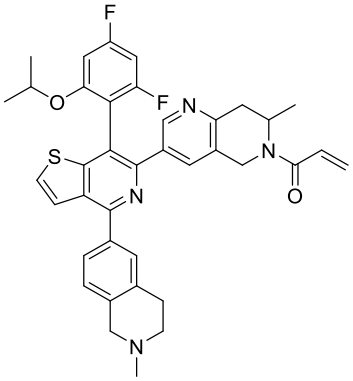
		4,92 – 4,74 (m, 2H), 4,10 – 3,97 (m, 5H), 3,88 – 3,76 (m, 2H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,55 (d, J = 10,6 Hz, 2H).
465		LCMS m/z [M+1]: 661,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,85 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,08 (dd, J = 10,3, 4,6 Hz, 1H), 4,03 – 3,87 (m, 3H), 3,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,43 – 3,34 (m, 3H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,72 (s, 2H).
466		LCMS m/z [M+1]: 637,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 12,0, 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 –6,91 (m, 2H), 6,59 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 6,18–6,32 (m, 1H), 5,78 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,61-4,82 (m, 4H), 4,49-4,61 (m, 1H), 3,83 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,81-2,98 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,94-1,05 (m, 3H).

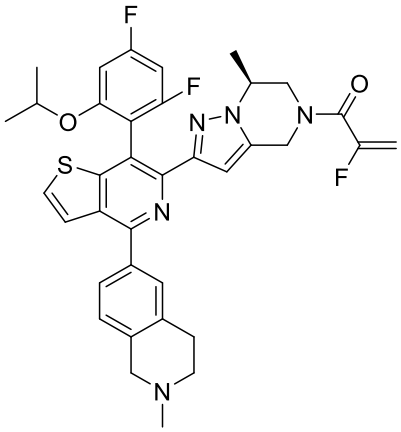
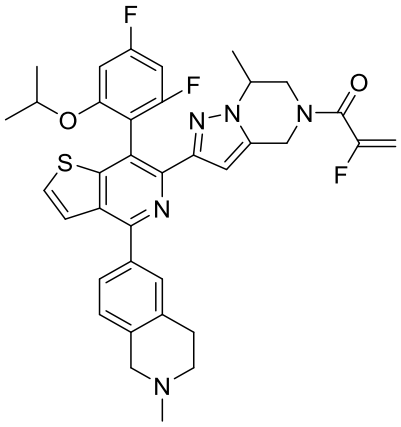
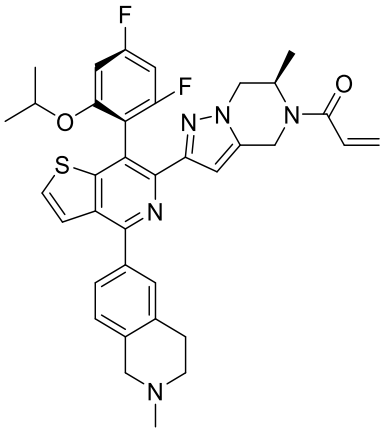
467		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61-7,79 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79-6,94 (m, 2H), 6,62-6,78 (m, 1H), 6,23-6,48 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,22-4,36 (m, 1H), 3,80-4,18 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,36-3,48 (m, 2H), 3,08-3,17 (m, 2H), 2,97-3,06 (m, 3H), 2,82-2,91 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,25-1,40 (m, 3H).
467a		
468		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89-8,03 (m, 3H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73 – 6,98 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,08-5,21 (m, 1H), 4,41-4,72 (m, 2H), 4,16 – 4,34 (m, 2H), 3,99 – 4,16 (m, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,34 – 3,55 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,07 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,11-1,30 (m, 3H).

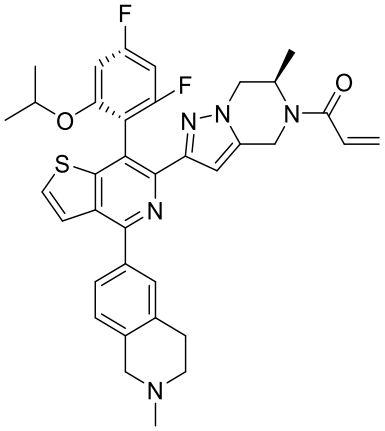
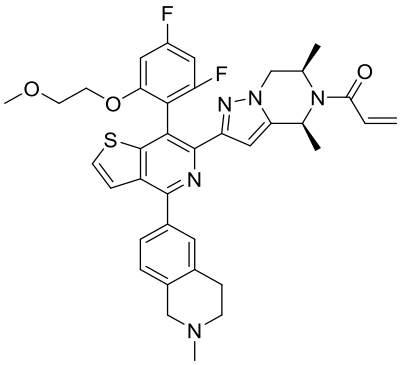
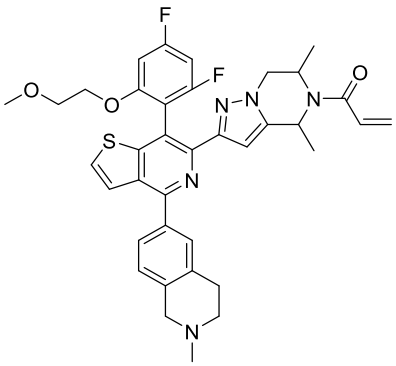
468a		
469		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09(d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81 – 7,03 (m, 3H), 6,29 (dd, J = 16,7, 1,5 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,31 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 4,03 – 4,19 (m, 5H), 3,43 (dd, J = 10,2, 4,5 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 1,15-1,30 (m, 3H).
469a		
470		LCMS m/z [M+1]: 665,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,89 – 6,75 (m, 2H), 6,26 (dd, J = 16,6, 7,4 Hz, 1H), 5,90 – 5,72 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,81 – 4,68 (m, 1H), 4,50 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 2H), 3,98 – 3,83 (m, 3H), 3,69 – 3,38 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,75 – 2,61 (m,

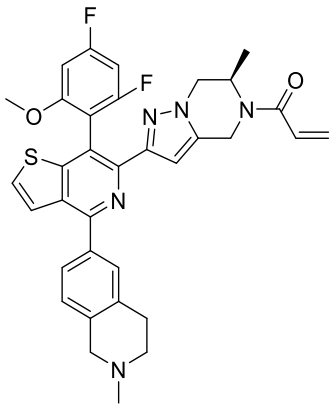
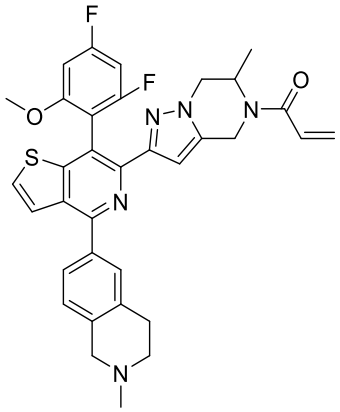
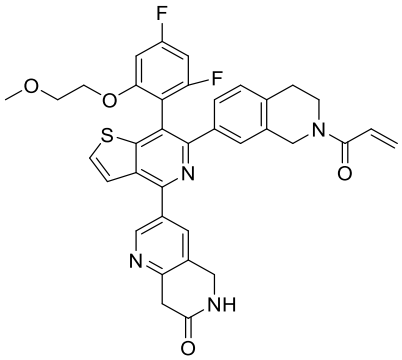
		2H).
471		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 - 6,92 (m, 2H), 6,71 (td, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,89 – 5,09 (m, 4H), 4,71 – 4,85 (m, 3H), 3,87 – 4,10 (m, 6H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,70 (d, J = 17,6 Hz, 2H).
471a		
472		LCMS m/z [M+1]: 628,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 13,8 Hz, 2H), 5,90 (s, 1H), 5,42 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,26-5,32 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,45-4,52 (m, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H), 4,12 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

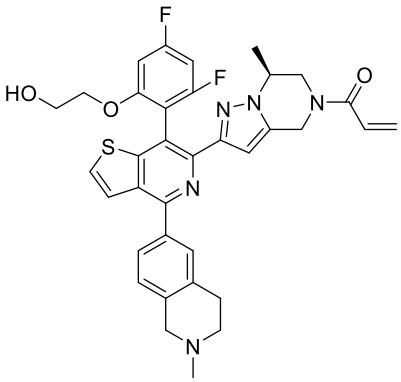
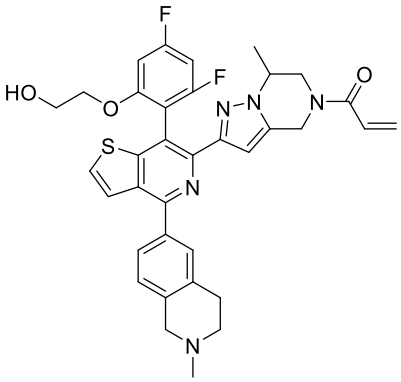
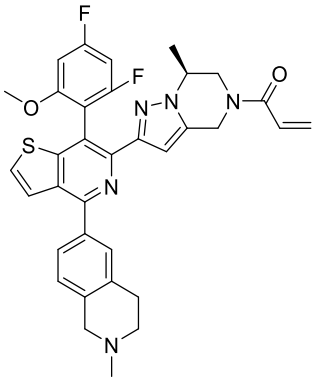
473		LCMS m/z [M+1]: 658,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,99 (m, 3H), 7,72 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,20-5,37 (m, 2H), 5,12 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,45-4,72 (m, 4H), 4,11-4,39 (m, 2H), 3,34-3,52 (m, 3H), 3,13 (s, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,04-1,18 (m, 3H), 0,98 (t, J = 6,6 Hz, 3H).
473a		
474		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95-8,06 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,75 – 6,98 (m, 3H), 6,27 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,99 – 4,33 (m, 5H), 3,39 – 3,49 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,11-1,28 (m, 3H).

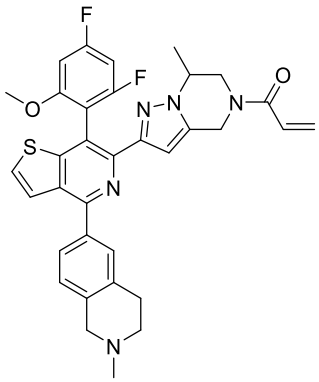
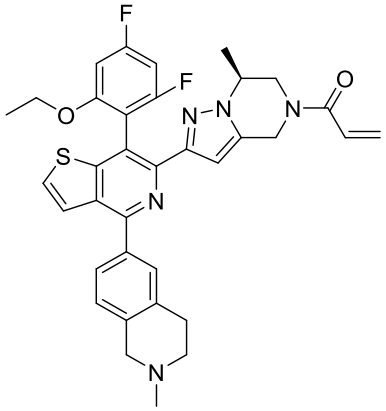
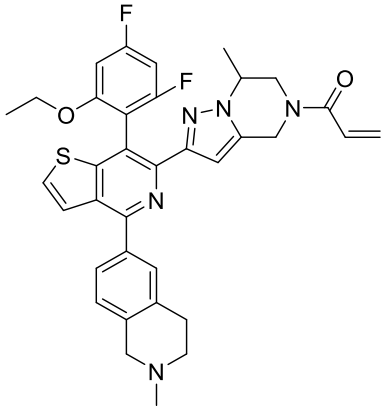
474a		
475		LCMS m/z [M+1]: 651,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,88-6,49 (m, 2H), 6,27-6,18 (m, 1H), 5,77 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,68-4,40 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,65 (s, 2H).
476		LCMS m/z [M+1]: 651,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74-8,46 (m, 1H), 8,14-7,96 (m, 1H), 7,96-7,82 (m, 3H), 7,75 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99-6,78 (m, 2H), 6,75-6,62 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,84-4,23 (m, 5H), 3,95-3,77 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 70,3, 36,5 Hz, 4H), 3,21-2,90 (m, 4H), 1,49-0,91 (m, 9H).
476a		

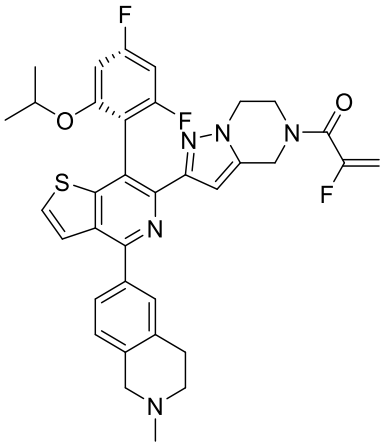
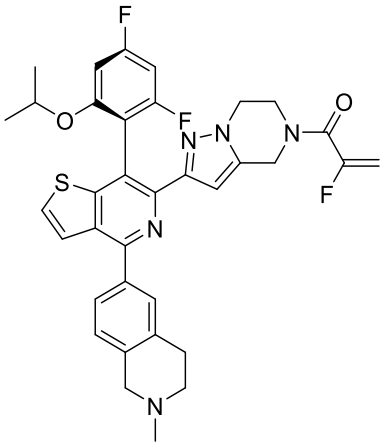
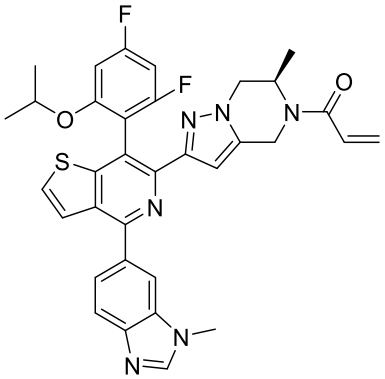
477		LCMS m/z [M+1]: 658,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66-7,68 (m, 2H), 7,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61-6,68 (m, 1H), 6,48-6,57 (m, 1H), 6,24 (d, J = 19,4 Hz, 1H), 5,16-5,28 (m, 2H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,98 (dd, J = 4,0, 14,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,67-3,42 (m, 1H), 3,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,24 (dd, J = 6,4, 15,2 Hz, 3H), 0,98 (dd, J = 6,0, 14,8 Hz, 3H), 0,84 (dd, J = 6,0, 23,0 Hz, 3H).
477a		
478		LCMS m/z [M+1]: 640,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,51-6,59 (m, 3H), 6,35 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,33-4,41 (m, 1H), 4,11-4,22 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,13 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,17 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J

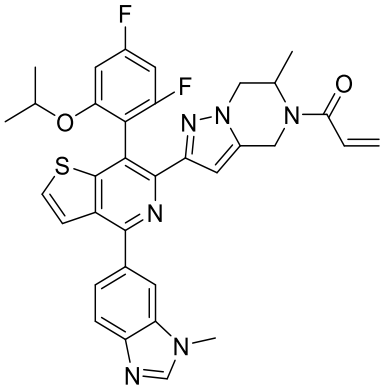
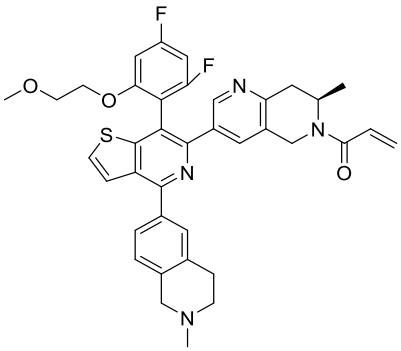
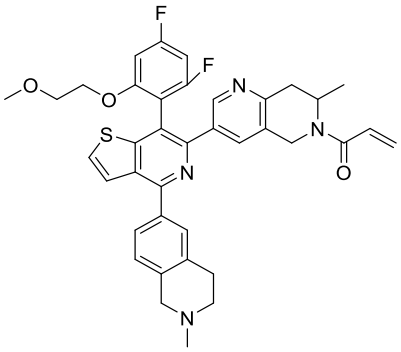
		= 6,0 Hz, 3H).
479		LCMS m/z [M+1]: 640,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 3H), 6,37 (d, J=18,3 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,77 (dd, J=1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,34-4,42 (m, 1H), 4,11-4,22 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,12 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J=6,0 Hz, 3H).
480		LCMS m/z [M+1]: 670,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,95 (m, 2H), 7,78 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 6,63-6,73 (m, 1H), 6,25-6,37 (m, 2H), 5,81 (d, J=10,4 Hz, 1H), 5,30-5,42 (m, 1H), 4,63-4,74 (m, 2H), 4,41-4,60 (m, 2H), 3,71-4,21 (m, 4H), 3,33-3,50 (m, 5H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,38-1,49 (m, 3H), 0,81-0,92 (m, 3H).
480a		

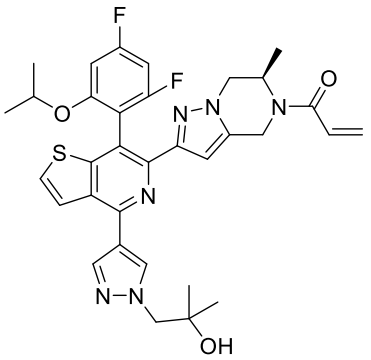
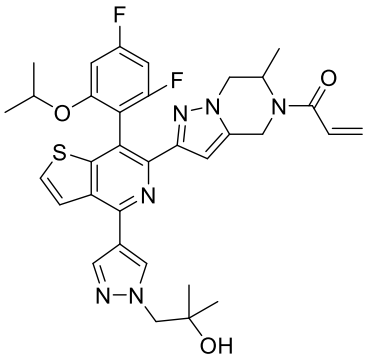
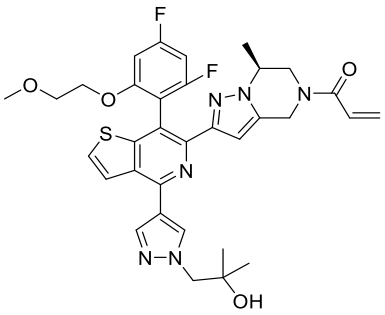
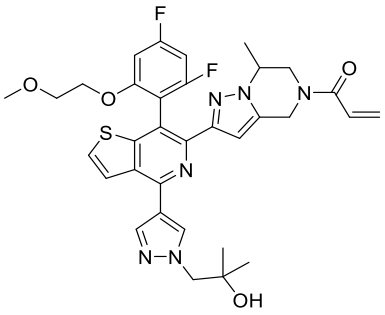
481		LCMS m/z [M+1]: 612,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 – 7,94 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 – 6,90 (m, 3H), 6,28 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 4,99 – 5,25(m, 2H), 4,62 – 4,74 (m, 1H), 4,44 – 4,56 (m, 1H), 4,19 – 4,31 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 4,8, 12,8 Hz, 1H), 3,78 – 3,91(m, 1H), 3,69 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 3,45 – 3,60 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
481a		
482		LCMS m/z [M+1]: 653,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10-9,17 (m, 1H), 8,50-8,58 (m, 1H), 7,92-8,00 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,68 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,20-6,31 (m, 1H), 5,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,70-4,79 (m, 4H), 3,99-4,15 (m, 2H), 3,82-3,91 (m, 2H), 3,44-3,56 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,87-2,99 (m, 2H).

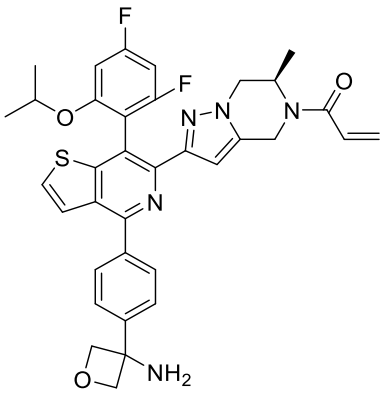
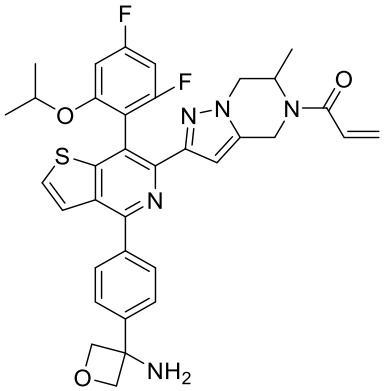
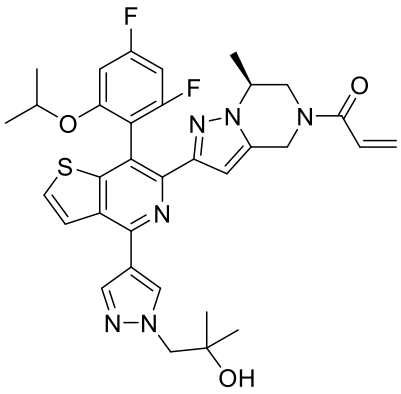
483		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77-7,89 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 6,56-6,84 (m, 3H), 6,15-6,28 (m, 2H), 5,74 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,33-4,63 (m, 2H), 4,21-4,30 (m, 1H), 3,84-4,07 (m, 3H), 3,69-3,83 (m, 2H), 3,37-3,56 (m, 3H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,24-1,31 (m, 3H).
483a		
484		LCMS m/z [M+1]: 612,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,96 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,79-6,96 (m, 2H), 6,68-6,79 (m, 1H), 6,26-6,37 (m, 2H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,44-4,78 (m,2H), 4,31-4,40 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 1H), 3,81-3,97 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 3H), 3,36-3,62 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,35-1,43 (m, 3H).

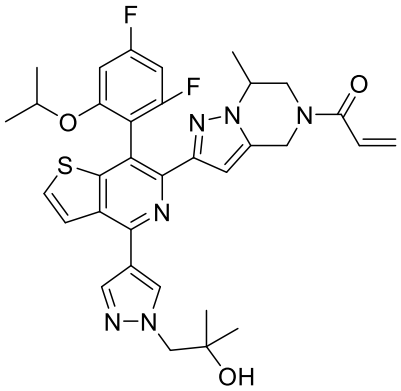
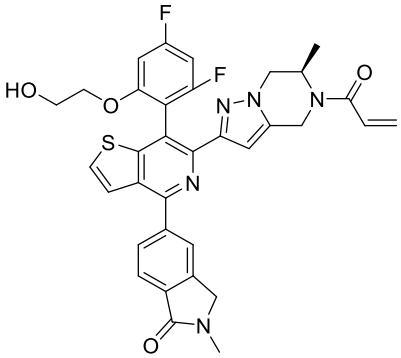
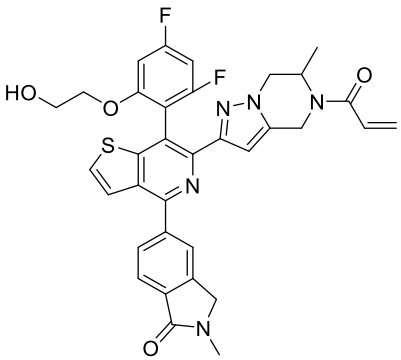
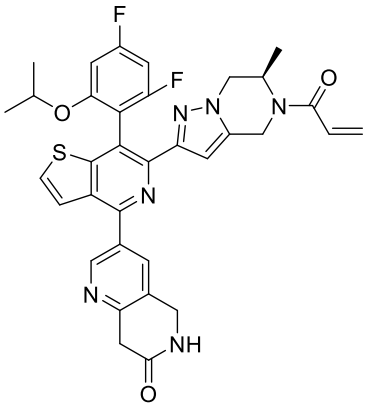
484a		
485		LCMS m/z [M+1]: 626,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88-7,94 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,92 (m, 2H), 6,62-6,73 (m, 1H), 6,23-6,35 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,40-4,75 (m, 3H), 4,27-4,37 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 1H), 3,92-4,04 (m, 2H), 3,79-3,91 (m, 2H), 3,33-358 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,32-1,40 (m, 3H), 1,00-1,10 (m, 3H).
485a		

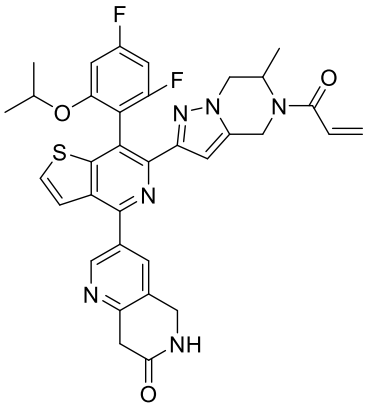
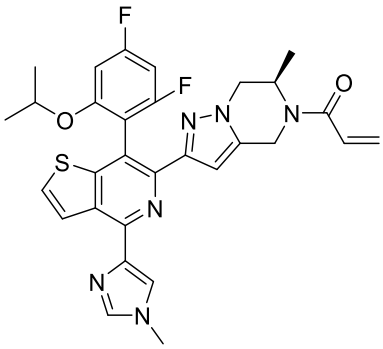
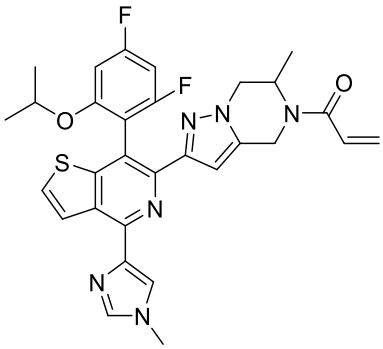
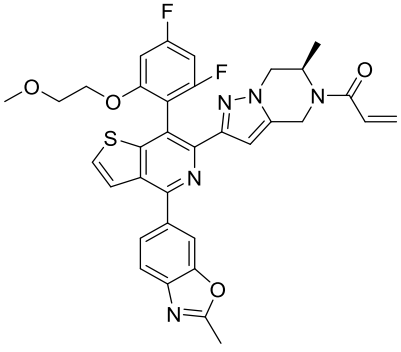
486		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,38 (dd, J = 25,2, 3,8 Hz, 1H), 5,30 (q, J = 3,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,58-4,52 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,10 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,13 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
487		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,55 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,26 (dd, J = 25,2, 3,8 Hz, 1H), 5,18 (q, J = 3,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,14-3,00 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
488		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,69-6,87 (m, 3H), 6,27 (dd, J = 16,7, 1,0 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,81

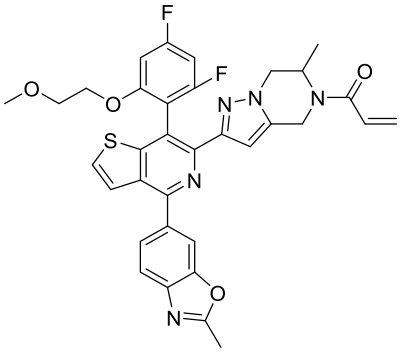
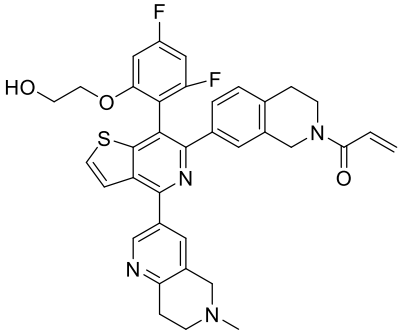
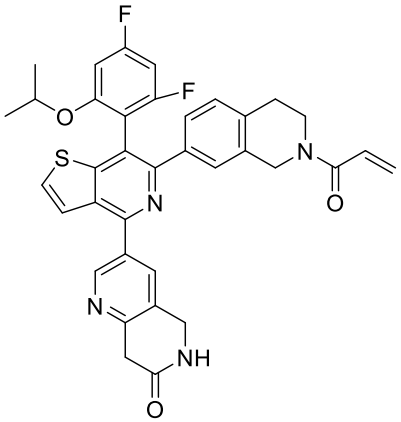
		(d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 4,15-4,29 (m, 5H), 3,35 (s, 1H), 1,20 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 1,07-1,13 (m, 3H), 0,90-1,02 (m, 3H).
488a		
489		LCMS m/z [M+1]: 667,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84-8,49 (m, 1H), 8,13 (d, J = 25,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,04-6,61 (m, 3H), 6,26 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,79 (dt, J = 31,5, 15,8 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 76,7 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 35,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 60,5, 29,2 Hz, 2H), 4,22-3,95 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,70-3,31 (m, 6H), 3,18-3,06 (m, 6H), 2,97 (d, J = 19,7 Hz, 1H), 1,48-1,12 (m, 3H).
489a		

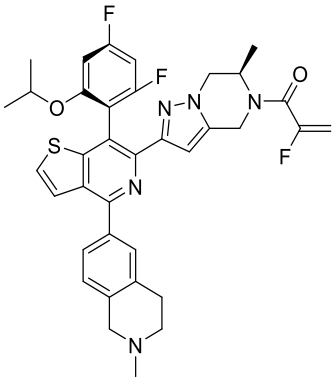
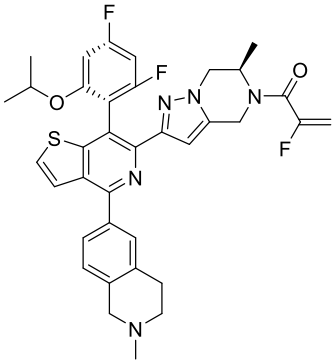
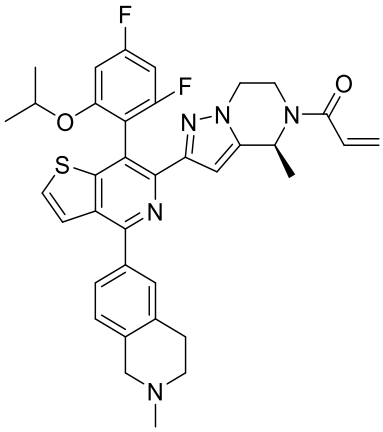
490		LCMS m/z [M+1]: 633,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 1,7, 5,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,65 – 6,84 (m, 3H), 6,18 (dd, J = 1,9, 16,7 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 1,9, 10,5 Hz, 1H), 4,98 – 5,23 (m, 2H), 4,46 - 4,53 (m, 2H), 4,11-4,30 (m, 4H), 1,19 (s, 6H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,95-1,04 (m, 3H), 0,81-0,92 (m, 3H).
490a		
491		LCMS m/z [M+1]: 649,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 6,66-6,84 (m, 3H), 6,20 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,74 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,76-4,86 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,78-4,09 (m, 5H), 3,32 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,18 (s, 6H).
491a		

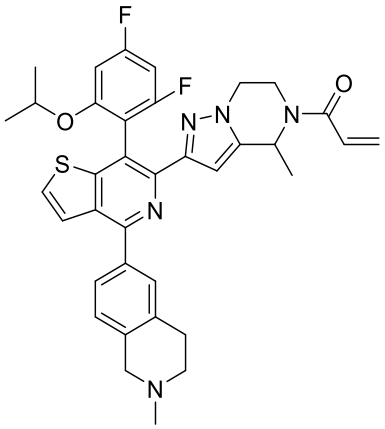
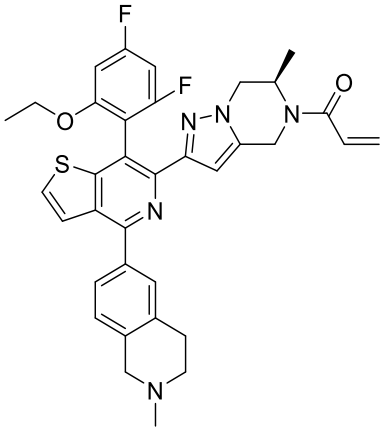
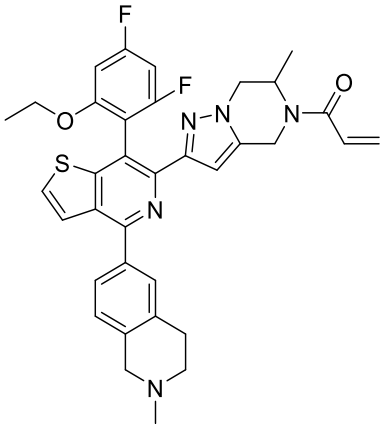
492		LCMS m/z [M+1]: 660,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 2,2, 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,71 (td, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,14-5,18 (m, 1H), 5,07 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,55-4,60 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 1,21-1,22 (m, 3H), 1,09-1,20 (m, 3H), 0,91-1,07 (m, 3H).
492a		
493		LCMS m/z [M+1]: 633,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 2,9, 5,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,6, 5,6 Hz, 1H), 6,65 – 6,82 (m, 3H), 6,21 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,94 – 6,07 (m, 1H), 5,74 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,46 – 4,49 (m, 1H), 4,36 – 4,40 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,00-4,11 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 1H), 1,40 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,19 (s, 6H), 0,91-1,02 (m, 3H), 0,81-0,90 (m, 3H).

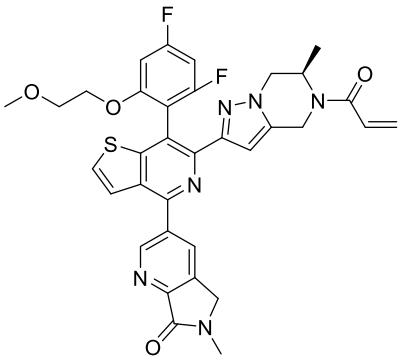
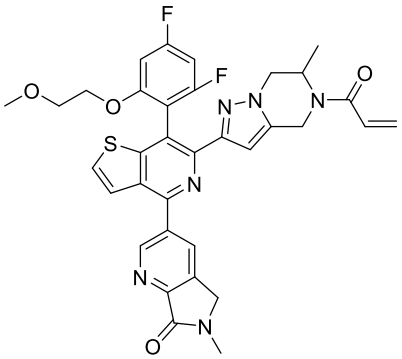
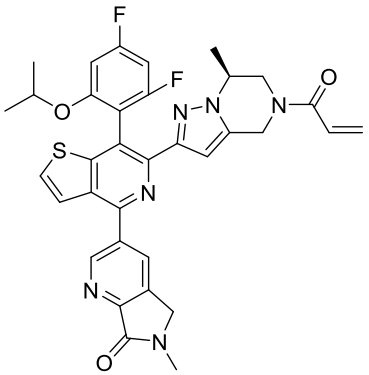
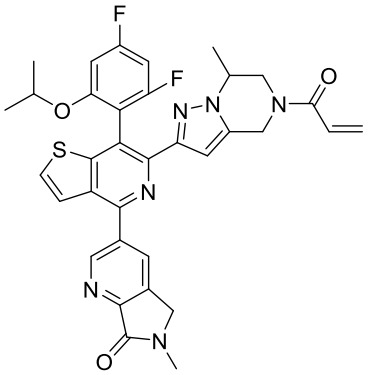
493a		
494		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 5,6, 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,69 – 6,96 (m, 3H), 6,15 – 6,34 (m, 2H), 5,77– 5,84 (m, 1H), 5,14 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,14 – 4,32 (m, 2H), 3,93 – 4,08 (m, 2H), 3,52 – 3,63 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,11-1,24 (m, 3H).
494a		
495		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,75-6,85 (m, 2H), 6,67 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,06-5,21 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,47-4,59 (m, 2H), 4,07-4,29 (m, 2H), 3,87 (s,

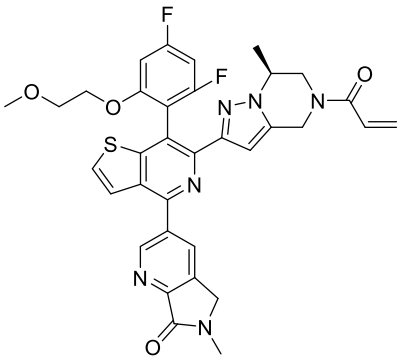
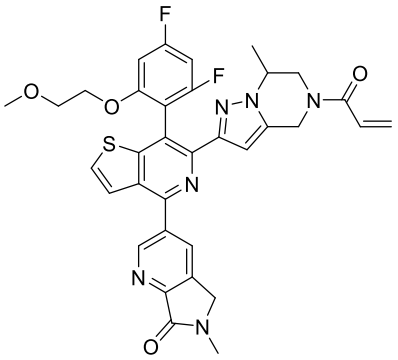
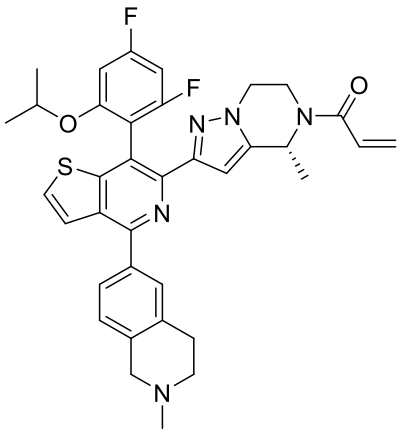
		2H), 3,34 (s, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,09 (dd, J = 5,8, 4,0 Hz, 3H), 0,96 (dd, J = 10,2, 6,0 Hz, 3H).
495a		
496		LCMS m/z [M+1]: 575,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68-6,97 (m, 3H), 6,28 (dd, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 5,70-5,90 (m, 2H), 5,03-5,25 (m, 1H), 4,52-4,61 (m, 1H), 4,23-4,41 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,07 (dd, J = 5,9, 4,1 Hz, 3H), 0,95 (dd, J = 7,6, 6,2 Hz, 3H).
496a		
497		LCMS m/z [M+1]: 641,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,68 – 6,53 (m, 3H), 6,36 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,26 (s,

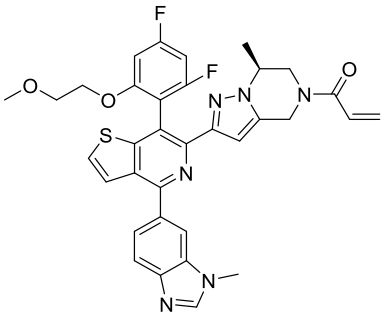
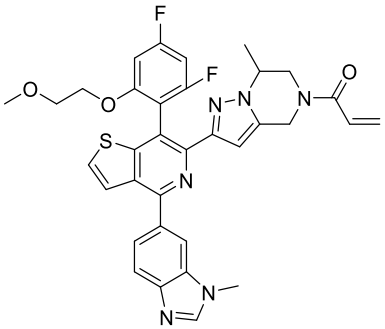
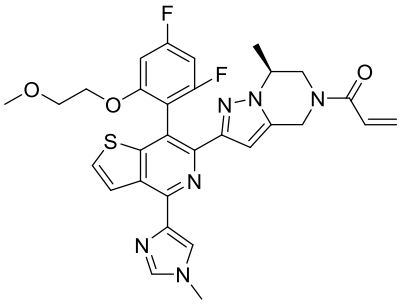
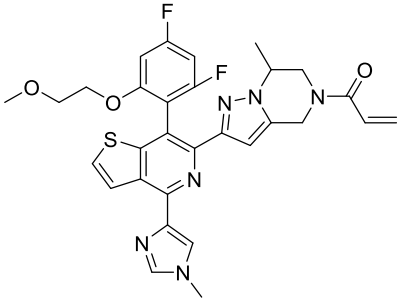
		1H), 5,78 (dd, J = 10,5, 1,3 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,03 (dt, J = 10,6, 5,3 Hz, 1H), 3,95 (td, J = 10,3, 5,1 Hz, 1H), 3,41 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).
497a		
498		LCMS m/z [M+1]: 639,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 – 6,91 (m, 2H), 6,60 – 6,71 (m, 1H), 6,18 - 6,30 (m, 1H), 5,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,63 - 4,77 (m, 4H), 3,98 - 4,06 (m , 1H), 3,75 – 3,96 (m, 5H), 3,52 - 3,71 (m, 3H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,85 - 2,97 (m, 2H).
499		LCMS m/z [M+1]: 637,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,89 - 7,98 (m, 1H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,42 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73 – 6,90 (m, 2H), 6,63 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,20 – 6,31 (m, 1H), 5,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,81 - 4,86 (m, 3H), 4,75 (d, J = 13,9 Hz, 4H), 4,54 – 4,68 (m,

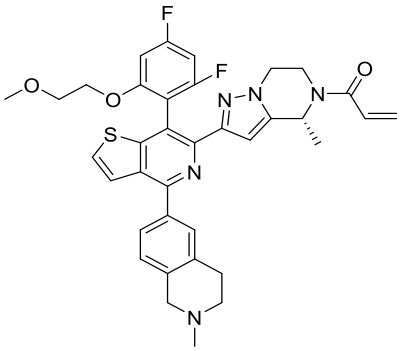
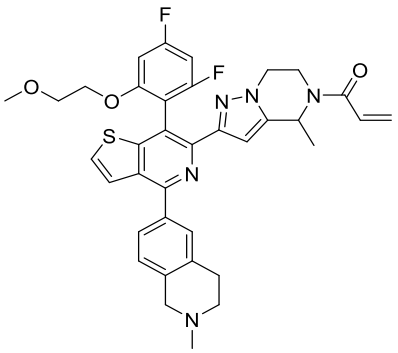
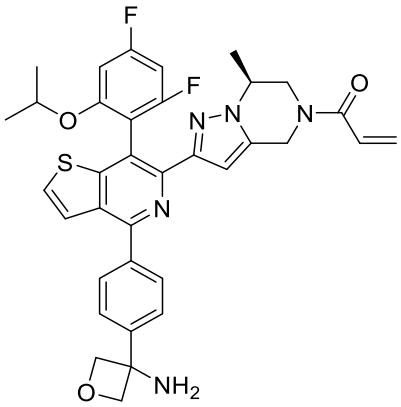
		1H), 3,78 - 3,90 (m, 2H), 2,87 – 2,99 (m, 2H), 1,09 - 1,18 (m, 3H), 0,97-1,08 (m, 3H).
500		LCMS m/z [M+1]: 658,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73-7,81 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,41 – 7,51 (m, 1H), 7,13 – 7,21 (m, 1H), 6,47 – 6,61 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,41 – 5,49 (m, 1H), 5,15-5,29 (m, 1H), 5,08 – 5,13 (m, 1H), 4,31 – 4,45 (m, 2H), 4,03 – 4,25 (m, 2H), 3,73 – 3,85 (m, 2H), 3,09 – 3,18 (m, 2H), 2,83 – 2,95 (m, 2H), 2,67(s, 3H), 0,83 – 1,27 (m, 9H)
501		LCMS m/z [M+1]: 658,3 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73-7,81 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,41 – 7,51 (m, 1H), 7,13 – 7,21 (m, 1H), 6,47 – 6,61 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,41 – 5,49 (m, 1H), 5,15-5,29 (m, 1H), 5,08 – 5,13 (m, 1H), 4,31 – 4,45 (m, 2H), 4,03 – 4,25 (m, 2H), 3,73 – 3,85 (m, 2H), 3,09 – 3,18 (m, 2H), 2,83 – 2,95 (m, 2H), 2,67(s, 3H), 0,83 – 1,27 (m, 9H)
502		LCMS m/z [M+1]: 640,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,70-6,78 (m, 1H), 6,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,51-5,72 (m, 1H), 4,43-4,62 (m, 3H), 4,12-4,28 (m, 2H), 3,40-3,85 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,12 (t, J =

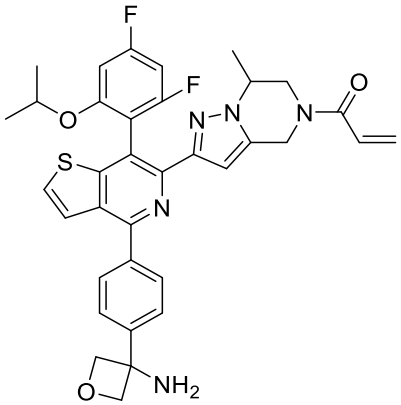
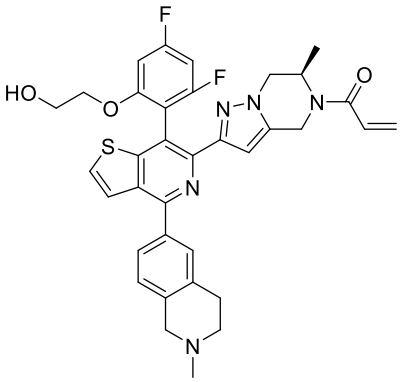
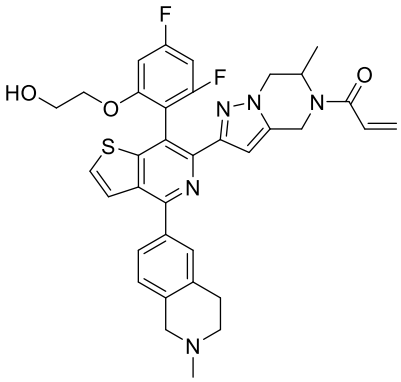
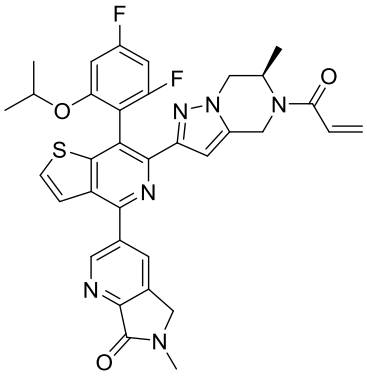
		5,8 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
502a		
503		LCMS m/z [M+1]: 626,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92-7,98 (m, 2H), 7,86 (dd, J=5,5, 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,69-6,77 (m, 1H), 6,30 (dd, J = 16,7, 1,5 Hz, 1H), 6,10-6,21 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,3 Hz, 1H), 5,15-5,42 (m, 2H), 4,42-4,77 (m, 3H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 3,79-4,08 (m, 3H), 3,36-3,64 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,16-1,25 (m, 3H), 1,04-1,13 (m, 3H).
503a		

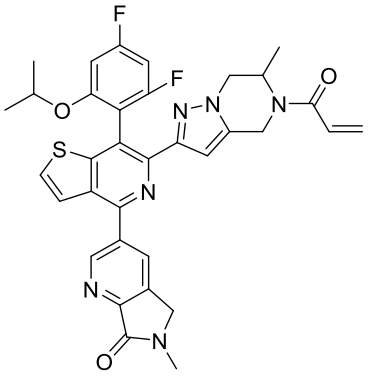
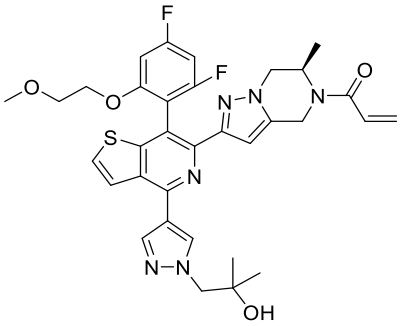
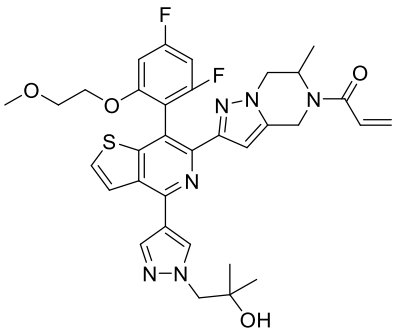
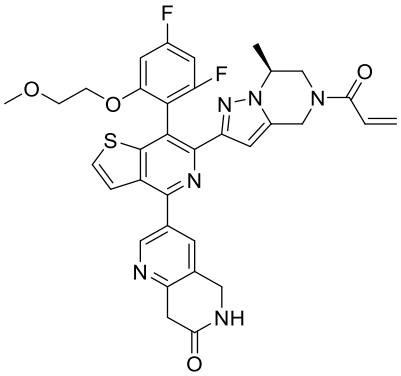
504		LCMS m/z [M+1]: 657,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71 – 6,97 (m, 3H), 6,20-6,38 (m, 2H), 5,83 (d, J =10,8 Hz, 1H), 5,01 - 5,40 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,96 - 4,50 (m, 5H), 3,39 - 3,48 (m, 2H), 3,07 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,12-1,28 (m, 3H)
504a		
505		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 6,66-6,76 (m, 1H), 6,25-6,40 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,90-4,96 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,50-4,62 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 3,83-3,93 (m, 1H), 1,34-1,44 (m, 3H), 1,06-1,15 (m, 3H), 0,91-1,01 (m, 3H).
505a		

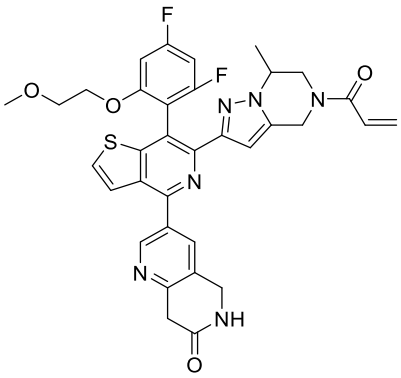
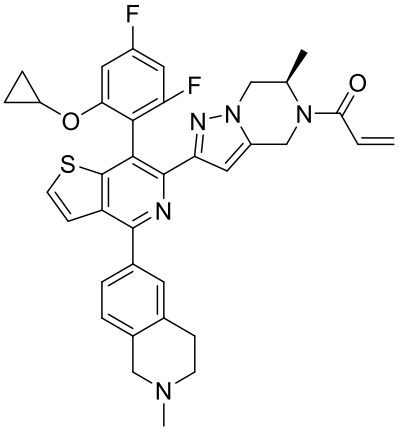
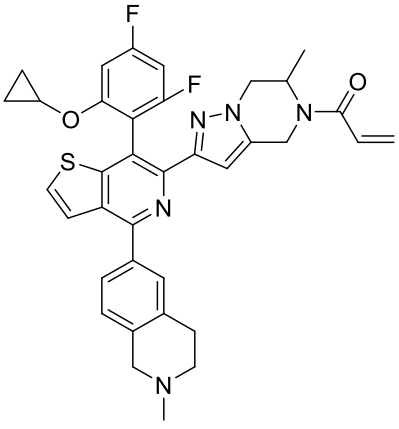
506		LCMS m/z [M+1]: 657,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82-6,95 (m, 2H), 6,70-6,81 (m, 1H), 6,41-6,46 (m, 1H), 6,25-6,36 (m, 1H), 5,84 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,90-4,97 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,28-4,39 (m, 1H), 3,94-4,20 (m, 3H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,03-3,07 (m, 3H), 1,33-1,42 (m, 3H).
506a		
507		LCMS m/z [M+1]: 640,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65-6,77 (m, 2H), 6,52-6,59 (m, 1H), 6,18 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,35-4,47 (m, 2H), 3,95-4,10 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,99 (t, J = 5,2 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

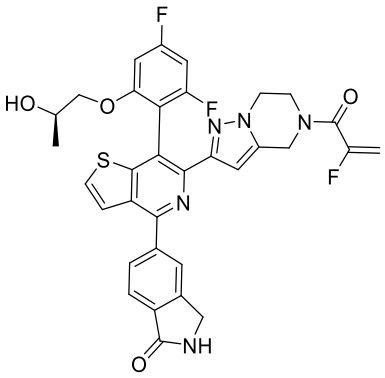
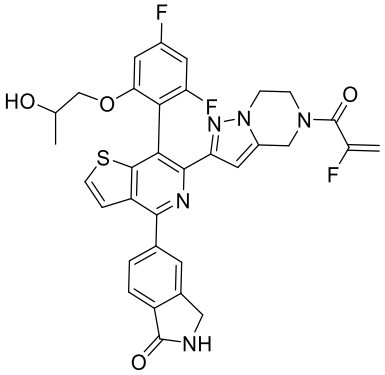
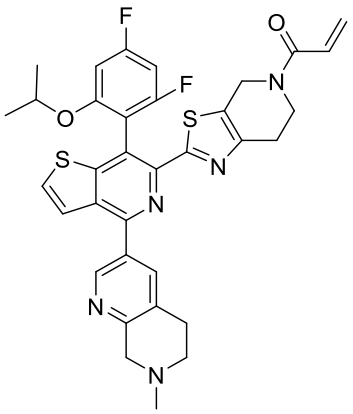
508		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,70-6,96 (m, 3H), 6,25-6,41 (m, 2H), 5,85 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,30-4,41 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,96-4,20 (m, 3H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,05-3,09 (m, 3H), 1,37-1,44 (m, 3H).
508a		
509		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,60 – 6,85 (m, 3H), 6,39 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,95 – 4,17 (m, 3H), 3,81 - 3,92 (m, 4H), 3,38 (dt, J = 4,7, 13,7 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,26 - 1,36 (m, 3H).
509a		

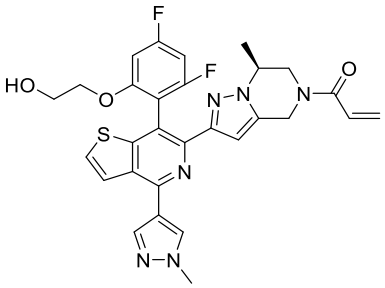
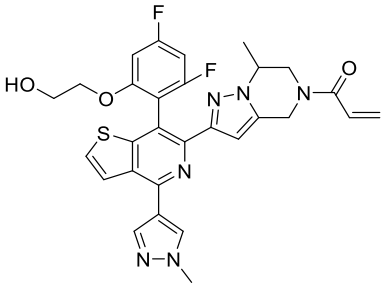
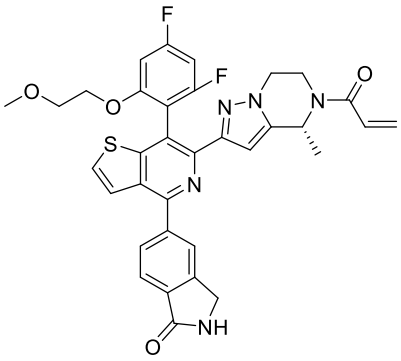
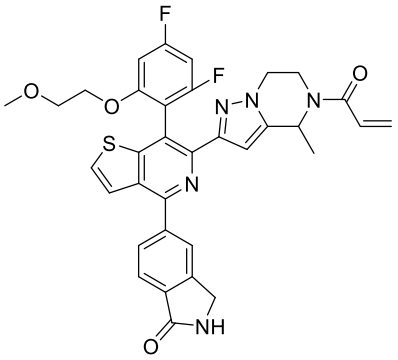
510		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,98 (m, 3H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74-6,99 (m, 3H), 6,25-6,38 (m, 1H), 6,08-6,17 (m, 1H), 5,85 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,42-6,78 (m, 1H), 4,38-4,78 (m, 3H), 4,24-4,33 (m, 1H), 3,99-4,19 (m, 3H), 3,68-3,96 (m, 2H), 3,36-3,64 (m, 5H), 3,15 (s, 3H), 3,07-3,11 (m, 3H), 1,39-1,55 (m, 3H).
510a		
511		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 6,8, 15,3 Hz, 3H), 6,83 – 6,61 (m, 3H), 6,30 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,04 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,86 - 4,91 (m, 1H), 4,48 - 4,56 (m, 1H), 4,19 - 4,41 (m, 2H), 3,99 - 4,18 (m, 2H), 3,76 - 3,95 (m, 2H), 1,37 (dd, J = 16,5, 12,2 Hz, 3H), 1,09 (dd, J = 6,0, 12,8 Hz, 3H), 0,95 (dd, J = 26,0, 21,0 Hz, 3H).

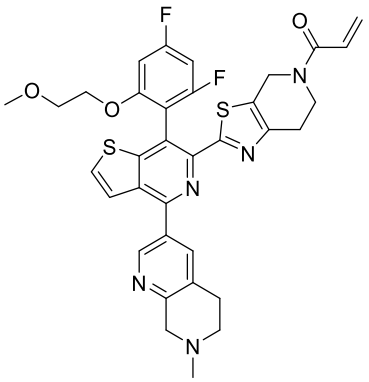
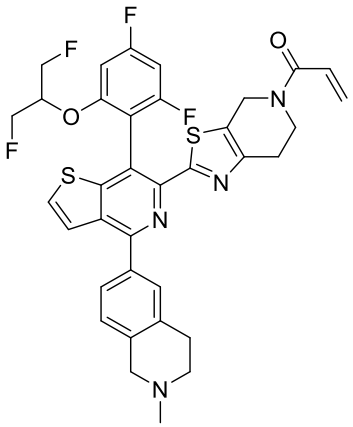
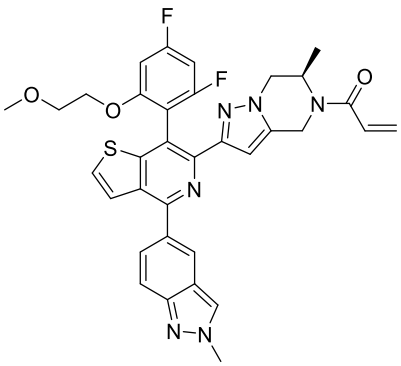
511a		
512		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 – 7,95 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 – 6,95 (m, 3H), 6,18-6,32 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,04 – 5,13 (m, 1H), 4,41-4,79 (m, 2H), 4,09 – 4,32 (m, 2H), 3,93 – 4,05 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,35-3,62 (m, 5H), 3,13 (s, 3H), 1,11 – 1,24 (m, 3H).
512a		
513		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 4,8, 11,7 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,17 – 6,34 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,04-5,25 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,50-4,61 (m, 1H), 4,08 – 4,28 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,15-1,25 (m,

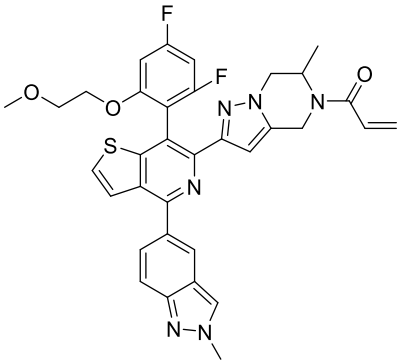
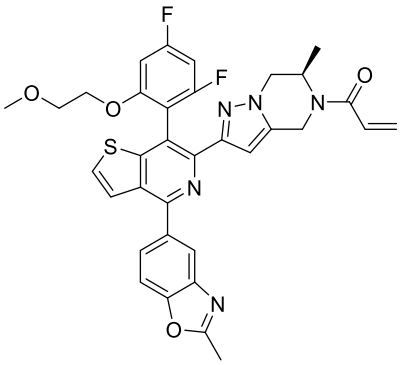
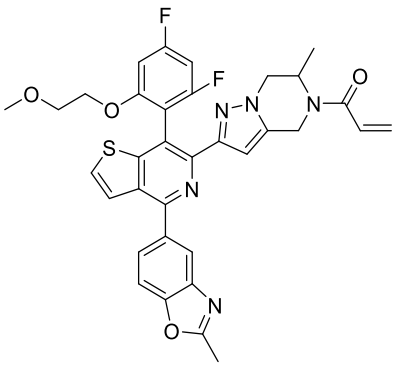
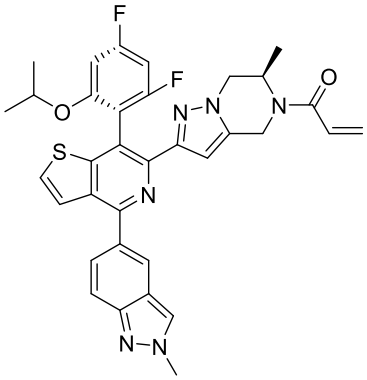
		3H), 1,06-1,14 (m, 3H), 0,91-1,02 (m, 3H).
513a		
514		LCMS m/z [M+1]: 649,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72 – 7,05 (m, 3H), 6,28 (dd, J = 16,7, 1,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,82 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,26 – 4,42 (m, 5H), 4,03 – 4,17 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 10,4, 4,6 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,21 (s, 3H).
514a		
515		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72 – 6,94 (m, 3H), 6,30-6,40 (m, 2H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,75-4,92 (m, 3H), 4,36-4,38 (m, 1H), 3,85 – 4,14 (m, 4H), 3,42 (dt,

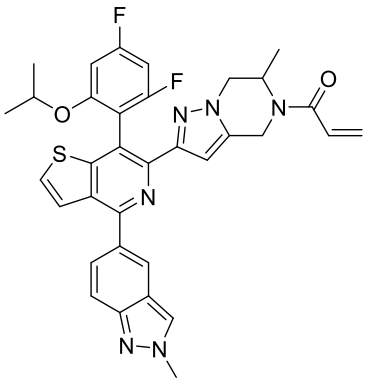
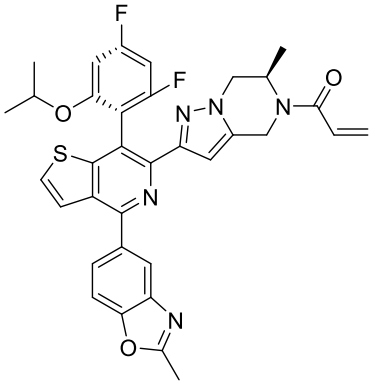
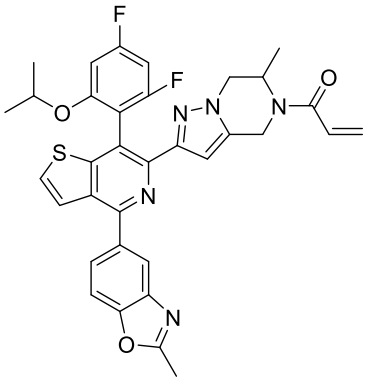
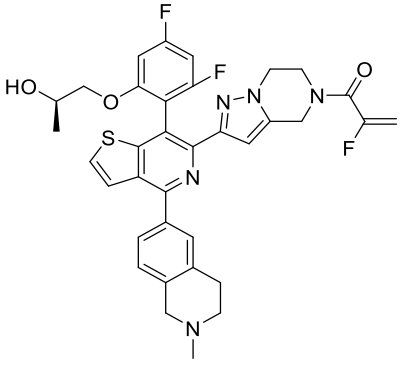
		J = 4,6, 9,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,31-1,47 (m, 3H).
515a		
516		LCMS m/z [M+1]: 638,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,66 (m, 2H), 7,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85-6,94 (m, 1H), 6,54 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,10 (dt, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,64 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,95-5,08 (m, 2H), 4,40 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,82-3,94 (m, 3H), 3,54-3,59 (m, 1H), 2,91-3,05 (m, 4H), 1,00-1,06 (m, 3H), 0,30-0,52 (m, 3H), 0,06-0,07 (m, 1H).
516a		

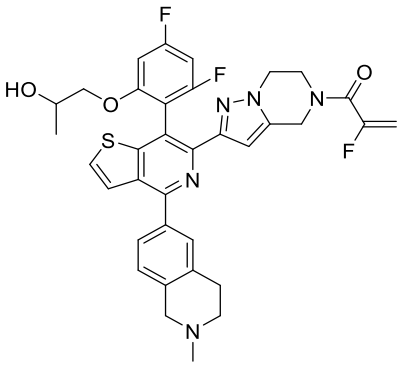
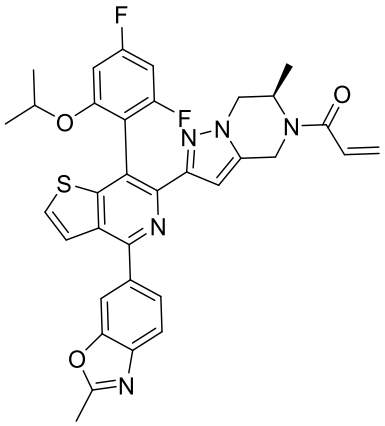
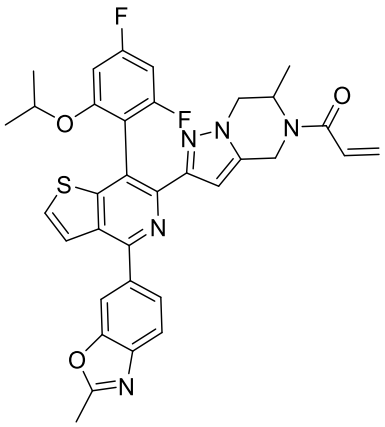
517		LCMS m/z [M+1]: 645,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,44 – 5,30 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,11 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,93 – 3,72 (m, 3H), 0,95 – 0,88 (m, 3H).
517a		
518		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,65 – 6,81 (m, 2H), 6,57 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,64 - 5,72 (m, 1H), 4,76 - 4,80 (m, 2H), 4,48 - 4,63 (m, 2H), 4,36 - 4,45 (m, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 2H), 3,51 - 3,71 (m, 2H), 3,26 - 3,36 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,53 - 2,65 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

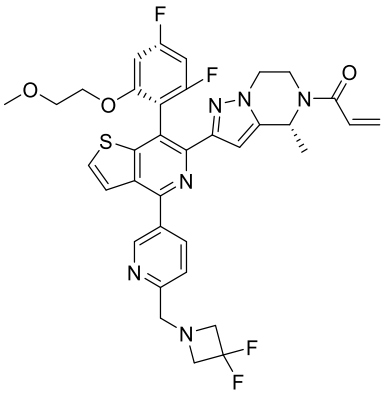
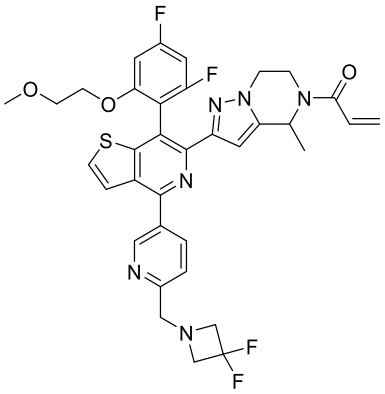
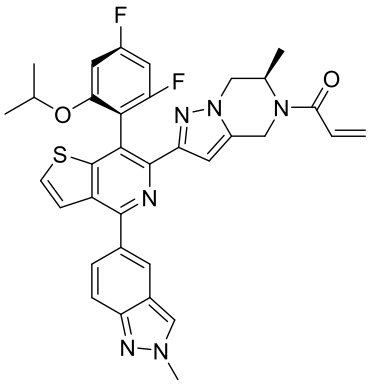
519		LCMS m/z [M+1]: 577,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 6,75-7,02 (m, 3H), 6,25-6,38 (m, 1H), 6,10-6,21 (m, 1H), 5,86 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,43-4,56 (m, 1H), 3,86-4,22 (m, 7H), 3,51-3,60 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
519a		
520		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 – 6,99 (m, 3H), 6,31 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,51-5,74 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,25 – 4,34 (m, 1H), 4,02 – 4,18 (m, 3H), 3,45-3,48 (m, 2H), 3,09 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 1,41-1,45 (m, 3H).
520a		

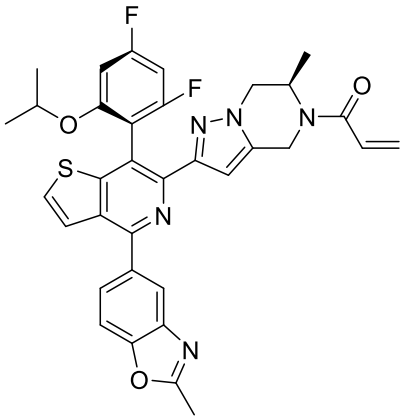
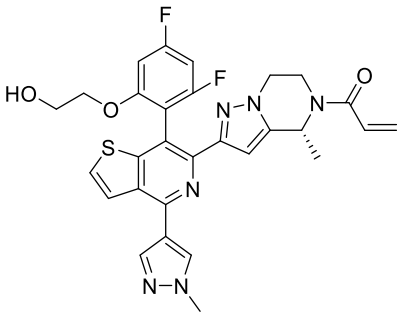
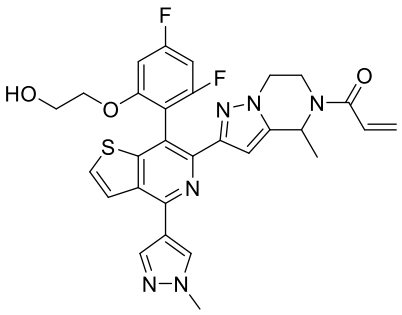
521		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,73 - 6,79 (m, 2H), 6,62 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,12-6,16 (m, 1H), 5,68 - 5,71 (m, 1H), 4,52-4,54 (m, 2H), 3,93-3,98 (m, 1H), 3,79-3,90 (m, 3H), 3,48-3,69 (m, 2H), 3,30-3,33 (m, 2H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,57-2,61 (m, 2H).
522		LCMS m/z [M+1]: 678,6 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 – 7,94 (m, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 2H), 6,35 – 6,19 (m, 1H), 5,82 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,70 (m, 2H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,37 – 4,06 (m, 3H), 4,00 – 3,81 (m, 3H), 3,77 – 3,52 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,74 – 2,65 (m, 2H).
523		LCMS m/z [M+1]: 640,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,48 – 8,43 (m, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 1H), 6,31 – 6,21 (m, 1H), 6,07 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 58,2 Hz, 1H), 4,41 – 4,24 (m, 5H), 4,18 – 4,02 (m, 2H), 3,50 – 3,38 (m, 2H), 3,08 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,18 (d, J = 5,1

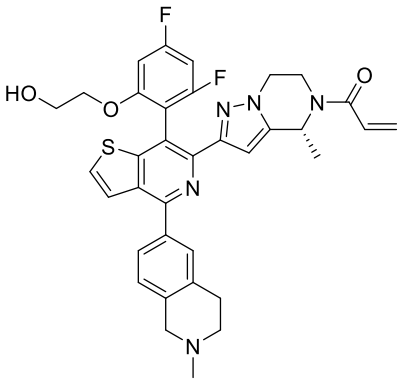
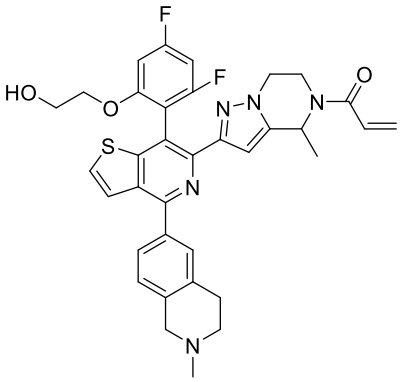
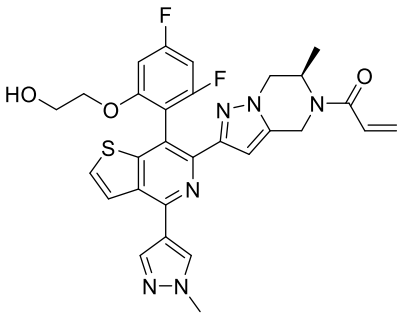
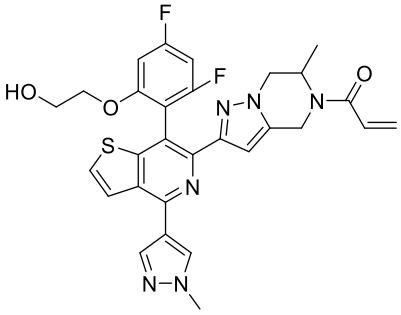
		Hz, 3H).
523a		
524		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,66 – 6,51 (m, 3H), 6,41 – 6,17 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 10,5, 1,2 Hz, 1H), 5,64 – 4,23 (m, 3H), 4,22 – 3,87 (m, 4H), 3,39 (td, J = 5,1, 1,9 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,25 – 1,15(m, 3H).
524a		
525		LCMS m/z [M+1]: 625,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01 – 7,95 (m, 2H), 7,90 – 7,81 (m, 2H), 6,90 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 6,81 – 6,73 (m, 1H), 6,34 – 6,27 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,87 – 5,81 (m, 1H), 5,39 – 5,12 (m, 2H), 4,70-4,55 (m, 2H), 4,44 – 4,17 (m, 6H), 1,23 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,0, 2,7 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

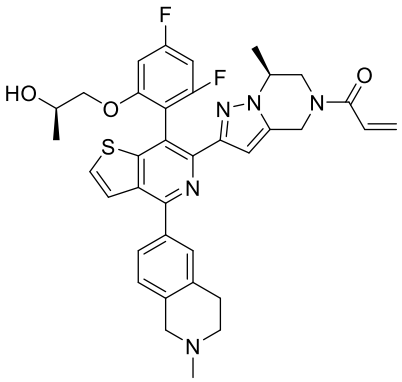
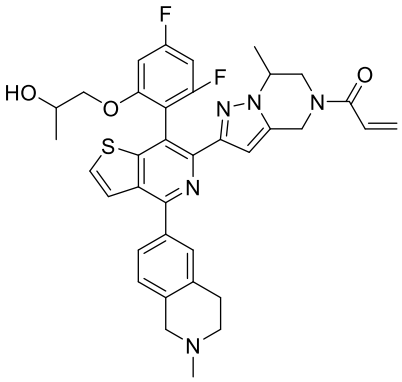
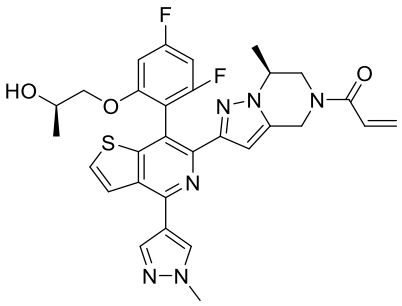
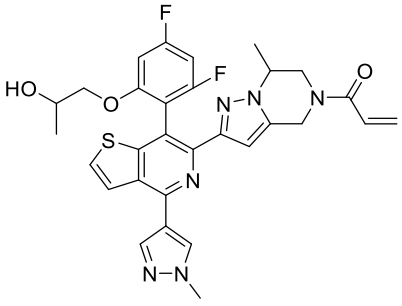
525a		
526		LCMS m/z [M+1]: 626,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 – 7,94 (m, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,64 – 6,48 (m, 3H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,80 – 5,72 (m, 1H), 5,57 – 5,07 (m, 1H), 5,06 – 4,46 (m, 1H), 4,44 – 3,92 (m, 4H), 2,72 – 2,63 (m, 3H), 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
526a		
527		LCMS m/z [M+1]: 659,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,87 (m, 3H), 7,73 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,76 (t, J=9,1 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,44-5,34 (m, 1H), 5,31 (d, J=1,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,24 (d, J=4,5 Hz, 2H),

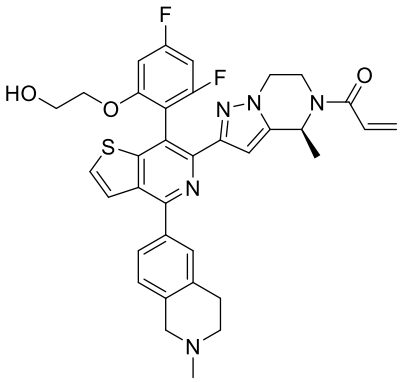
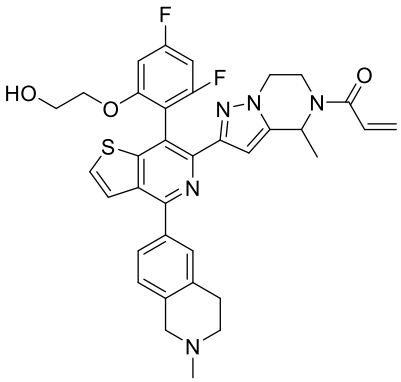
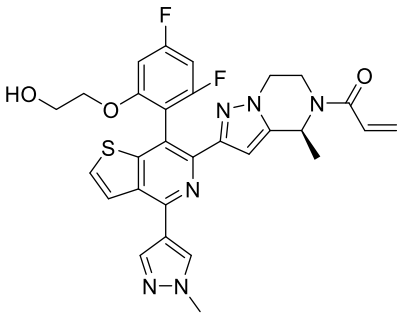
		4,16-4,06 (m, 2H), 3,97-3,71 (m, 4H), 3,55 (s, 1H), 3,47-3,35 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 0,96-0,84 (m, 3H).
527a		
528		LCMS m/z [M+1]: 626,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 6,88 – 6,69 (m, 2H), 6,68 – 6,58 (m, 1H), 6,29 – 6,09 (m, 2H), 5,82 – 5,73 (m, 1H), 5,17 (d, J = 44,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,70 – 4,15 (m, 3H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (dd, J = 6,0, 3,3 Hz, 3H), 0,95 (dd, J = 9,2, 6,0 Hz, 3H).
528a		

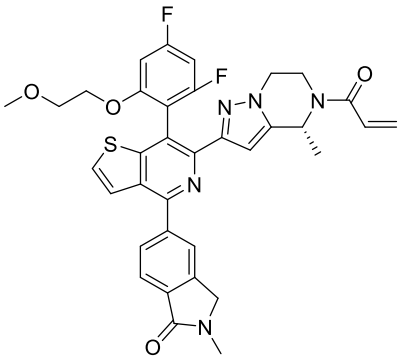
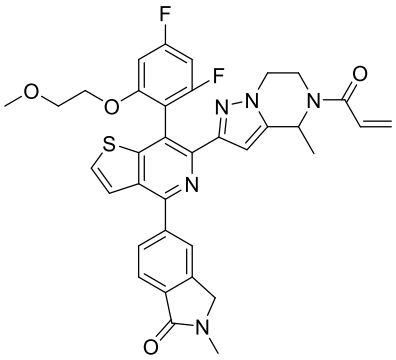
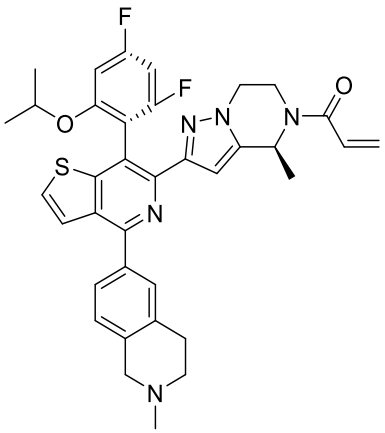
529		LCMS m/z [M+1]: 693,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 6,79-6,93 (m, 2H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,24-6,35 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,47-5,78 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 3,99-4,13 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,36-1,53 (m, 3H).
529a		
530		LCMS m/z [M+1]: 625,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 3H), 6,97 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,34 – 6,27 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,90 – 5,79 (m, 1H), 5,44 – 5,08 (m, 2H), 4,79 – 4,55 (m, 2H), 4,51 – 4,21 (m, 6H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,0, 2,3 Hz, 2H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

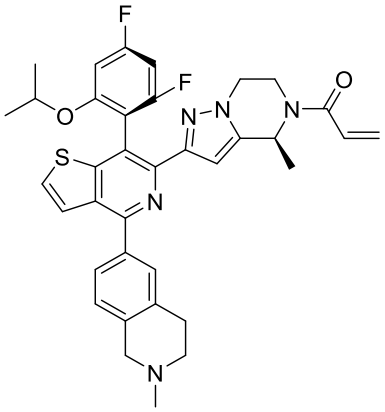
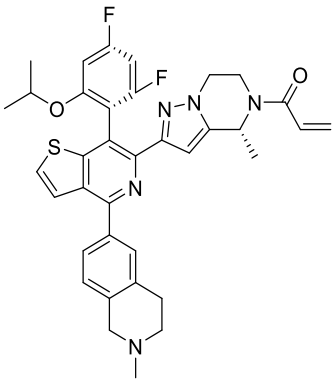
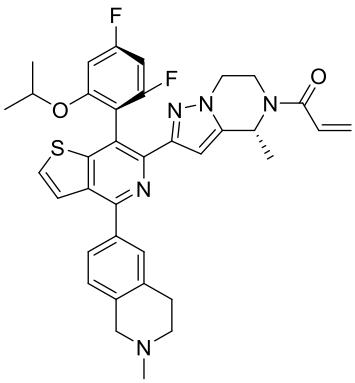
531		LCMS m/z [M+1]: 626,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,68 – 6,51 (m, 3H), 6,41 – 6,32 (m, 1H), 6,18 (s, J = 2,1 Hz, 1H), 5,84 – 5,73 (m, 1H), 5,48 – 5,06 (m, 1H), 5,03 – 4,50 (m, 1H), 4,44 – 3,97 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
532		LCMS m/z [M+1]: 577,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82-7,03 (m, 3H), 6,32 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,54-5,74 (m, 1H), 4,38 – 4,56 (m, 2H), 4,18 – 4,24 (m, 1H), 3,17 – 4,16 (m, 6H), 3,55-3,64 (m, 2H), 1,41-1,46 (m, 3H).
532a		

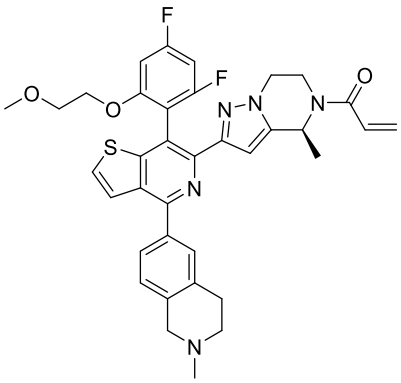
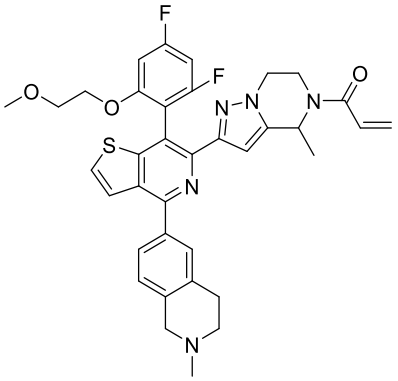
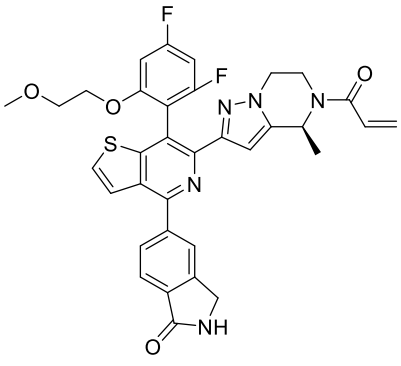
533		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,95 (m, 3H), 7,70 – 7,73 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 – 6,95 (m, 3H), 6,31 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,51-5,72 (m, 1H), 4,45 – 4,71 (m, 3H), 4,26 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,75 – 4,04 (m, 5H), 3,57-3,62 (m, 3H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,41-1,46 (m, 3H).
533a		
534		LCMS m/z [M+1]: 577,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 – 8,14 (m, 2H), 6,68 – 7,02 (m, 3H), 6,28 (dd, J = 16,7, 1,6 Hz, 1H), 6,05 – 6,15 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,10 – 5,22 (m, 1H), 4,22–4,45 (m, 3H), 3,93 – 4,16 (m, 6H), 3,56 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 1,15 – 1,25 (m, 3H).
534a		

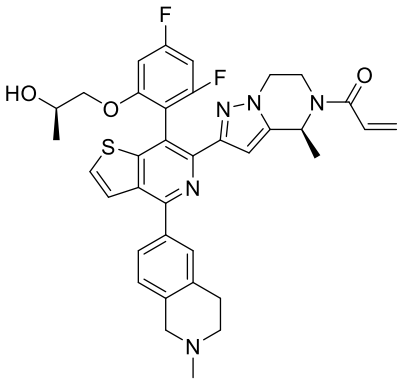
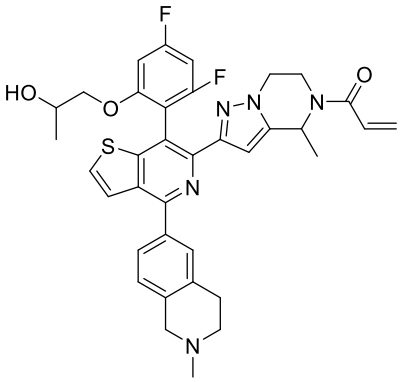
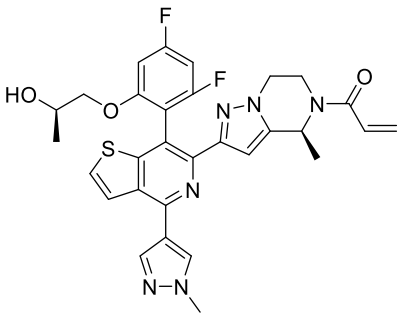
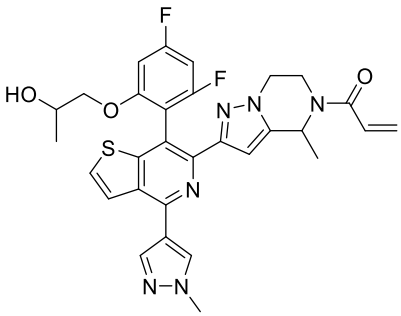
535		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 2H), 7,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,59 – 6,95 (m, 3H), 6,24 – 6,45 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,43 – 4,75 (m, 2H), 4,31 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,02 – 4,17 (m, 1H), 3,63 – 3,98 (m, 5H), 3,34 – 3,55 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,21– 1,42 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
535a		
536		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 – 8,16 (m, 2H), 6,73 – 7,02 (m, 3H), 6,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,41-4,52 (m, 1H), 4,02 – 4,23 (m, 4H), 3,64 – 3,99 (m, 5H), 1,47 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 0,83-0,93 (m, 3H).
536a		

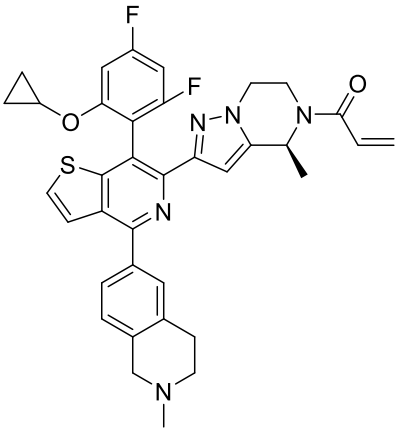
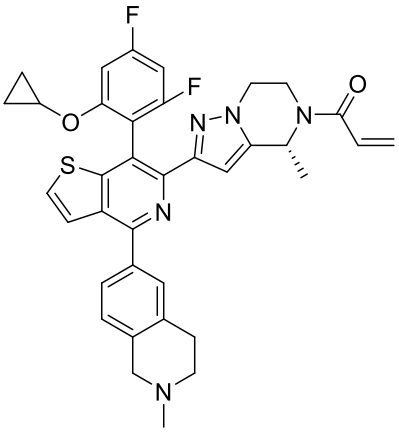
537		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89-7,97 (m, 3H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71-6,98 (m, 3H), 6,25-6,38 (m, 1H), 6,09-6,20 (m, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,44-5,78 (m, 1H), 4,63-4,80 (m, 1H), 4,38-4,61 (m,2H), 4,23-4,31 (m, 1H), 3,93-4,18 (m, 3H), 3,69-3,92 (m, 2H), 3,49-3,66 (m, 3H), 3,35-3,47 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,36-1,56 (m, 3H).
537a		
538		LCMS m/z [M+1]: 577,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68-6,80 (m, 2H), 6,52-6,63 (m, 1H), 6,13-6,25 (m, 1H), 6,01-6,11 (m, 1H), 5,72 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,33-5,66 (m, 1H), 4,21-4,43 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,85-4,03 (m, 5H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,53-3,74 (m, 1H), 3,37-3,51 (m, 2H), 1,25-1,45 (m, 3H).

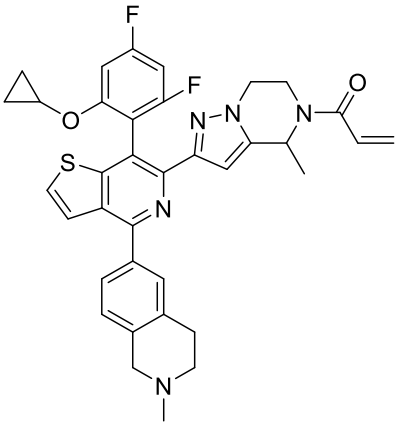
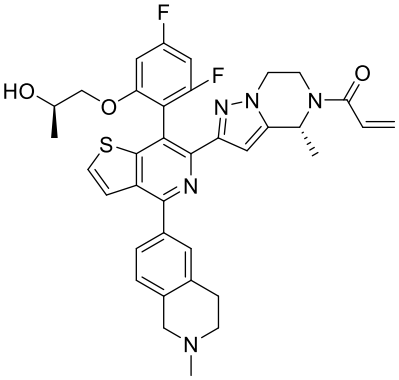
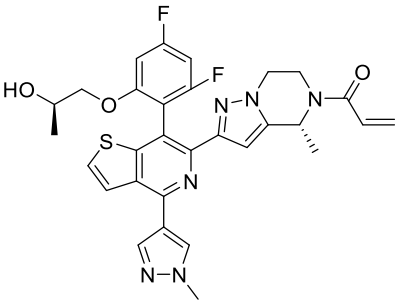
539		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,99-8,06 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 6,77-6,91 (m, 2H), 6,31 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,11-6,17 (m, 1H), 5,85 (dd, J = 10,7, 1,2 Hz, 1H), 5,45-5,70 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,37-5,58 (m, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 4,00-4,22 (m, 3H), 3,64-3,92 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,08-3,11 (m, 3H), 1,38-1,55 (m, 3H).
539a		
540		LCMS m/z [M+1]: 640,2 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,61-7,80 (m, 4H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65-6,91 (m, 3H), 6,28-6,34(m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,5, 10,5 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,51-4,65 (m, 1H),4,20-4,28 (m, 1H), 3,95-4,19 (m, 1H), 3,77(s, 2H), 3,09-3,18 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,40-1,58 (m, 3H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

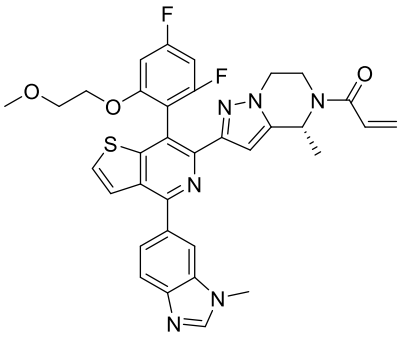
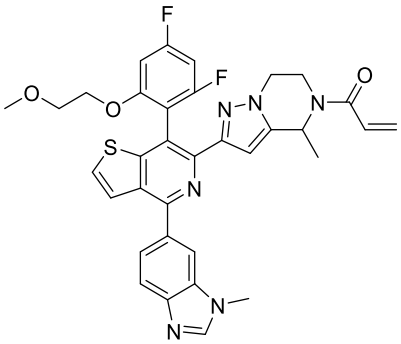
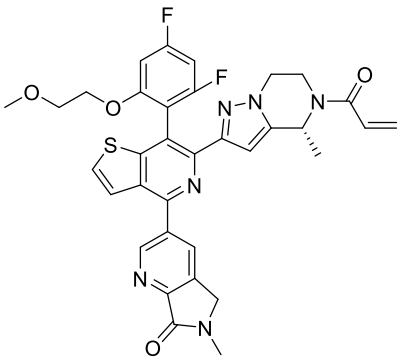
541		LCMS m/z [M+1]: 640,2 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,61-7,80 (m, 4H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65-6,91 (m, 3H), 6,28-6,34 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,5, 10,5 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,51-4,65 (m, 1H),4,20-4,28 (m, 1H), 3,95-4,19 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,09-3,18 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,40-1,58 (m, 3H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
542		LCMS m/z [M+1]: 640,0 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,61-7,80 (m, 4H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65-6,91 (m, 3H), 6,28-6,34 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,5, 10,5 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,51-4,65 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,95-4,19 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,09-3,18 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,40-1,58 (m, 3H), 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
543		LCMS m/z [M+1]: 640,0 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,61-7,80 (m, 4H), 7,31(d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65-6,91 (m, 3H), 6,28-6,34 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,5, 10,5 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,51-4,65 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,95-4,19 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,09-3,18 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,40-1,58 (m, 3H), 1,11 (d, J =

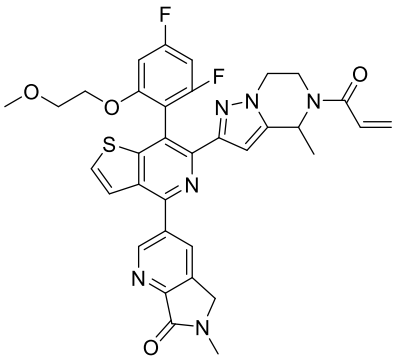
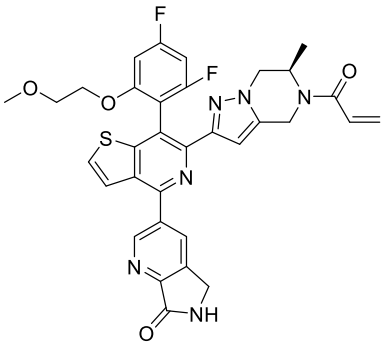
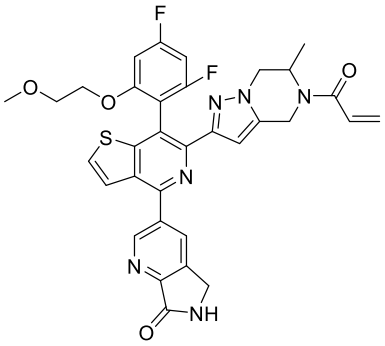
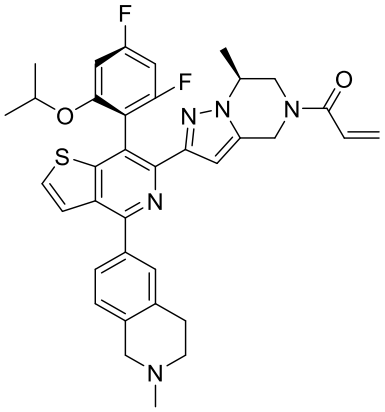
		6,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
544		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,87 - 7,95 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 1,8, 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,70 – 6,92 (m, 3H), 6,21 - 6,34 (m, 1H), 6,06 - 6,17 (m , 1H), 5,82 (dd, J = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 5,48 - 5,69 (m, 1H), 4,36 - 4,75 (m, 3H), 4,20 – 4,26 (m, 1H), 3,95 – 4,14 (m, 3H), 3,50 - 3,88 (m, 3H), 3,33 – 3,45 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,33-1,52 (m, 3H).
544a		
545		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 – 6,98 (m, 3H), 6,19 - 6,38 (m, 1H), 6,13 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 5,48 - 5,69 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,34 - 4,52 (m, 1H), 4,24 – 4,30 (m, 1H), 3,99 - 4,41 (m, 3H), 3,63 - 3,85 (m, 1H), 3,39 - 3,46 (m, 2H), 3,07 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,37 - 1,50 (s, 3H).

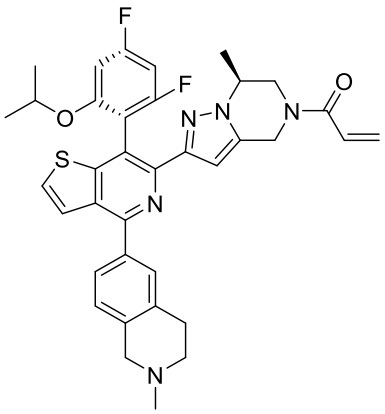
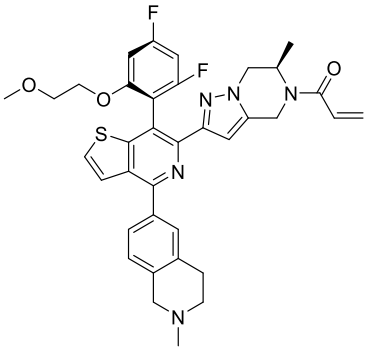
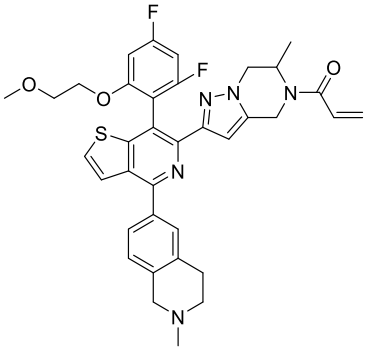
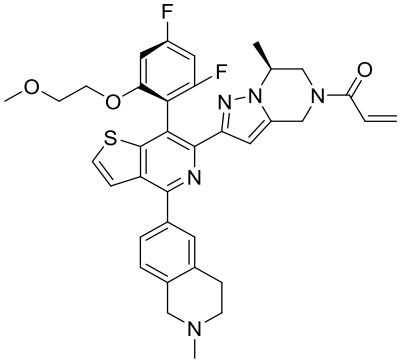
546		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 – 7,96 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,69 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 – 6,88 (m, 3H), 6,14 – 6,32 (m, 2H), 5,79 – 5,85 (m, 1H), 5,40-5,76 (m, 1H), 4,30 – 4,78 (m, 4H), 4,22 (dd, J = 3,8, 13,0 Hz, 1H), 3,99 - 4,10 (m, 1H), 3,69 – 3,92 (m, 5H), 3,43 - 3,67 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,35-1,53 (m, 3H), 0,86 - 0,92 (m, 3H).
546a		
547		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 – 8,13 (m, 2H), 6,77 – 6,98 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,79 - 5,86 (m, 1H), 5,41 - 5,71 (m, 1H), 4,39 - 4,63 (m, 1H), 4,31 - 4,67 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,67 – 3,91 (m, 4H), 3,37 – 3,63 (m, 1H), 1,36 - 1,48 (m, 3H), 0,85-0,92 (m, 3H).
547a		

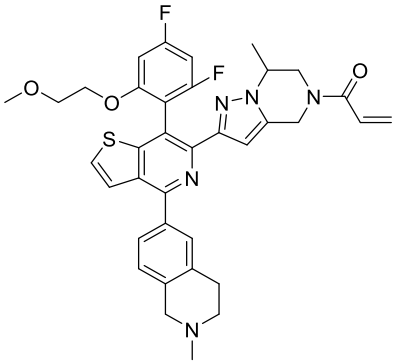
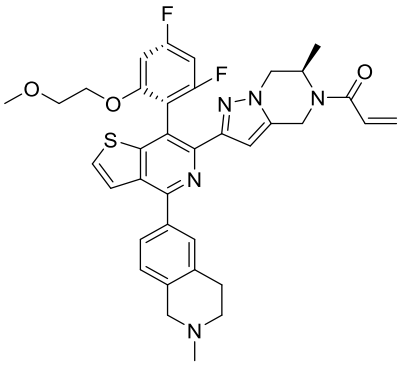
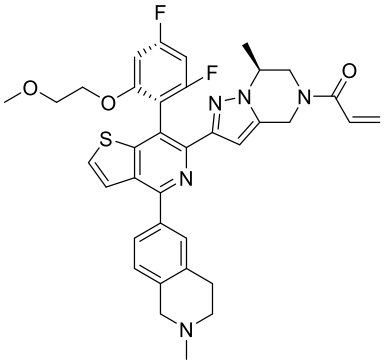
548		LCMS m/z [M+1]: 638,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77-7,85 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,62 – 6,79 (m, 2H), 6,20 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,31-5,70 (m ,1H), 4,32 - 4,63 (m, 2H), 4,06 – 4,17 (m, 1H), 3,88-4,05 (m, 1H), 3,59 – 3,81 (m, 2H), 3,21-3,51 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,25-1,46 (m, 3H), 0,51-0,62 (m, 2H), 0,41 – 0,49 (m, 1H), 0,04 – 0,06 (m, 1H).
549		LCMS m/z [M+1]: 638,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80-7,86 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 5,6, 1,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 6,83 – 6,63 (m, 2H), 6,22 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,35 - 5,58 (m, 1H), 4,24 - 4,69 (m, 3H), 4,20 – 4,11 (m, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 2H), 3,61 – 3,25 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 1,31-1,48 (m, 3H), 0,53 - 0,65 (m, 2H), 0,40 - 0,49 (m, 1H), 0,06 – 0,07 (m, 1H).

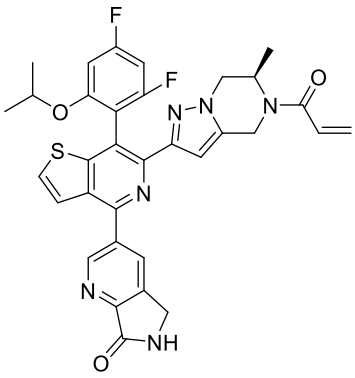
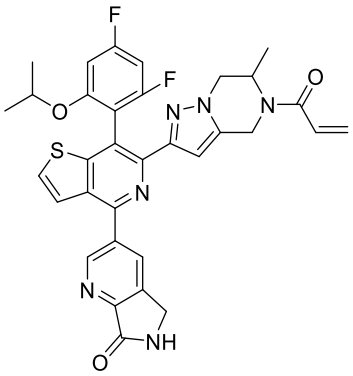
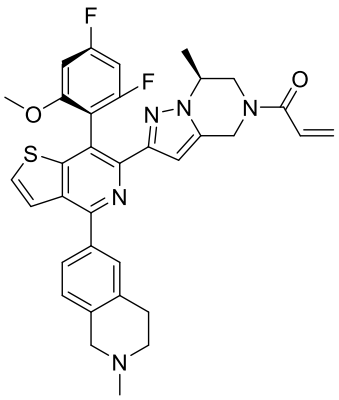
549a		
550		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 – 6,73 (m, 3H), 6,31 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,15 - 6,21(m, 1H), 5,88 – 5,81 (m, 1H), 5,51 - 5,73 (m, 1H), 4. 36 - 4,76 (m, 4H), 4,29 – 3,97 (m, 3H), 3,93 – 3,70 (m, 5H), 3,40 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,41-1,50 (m, 3H), 0,88 - 0,94 (m, 3H).
551		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,00 – 6,80 (m, 3H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,63 – 4,14 (m, 4H), 4,13 (s, 3H), 3,92 – 3,72 (m, 4H), 1,40-1,51 (m, 3H), 0,94 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 3H).

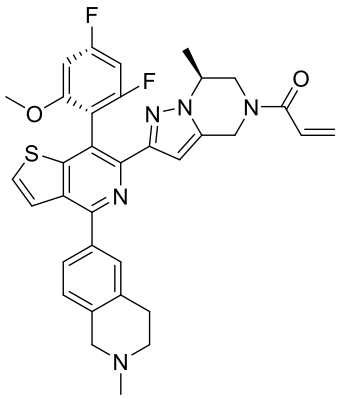
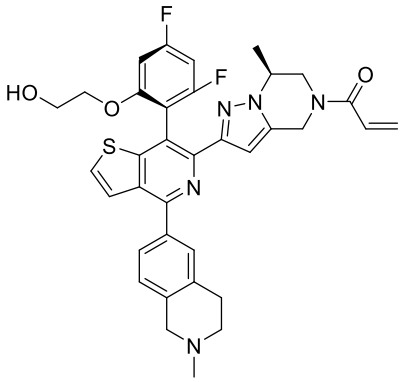
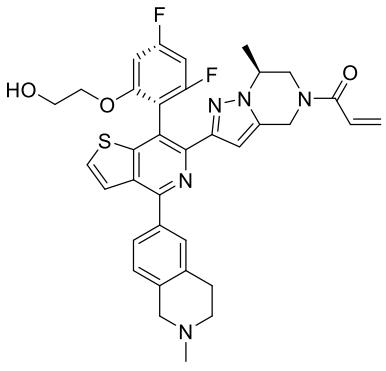
552		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,42 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,26 – 8,31 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,4, 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,74 – 6,98 (m, 3H), 6,10 – 6,37 (m, 2H), 5,81 - 5,87 (m, 1H), 5,50 - 5,73 (m, 1H), 4,34 - 4,60 (m, 1H), 4,21 - 4,31 (m, 4H), 3,97 - 4,18 (m, 3H), 3,62 - 3,91 (m, 1H), 3,41 - 3,51 (m, 2H), 3,04 - 3,11 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 3H).
552a		
553		LCMS m/z [M+1]: 657,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,65 - 8,69 (m, 1H), 7,91 (dd, J = 1,8, 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71 – 6,91 (m, 3H), 6,19 – 6,39 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 1,8, 10,4 Hz, 1H), 5,49 - 5,72 (m, 1H), 4,91 - 5,02 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,89 – 4,55 (m, 6H), 3,67 - 3,87 (m, 1H), 3,36 - 3,62 (m, 3H), 3,10 – 3,97 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 3H).

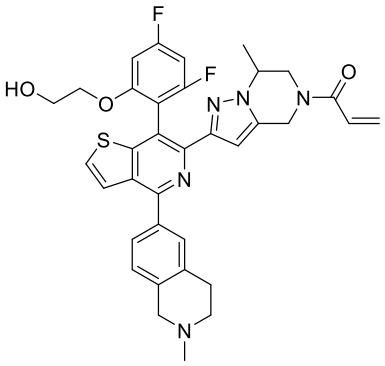
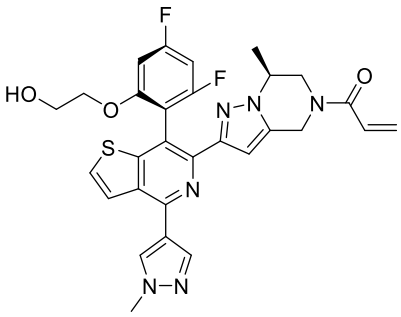
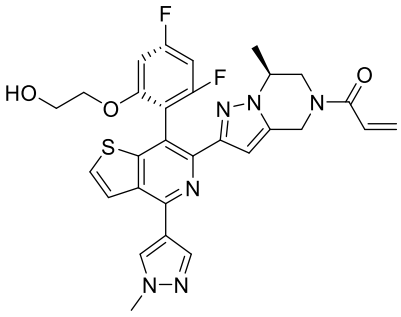
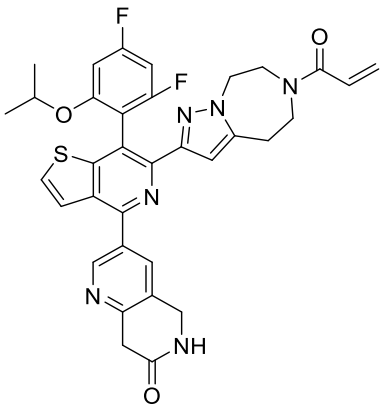
553a		
554		LCMS m/z [M+1]: 643,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,65 – 6,94 (m, 3H), 6,19 – 6,35 (m, 2H), 5,81 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,08 – 5,18 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,94 – 4,32 (m, 4H), 3,42 (dd, J = 9,5, 4,8 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H).
554a		
555		LCMS m/z [M+1]: 640,0 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72-7,82 (m, 2H), 7,64 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,31-6,68 (m, 5H), 5,79 (dd, J =1,8 Hz, 10,5 Hz, 1H), 4,68-4,92 (m, 2H), 3,88-4,50 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,45-3,70 (m, 1H), 3,02-3,16 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,26-1,42 (m, 3H), 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

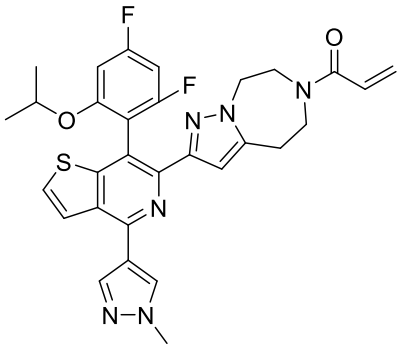
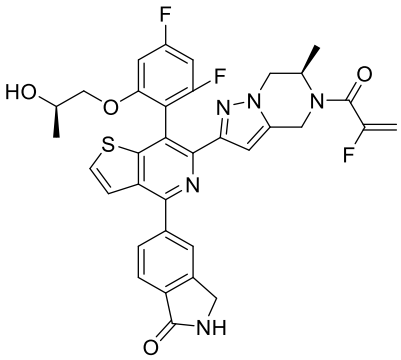
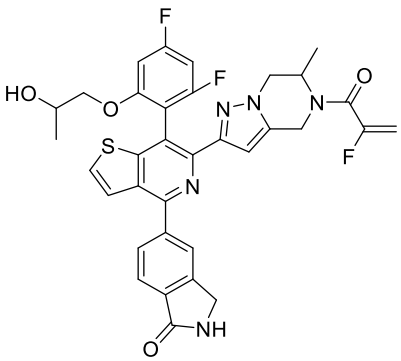
556		LCMS m/z [M+1]: 640,0 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72-7,82 (m, 2H), 7,64 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,31-6,68 (m, 5H), 5,79 (dd, J =1,8 Hz, 10,5 Hz, 1H), 4,68-4,92 (m, 2H), 3,88-4,50 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,45-3,70 (m, 1H), 3,02-3,16 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,26-1,42 (m, 3H), 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
557		LCMS m/z [M+1]: 656,4 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73-7,81 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 6,51-6,67 (m, 3H), 6,23-6,49 (m, 2H), 5,73-5,81 (m, 1H), 3,85-4,21 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,01-3,18 (m, 5H), 2,81-2,91 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,13-1,21 (m, 3H).
557a		
558		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71-7,80 (m, 2H), 7,62 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,51-6,66 (m, 4H), 6,32-6,40 (m, 1H), 5,78 (dd, J =1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,65-4,92 (m, 2H), 3,80-4,41 (m, 4H), 3,76 (s,

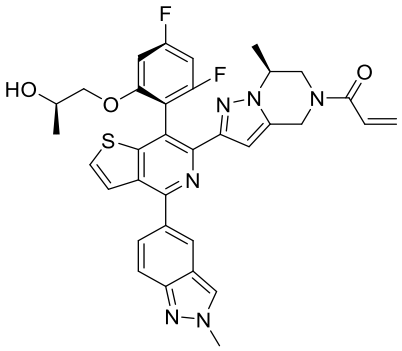
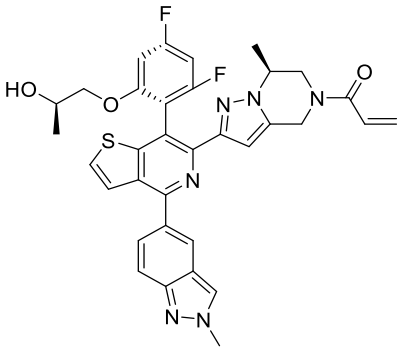
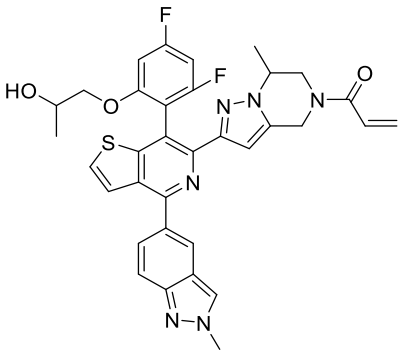
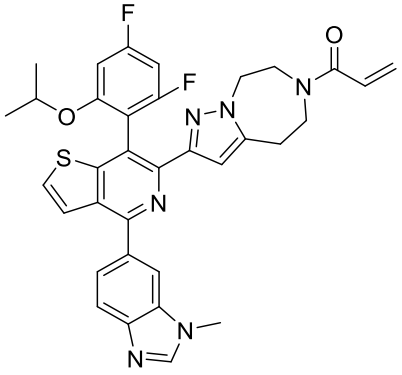
		2H), 3,35-3,68 (m, 3H), 3,02-3,16 (m, 5H), 2,81-2,88 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,21-1,39 (m, 3H)
558a		
559		LCMS m/z [M+1]: 656,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 – 7,89 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 5,6, 0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 6,74 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,57 – 4,32 (m, 2H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 4,18 – 4,07 (m, 2H), 4,06 – 3,99 (m, 1H), 3,96 – 3,70 (m, 2H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,19 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
560		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71-7,80 (m, 2H), 7,62 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,51-6,66 (m, 4H), 6,32-6,40 (m, 1H), 5,78 (dd, J =1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,65-4,92 (m, 2H), 3,80-4,41 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,35-3,68 (m, 3H), 3,02-3,16 (m, 5H), 2,81-2,88 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,21-1,39 (m, 3H).

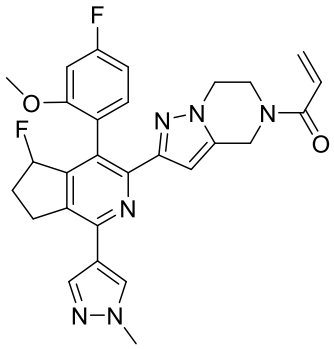
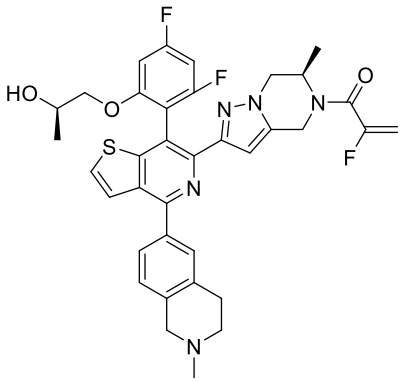
561		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,61 – 6,94 (m, 3H), 6,27 (dd, J = 17,6 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 17,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,10 – 5,19 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,49 – 4,61 (m, 2H), 4,08 – 4,31 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,06 – 1,12 (m, 3H), 0,97 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 3H).
561a		
562		LCMS m/z [M+1]: 612,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 – 7,74 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,67 – 6,88 (m, 3H), 6,27 – 6,38 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 1,5, 10,5 Hz, 1H), 4,91 (s. 1H), 4,23 – 4,31 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 4,2, 14,1 Hz, 1H), 3,82 – 3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,30 – 1,34 (m, 4H).

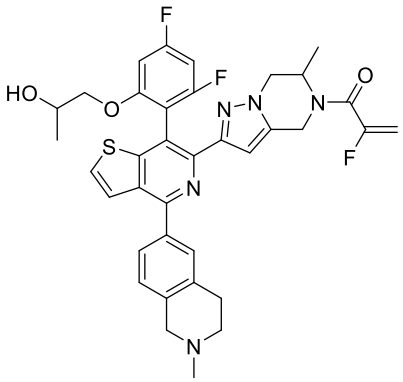
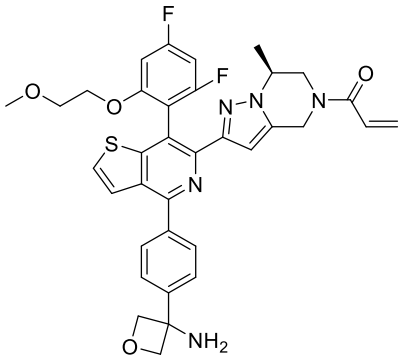
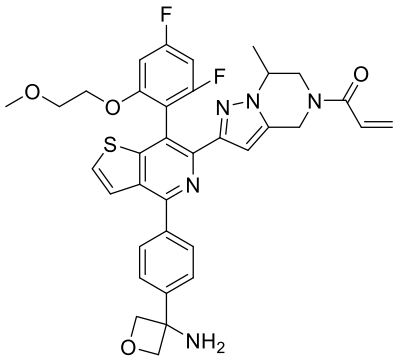
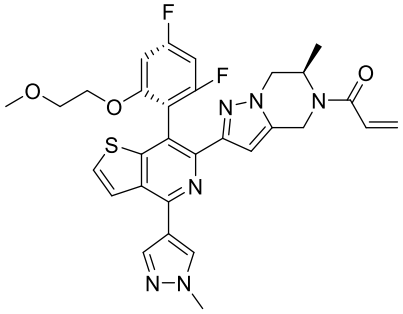
563		LCMS m/z [M+1]: 612,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63-7,74 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H), 6,82 (td, J = 2,4, 9,3 Hz, 1H), 6,27-6,38 (m, 2H), 5,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,91 (s. 1H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 4,2, 14,1 Hz, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,30-1,34 (m, 3H).
564		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,64-7,78 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72-6,85 (m, 2H), 6,60-6,72 (m, 1H), 6,22-6,46 (m, 2H), 5,84 (dd, J =1,5, 10,8 Hz, 1H), 4,85-4,92 (m, 2H), 4,22-4,41 (m, 1H), 4,01-4,20 (m, 3H), 3,81-4,00 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,51-3,70 (m, 2H), 3,13 (t, J =6,0 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,0Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,28-1,37 (m, 3H)
565		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,64-7,78 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72-6,85 (m, 2H), 6,60-6,72 (m, 1H), 6,22-6,46 (m, 2H), 5,84 (dd, J =1,5, 10,8 Hz, 1H), 4,85-4,92 (m, 2H), 4,22-4,41 (m, 1H), 4,01-4,20 (m, 3H), 3,81-4,00 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,51-3,70 (m, 2H), 3,13 (t, J =6,0 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,0Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,28-1,37 (m, 3H).

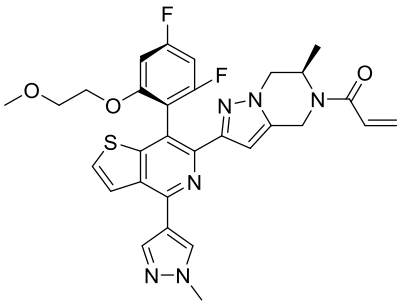
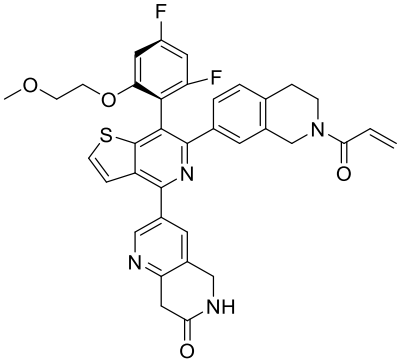
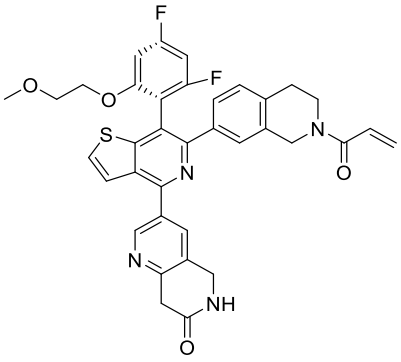
565a		
566		LCMS m/z [M+1]: 577,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77-6,91 (m, 2H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,23-6,32 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,51-4,70 (m, 1H), 4,25-4,36 (m, 1H), 3,80-4,15 (m, 7H), 3,50 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,29-1,39 (m, 3H).
567		LCMS m/z [M+1]: 577,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77-6,91 (m, 2H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,23-6,32 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,25-4,36 (m, 1H), 3,80-4,15 (m, 7H), 3,45-3,62 (m, 2H), 1,25-1,37 (m, 3H).
568		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,86-7,98 (m, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,73 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 16,6, 1,6Hz, 1H), 5,95-6,04 (m, 1H), 5,80(dd, J =10,6, 1,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,54-4,63 (m, 1H), 4,38-4,46 (m, 2H), 3,71-4,03 (m, 4H), 2,88-2,98

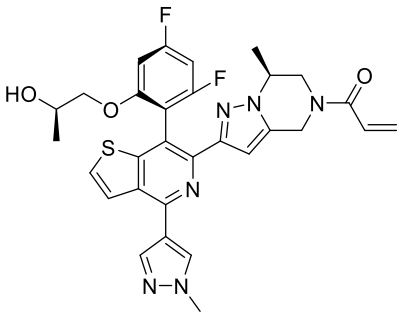
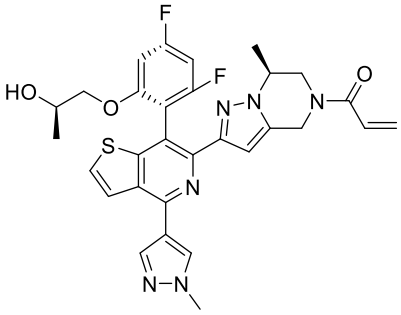
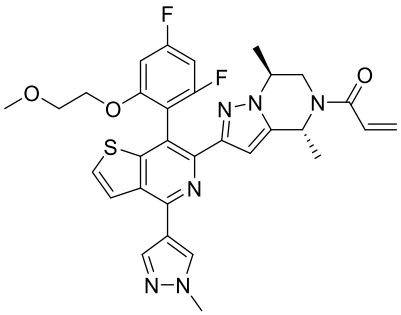
		(m, 2H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
569		LCMS m/z [M+1]: 575,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72-6,95 (m, 3H), 6,27 (dd, J = 16,7, 1,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J =10,6 Hz, 1H), 4,55-4,68 (m, 1H), 4,55 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,71-4,06 (m, 4H), 2,91-2,98 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
570		LCMS m/z [M+1]: 660,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,6, 4,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,78 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 20,6 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 22,0, 3,8 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 10,0, 3,8 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 5,05 – 4,95 (m, 1H), 4,67 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,34 – 4,24 (m, 1H), 4,18 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,88 – 3,74 (m, 3H), 1,27 (dd, J = 6,8, 4,8 Hz, 3H), 0,94 (dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 3H).
570a		

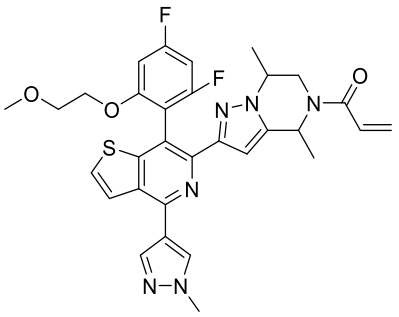
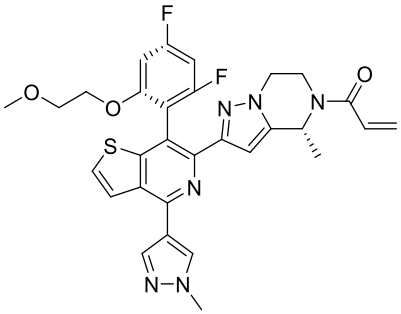
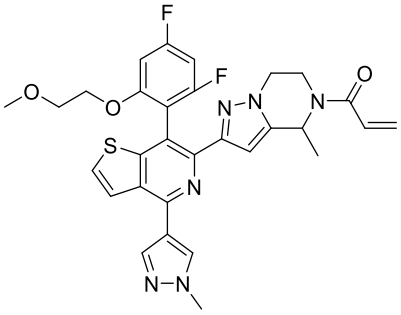
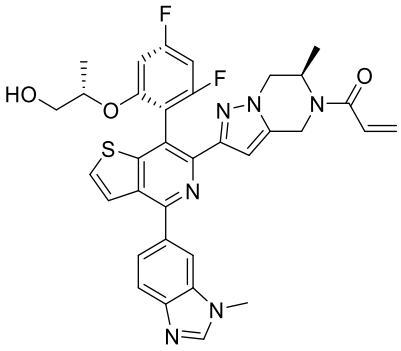
571		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 6,55 – 6,83 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 6,18 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 4H), 3,91 – 4,05 (m, 1H), 3,68 – 3,82 (m, 2H), 3,48 – 3,65 (m, 2H), 1,17-1,36 (m, 3H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
572		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 6,78-6,95 (m, 2H), 6,58-6,68 (m, 1H), 6,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 4,07 – 4,16 (m, 1H), 3,71 – 3,94 (m, 4H), 1,21-1,39 (m, 3H), 0,90 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
572a		
573		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43(s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 8,08(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 7,79 (d, J =5,6 Hz, 1H), 6,81-9,93 (m, 2H), 6,68-6,78 (m, 1H), 6,26(dd, J =1,8, 16,7 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 17,5 Hz,

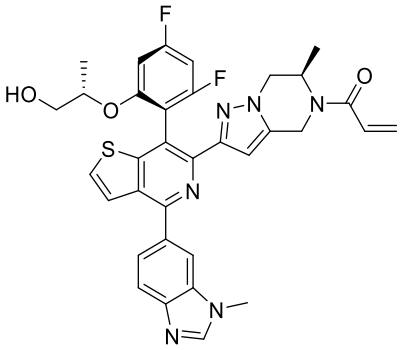
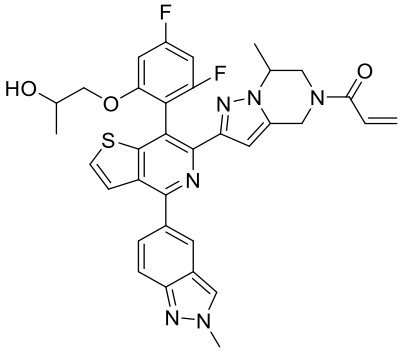
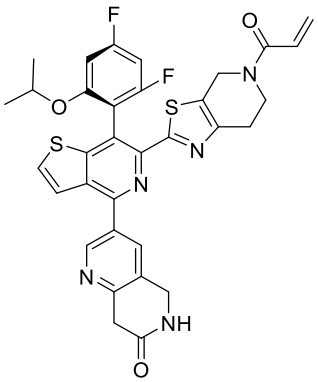
		1H), 5,80 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 4,52-4,68 (m, 1H), 4,41-4,49 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,71-4,06 (m, 4H), 2,91-2,98 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
574		LCMS m/z [M+1]: 517,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 – 8,49 (m, 1H), 8,17 – 8,27 (m, 1H), 7,16 – 7,28 (m, 1H), 6,66 – 6,99 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,57 – 5,98 (m, 3H), 4,09-4,32 (m, 4H), 4,00 – 4,08 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,40 – 3,50 (m, 1H), 3,11 – 3,25 (m, 2H), 2,37 – 2,56 (m, 2H).
575		LCMS m/z [M+1]: 673,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=5,4, 3,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=5,6, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,76 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J=21,6 Hz, 1H), 5,36 (dd, J=21,6, 4,0 Hz, 1H), 5,28 (dd, J=10,4, 3,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J=17,6 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 4,17 (d, J=13,0 Hz, 1H), 3,93-3,66 (m, 2H), 3,57-3,36 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 1,30-1,24 (m, 1H), 0,93 (dd, J=8,4, 6,2 Hz, 2H).

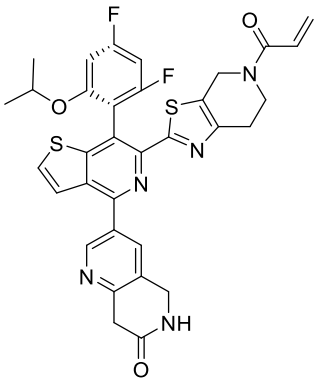
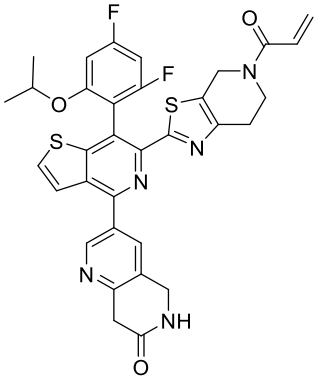
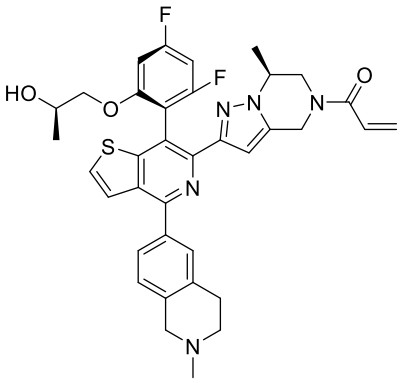
575a		
576		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,65-6,86 (m, 3H), 6,20-6,42 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,29-4,40 (m, 1H), 3,81-4,09 (m, 4H), 3,38-3,48 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 3H), 1,35-1,42 (m, 3H)
576a		
577		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,94 – 6,74 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,44 – 5,08 (m, 2H), 4,75 – 4,49 (m, 1H), 4,43 – 4,25 (m, 3H), 4,19 – 4,01 (m, 5H), 3,45 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

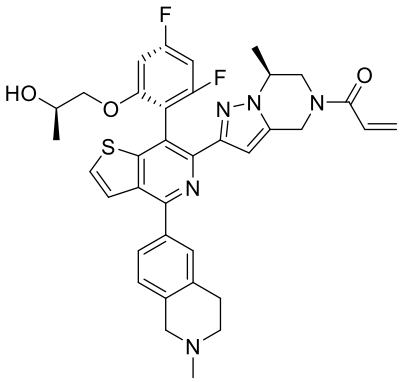
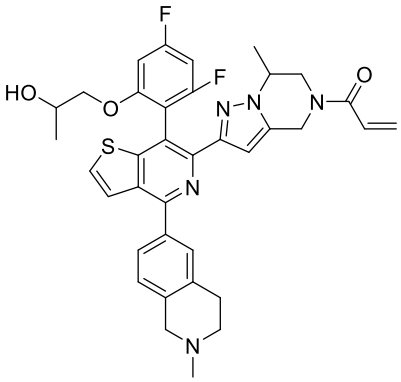
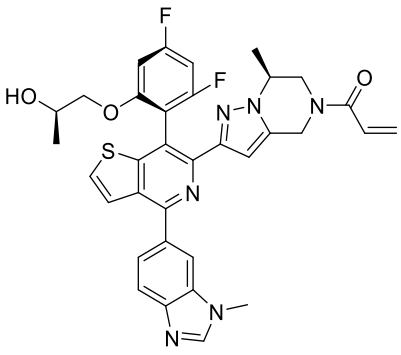
578		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 6,95 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,81 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 2H), 6,31 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,20 – 3,89 (m, 6H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
579		LCMS m/z [M+1]: 653,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77-6,89 (m, 2H), 6,60-6,68 (m, 1H), 6,19-6,29 (m, 1H), 5,79 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz,1H), 4,66-4,78 (m, 4H), 3,95-4,13 (m, 2H), 3,80-3,92 (m, 3H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 2H).
580		LCMS m/z [M+1]: 653,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,60-6,69 (m, 1H), 6,21-6,29 (m, 1H), 5,79 (dd, J = 2,1, 10,8 Hz, 1H), 4,67-4,79 (m, 4H), 3,96-4,14 (m, 2H), 3,81-3,92 (m, 3H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 2H).

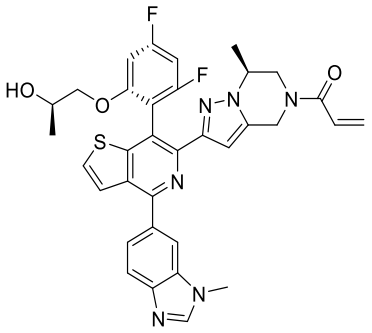
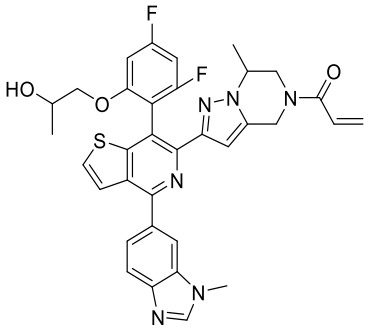
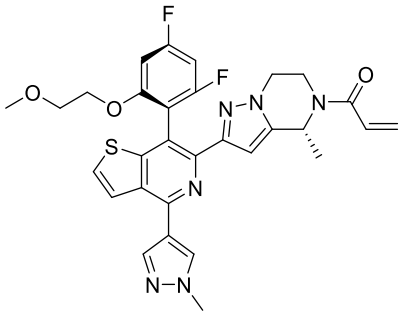
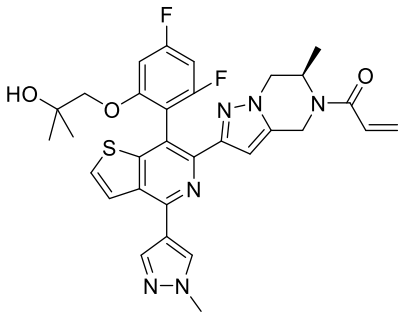
581		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,62-6,91 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,29(d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 4,85-4,96 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,21-4,36 (m, 1H), 4,01-4,18 (m, 4H), 3,57-3,96 (m, 4H), 1,25-1,39 (m, 3H), 0,82 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
582		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,76-6,91 (m, 2H), 6,56-6,70 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 4,85-4,96 (m, 2H), 4,57(s, 2H), 4,21-4,36 (m, 1H), 4,01-4,18 (m, 4H), 3,57-3,96 (m, 4H), 1,25-1,39 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
583		LCMS m/z [M+1]: 605,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 - 8,60 (m, 1H), 8,32 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,75 – 6,94 (m, 3H), 6,29 – 6,37 (m, 1H), 6,07 -6,17 (m, 1H), 5,85 (dd, J = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 5,43 - 5,80 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,20 - 4,32 (m, 1H), 4,03 - 4,13 (m, 4H), 3,83 – 4,03 (m, 2H), 3,38 - 3,44 (m, 2H), 3,06 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,30 – 1,48 (m, 6H).

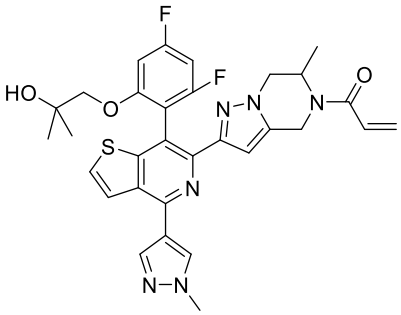
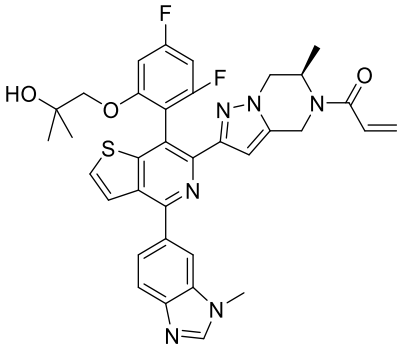
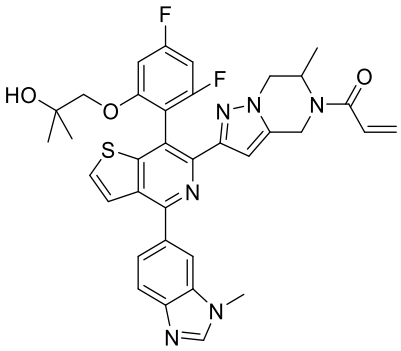
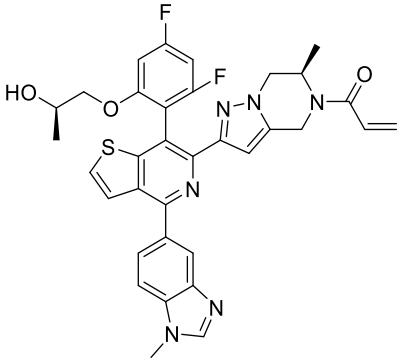
583a		
584		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 – 8,07 (m, 2H), 6,93 - 6,99 (m, 1H), 6,74 – 6,98 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 5,35 - 5,68 (m, 1H), 4,38 - 4,55 (m, 1H), 4,31 – 4,36 (m, 1H), 4,01 - 4,19 (m, 6H), 3,72 - 3,91(m, 1H), 3,42 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,36 - 1,49 (s, 3H).
584a		
585		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,75 (m, 2H), 6,68-6,88 (m, 3H), 6,27 (dd, J = 1,8, 16,7 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,12-5,18 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 5,8, 11,5 Hz, 1H), 4,02-4,22 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,34-3,45 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,91 (d, J

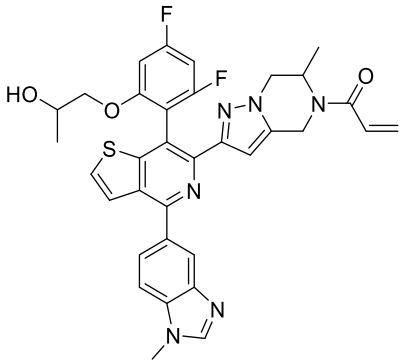
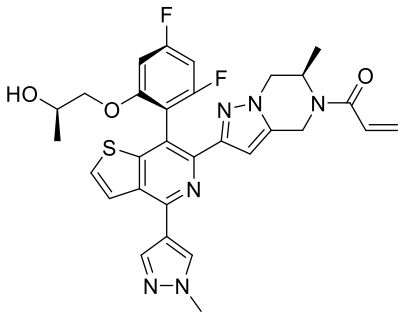
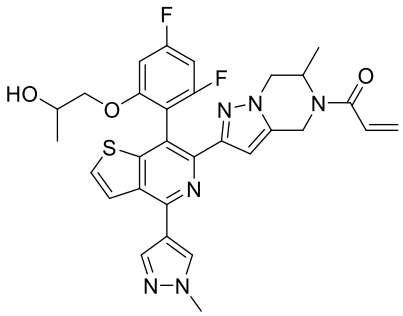
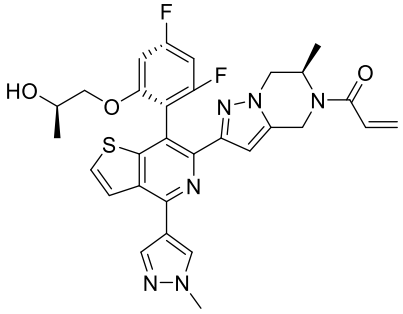
		= 6,2 Hz, 3H).
586		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 1,4, 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 6,61 – 6,90 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 6,27 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,09-5,22 (m, 1H), 4,51-4,55 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,34 – 3,43 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
586a		
587		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,68-6,91 (m, 3H), 6,26 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 4,72-4,90 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,49-4,56 (m, 1H), 3,90-3,93 (m, 3H), 2,72-2,74 (m, 2H)1,08 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 8,0 Hz, 3H).

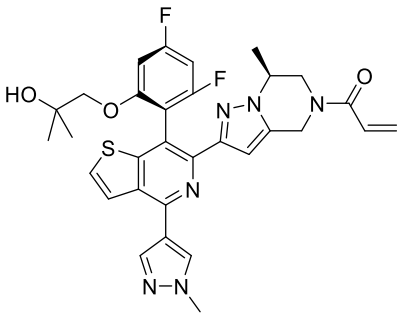
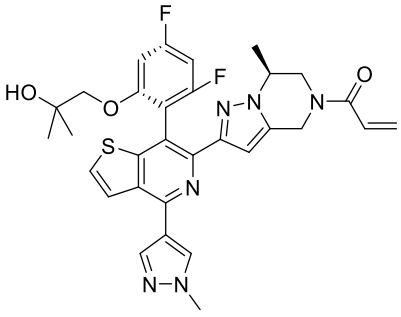
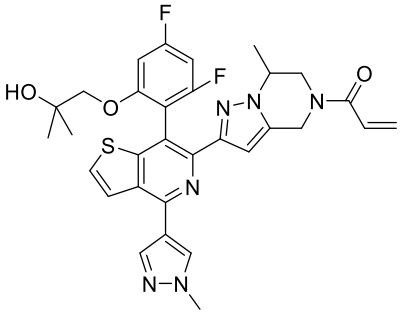
588		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,68-6,91 (m, 3H), 6,26 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 4,72-4,90 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,49-4,56 (m, 1H), 3,90-3,93 (m, 3H), 2,72-2,74 (m, 2H), 1,08 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 7,6 Hz, 3H).
588a		
589		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,95 (m, 2H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68-6,91(m, 3H), 6,22-6,40 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,40-4,76 (m, 2H), 4,25-4,37 (m, 1H), 4,02-4,16 (m, 1H), 3,62-3,96 (m, 5H), 3,32-3,45 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

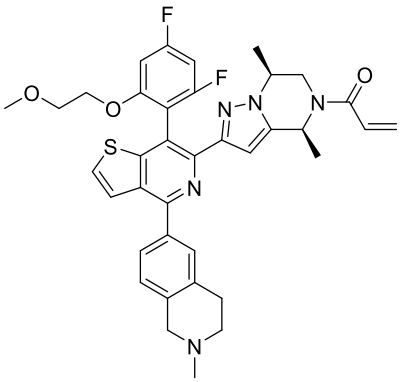
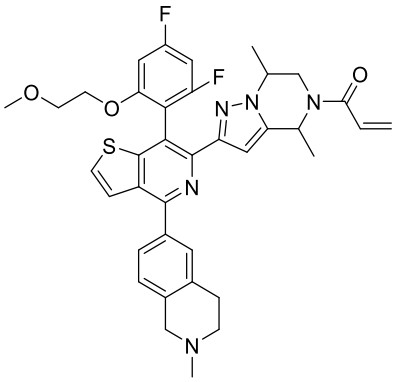
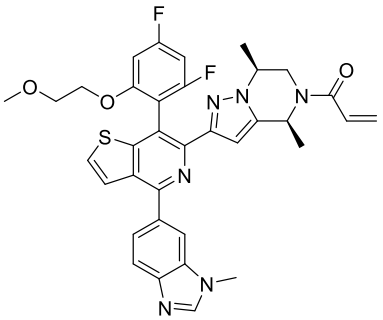
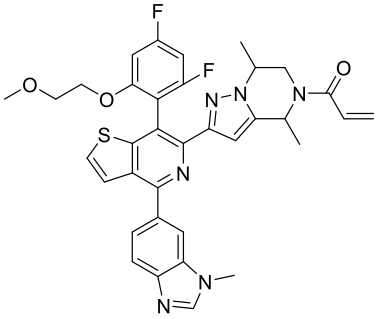
590		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,95 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68-6,91 (m, 3H), 6,22-6,40 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,40-4,76 (m, 2H), 4,25-4,37 (m, 1H), 4,02-4,16 (m, 1H), 3,62-3,96 (m, 5H), 3,32-3,45 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
590a		
591		LCMS m/z [M+1]: 641 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84-7,93 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H), 6,77-6,93 (m, 2H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,23-6,34 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,52-4,65 (m, 1H), 4,24-4,37 (m, 1H), 3,98-4,15 (m, 4H), 3,80-3,96 (m, 2H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 1,34 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

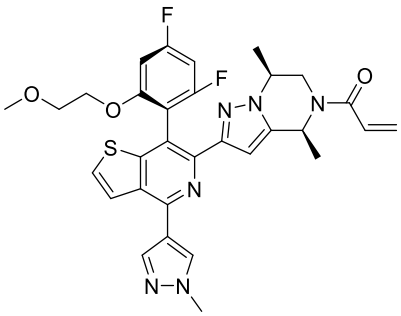
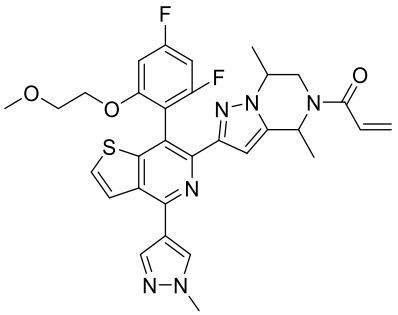
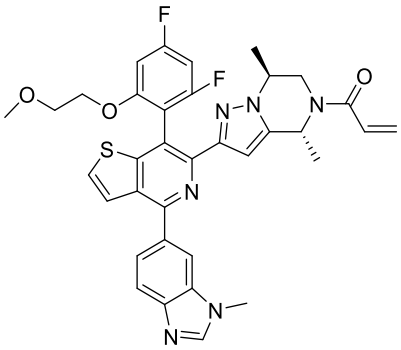
592		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84-7,93 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 2H), 6,77-6,93 (m, 2H), 6,61-6,69 (m, 1H), 6,41-6,48 (m, 1H), 6,23-6,34 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,25-4,36 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,70-3,97 (m, 4H), 1,27-1,36 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
592a		
593		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04-8,13 (m, 2H), 6,97 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,42-5,77 (m, 1H), 4,31-4,60 (m, 2H), 4,08-4,26 (m, 5H), 3,99-4,07 (m, 1H), 3,64-3,89 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,36-1,54 (m, 3H).
594		LCMS m/z [M+1]: 605,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 6,93 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,76-6,88 (m, 2H), 6,24-6,32 (m, 1H), 6,10 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,79-5,86 (m, 1H), 5,09-5,22 (m, 1H), 4,22-4,42 (m, 3H), 4,09 (s,

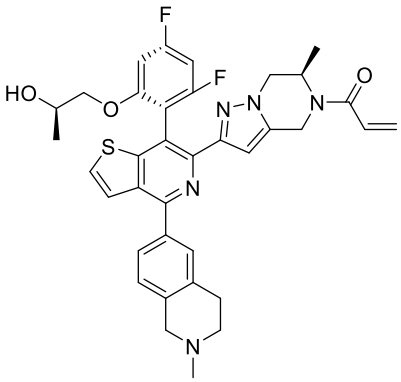
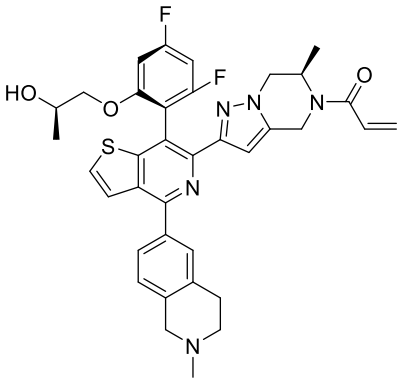
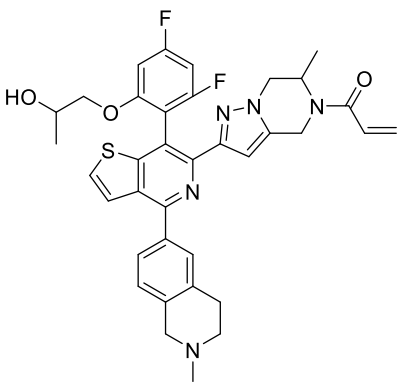
		3H), 3,70-3,78 (m, 2H), 1,15-1,24 (m, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,76-0,91(m, 6H).
594a		
595		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,39-9,43 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71-6,91 (m, 3H), 6,17-6,32 (m, 2H), 5,79-5,84 (m, 1H), 5,05-5,43 (m, 2H), 4,47-4,75 (m, 1H), 4,20-4,45 (m, 4H), 4,11-4,18 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 2H), 1,14-1,23 (m, 3H), 0,83-0,90 (m, 6H).
595a		
596		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 5,6, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5,6, 1,3 Hz, 1H), 6,69-6,92 (m, 3H), 6,17 – 6,33 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H),

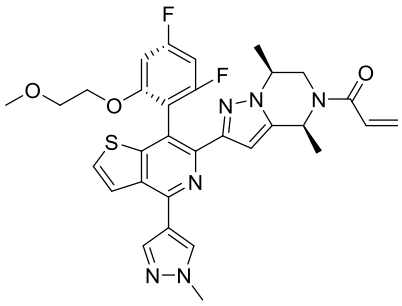
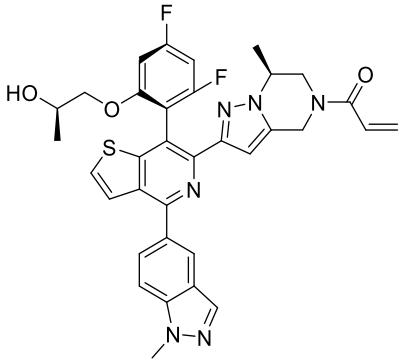
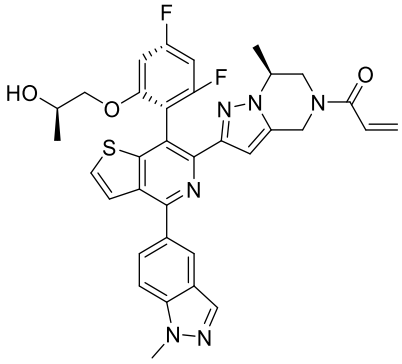
		5,08 – 5,19 (m, 1H), 4,07 – 4,35 (m, 5H), 3,70 – 3,92 (m, 3H), 1,13 – 1,25 (m, 3H), 0,86-0,98 (m, 3H).
596a		
597		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,23 – 6,34 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,07 – 5,23 (m, 1H), 4,07 – 4,29 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,66 – 3,86 (m, 3H), 1,17 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
597a		
598		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,18 – 6,34 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,07 – 5,23 (m, 1H), 4,07 – 4,29 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,66 –

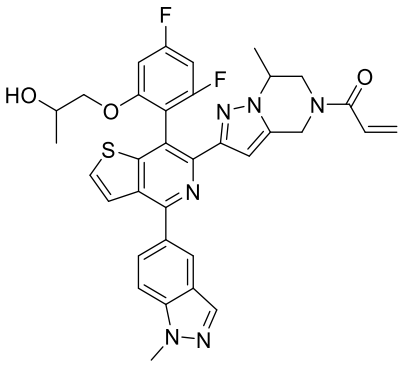
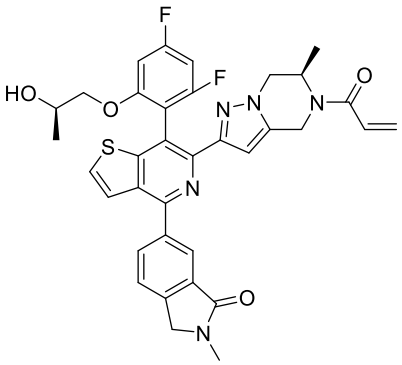
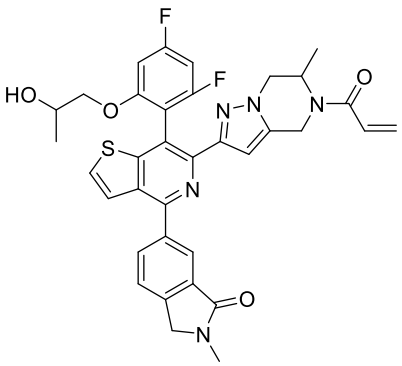
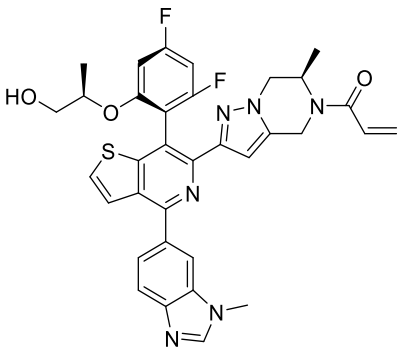
		3,86 (m, 3H), 1,17 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
599		LCMS m/z [M+1]: 605,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,65-6,92 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,29 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,52-4,66 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 1H), 4,01-4,16 (m, 4H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,30-1,40 (m, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,78(s, 3H).
600		LCMS m/z [M+1]: 605,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 6,60-6,68 (m, 1H), 6,37-6,44 (m, 1H), 6,24-6,34 (m, 1H), 5,80-5,86 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,24-4,36 (m, 1H), 4,02-4,16 (m, 4H), 3,81-3,90 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 2H), 1,27-1,40 (m, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).
600a		

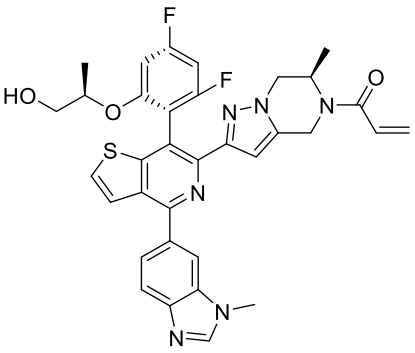
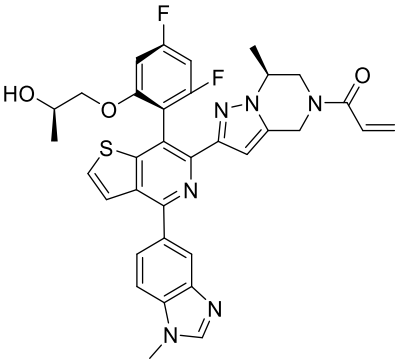
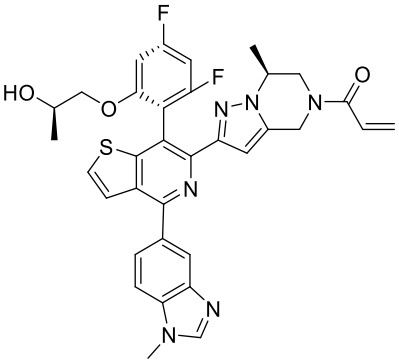
601		LCMS m/z [M+1]: 670,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,96 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65-6,92 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,19-6,34 (m, 1H), 5,46-5,86 (m, 2H), 4,21-4,81 (m, 4H), 3,71-4,2 (m, 4H), 3,33-3,68 (m, 5H), 3,12 (s, 3H), 3,02 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,33-1,56 (m, 6H).
601a		
602		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83-7,94 (m, 2H), 7,67-7,74 (m, 2H), 6,51-6,92 (m, 4H), 6,19-6,35 (m, 1H), 5,73-5,87 (m, 1H), 4,57 (s, 3H), 3,85-4,18 (m, 6H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,03 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,32-1,59 (m, 6H).
602a		

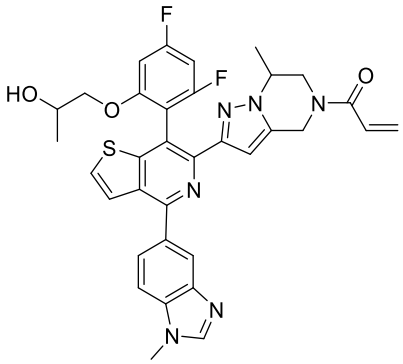
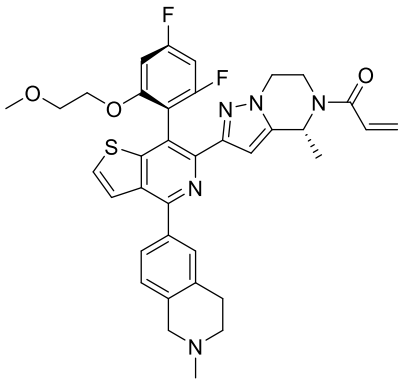
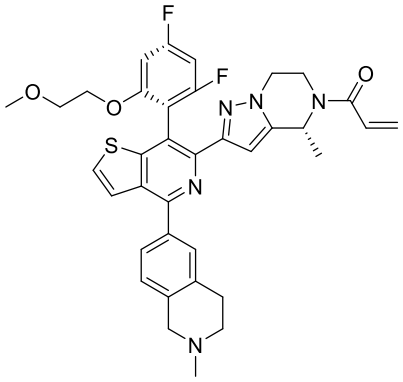
603		LCMS m/z [M+1]: 605,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,48-6,94 (m, 4H), 6,19-6,35 (m, 1H), 5,67-5,89 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,83-4,18 (m, 7H), 3,33-3,4 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,4-1,59 (m, 3H), 1,32-1,38 (m, 3H).
603a		
604		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,50-8,54 (m, 1H), 8,25 (dd, J=1,4, 8,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=1,8, 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,68-6,92 (m, 3H), 6,17-6,36 (m, 2H), 5,84 (dd, J=12,0, 10,6 Hz, 1H), 5,43-5,80 (m, 1H), 4,39-4,49 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,99-4,16 (m, 2H), 3,73-3,99 (m, 2H), 3,34-3,54 (m, 3H), 3,06 (d, J=4,6 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,26-1,31(d, J=6,2 Hz, 3H).

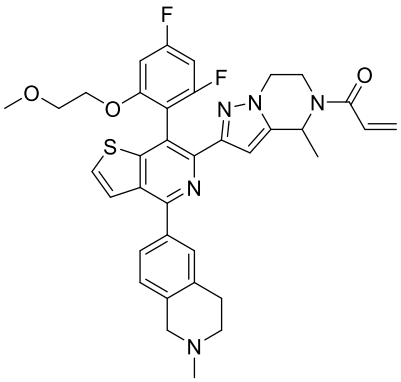
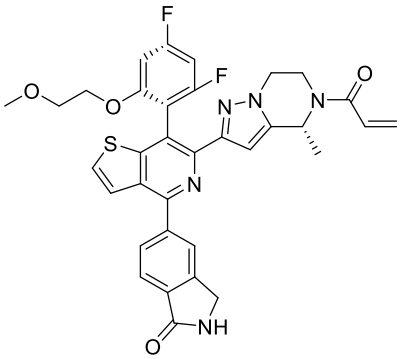
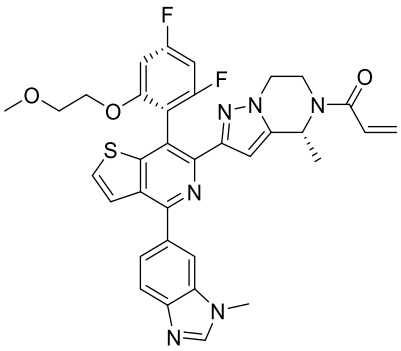
605		LCMS m/z [M+1]: 655,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 – 7,88 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 6,73 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35 – 6,21 (m, 2H), 5,89 – 5,80 (m, 1H), 5,42 – 5,09 (m, 2H), 4,76 – 4,63 (m, 2H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 3,91 – 3,77 (m, 4H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,46 – 3,38 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
606		LCMS m/z [M+1]: 655,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 – 7,78 (m, 2H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,62 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,23 – 6,06 (m, 2H), 5,72 (d, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,23 – 5,00 (m, 2H), 4,65 – 4,36 (m, 2H), 4,32 – 4,22 (m, 1H), 4,21 – 4,09 (m, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,80 – 3,57 (m, 4H), 3,51 – 3,38 (m, 1H), 3,36 – 3,22 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
606a		

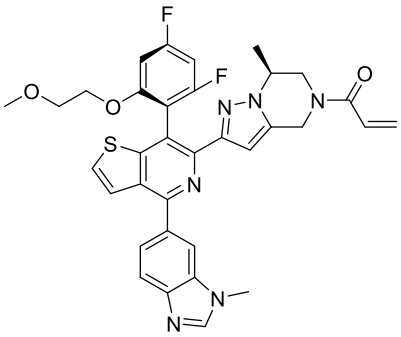
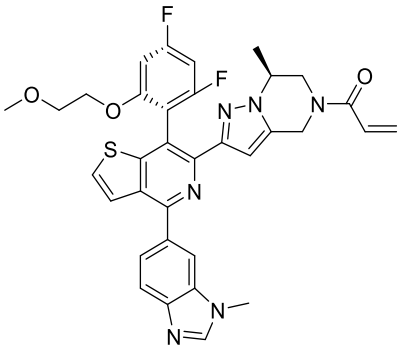
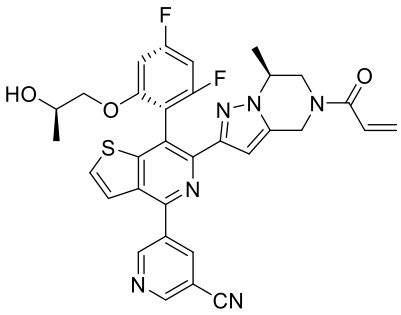
607		LCMS m/z [M+1]: 605,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,75-6,94 (m, 2H), 6,49-6,72 (m, 2H), 6,17-6,35 (m, 1H), 5,17-5,88 (m, 2H), 3,92-4,19 (m, 6H), 3,38 (t, J = 4,54 Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,31-1,63 (m, 6H).
608		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 – 8,10 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 - 7,72 (m, 2H), 6,65 – 6,92 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,23 - 6,33 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,87 - 4,96 (m, 1H), 4,70 - 4,81 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 3,81 – 3,85 (m, 1H), 3,69 - 3,75 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 5,0, 9,4 Hz, 1H), 1,26 - 1,35 (m, 4H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
609		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 - 8,28 (m, 2H), 7,96 - 8,02 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 6,78 - 6,89 (m, 2H), 6,60 – 6,68 (m, 1H), 6,48 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,88 - 4,93 (m, 2H), 4,57 (s, 3H), 4,11 (dd, J = 4,2, 14,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,93 (dd, J = 6,2, 9,4 Hz, 1H), 3,73 – 3,86 (m, 3H), 1,26 - 1,32 (m, 3H), 0,90 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

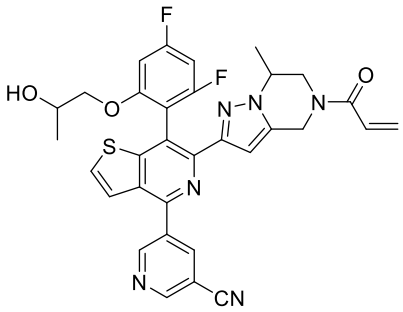
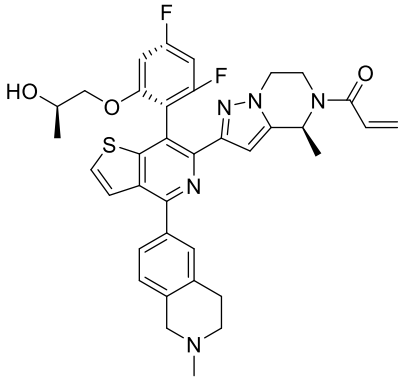
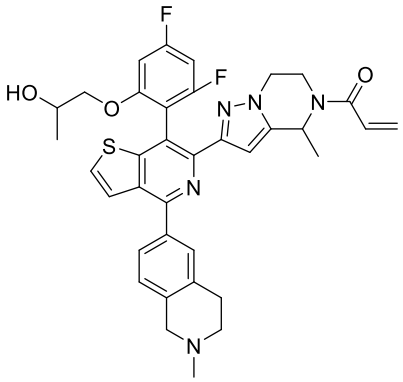
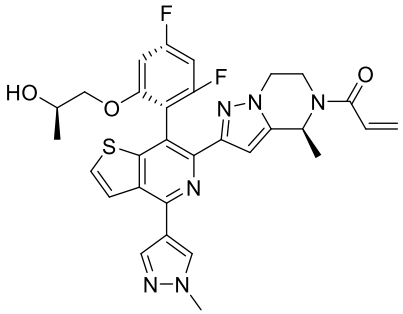
609a		
610		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64 – 7,81 (m, 3H), 6,83 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 6,23 – 6,42 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,10-5,14 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,01 – 4,28 (m, 2H), 3,71 – 3,88 (m, 3H), 3,30 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,09 – 1,22 (m, 3H), 0,81-0,97 (m, 3H).
610a		
611		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 1,3, 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,75 (m, 2H), 6,69-6,87 (m, 3H), 6,27 (dd, J = 1,7, 16,7 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,12-5,15 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 5,9, 11,6 Hz, 1H), 4.,10-4,22 (m, 2H),

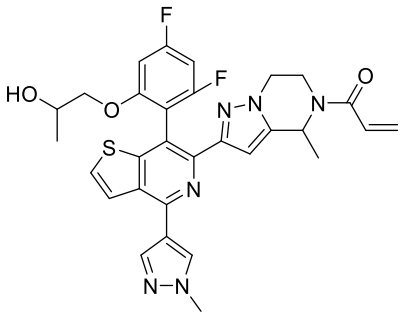
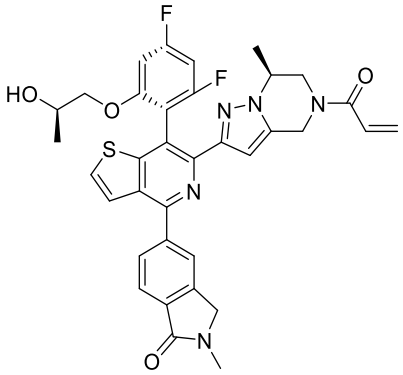
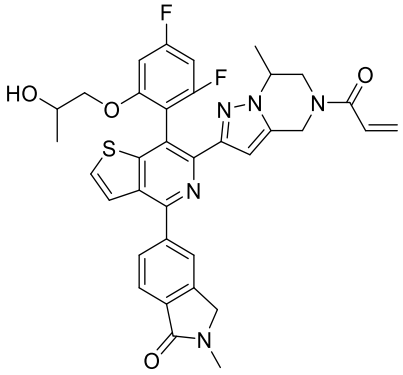
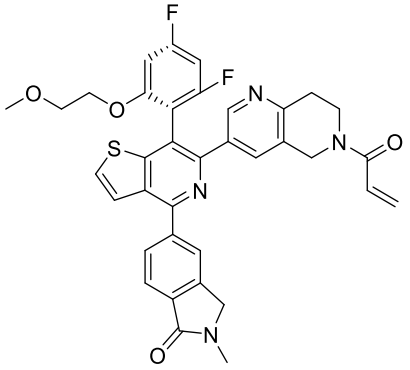
		4,02 (s, 3H), 3,42 (dd, J = 6,0, 11,5 Hz, 1H), 3,31-3,33 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
612		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 1,1, 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 – 7,77 (m, 2H), 6,60 – 6,90 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 6,27 (dd, J = 1,7, 16,7 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 6,1, 10,6 Hz, 1H), 4,22-4,45 (m, 2H), 4,08 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,35 – 3,44 (m, 3H), 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
613		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,82 (m, 3H), 6,75 – 6,91 (m, 2H), 6,71 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,39 - 6,48 (m, 1H), 6,28 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,74 - 5,86 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,92 - 4,16 (m, 4H), 3,77 – 3,90 (m, 2H), 3,65 - 3,76 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 1,24 - 1,35 (m, 3H), 0,76 - 0,92 (m, 3H).
614		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 - 8,32 (m, 2H), 7,95 – 8,02 (m, 1H), 77,61 – 7,83 (m, 3H), 6,77 - 6,91 (m, 2H), 6,61 – 6,68 (m, 1H), 6,48 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,89 - 5,01 (m, 2H), 4,57 (s,

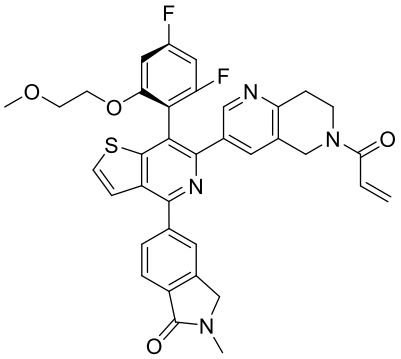
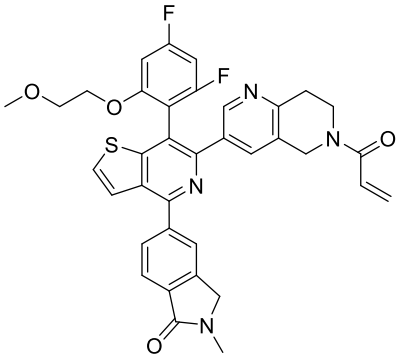
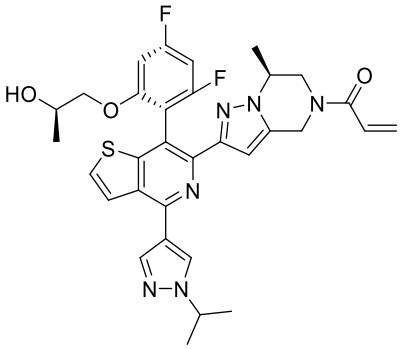
		2H), 4,28 (s, 1H), 4,11 (dd, J = 4,2, 14,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,93 (dd, J = 6,2, 9,4 Hz, 1H), 3,67 – 3,88 (m, 3H), 1,24 - 1,34 (m, 3H), 0,79 - 0,93 (m, 3H).
614a		
615		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,80 (m, 3H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H), 6,65-6,78 (m, 1H), 6,25-6,37 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,78-5,88 (m, 1H), 5,40-5,79 (m, 1H), 4,15-4,24 (m, 1H), 3,93-4,14 (m, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,43 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,08-3,18 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,81-2,91 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,41-1,59 (m, 3H).
616		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72-7,80 (m, 3H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,22-6,37 (m, 1H), 6,15-6,21 (m, 1H), 5,81-5,88 (m, 1H), 5,42-5,79 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 3,98-4,14 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,44 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,08-3,17 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,38-1,55 (m, 3H).

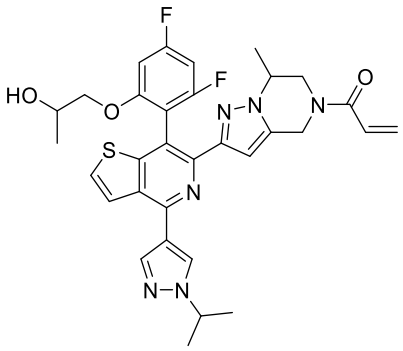
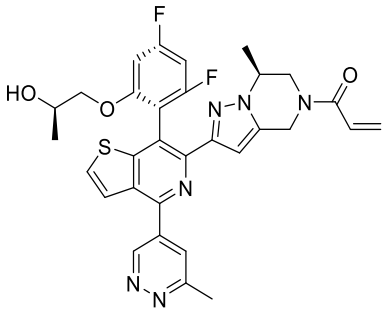
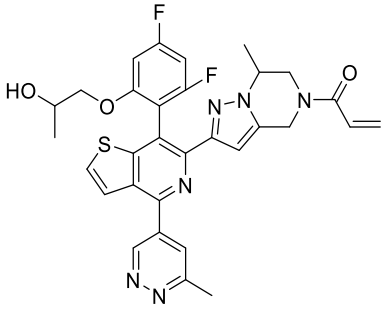
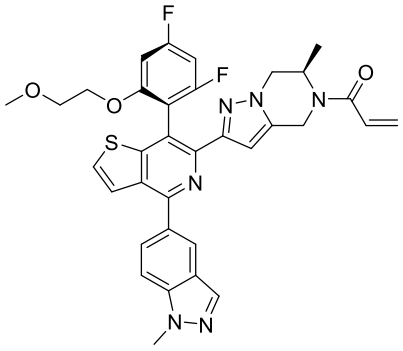
616a		
617		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 1,9, 11,0 Hz, 1H), 6,74 – 6,87 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 11,6 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,95 - 4,21 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,35-1,56 (m, 3H).
618		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,70 – 6,95 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,9, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,75(m, 1H), 4,37 - 4,50 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 4H), 4,03 – 4,16 (m, 3H), 3,60 – 3,85 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,32-1,51 (m, 3H).

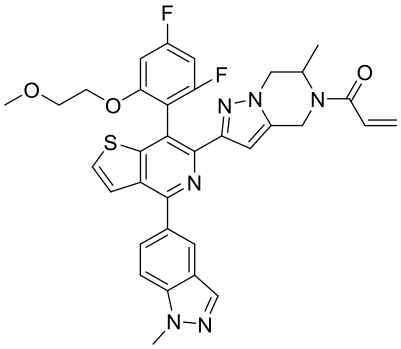
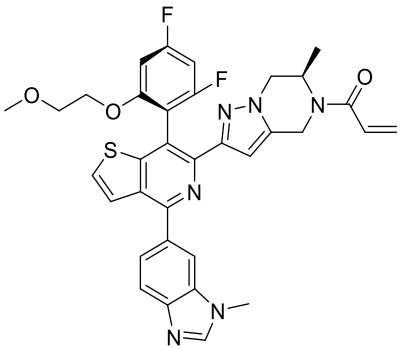
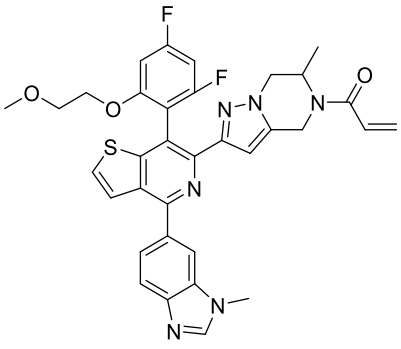
619		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86-7,95 (m, 2H), 7,74 (s, 2H), 6,77-9,93 (m, 2H), 6,63-6,78 (m, 1H), 6,24-6,46 (m, 2H), 5,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,80-4,97 (m, 2H), 4,22-4,40(m, 1H), 4,01-4,22 (m, 6H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,27-1,48 (m, 3H)
620		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86-7,95 (m, 2H), 7,74 (s, 2H), 6,77-9,93 (m, 2H), 6,63-6,78 (m, 1H), 6,24-6,46 (m, 2H), 5,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,80-4,97 (m, 2H), 4,22-4,40(m, 1H), 4,01-4,22 (m, 6H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,27-1,48 (m, 3H)
621		LCMS m/z [M+1]: 613,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,75-6,92 (m, 2H), 6,62-6,71 (m, 1H), 6,44-6,47 (m, 1H), 6,27-6,31 (m, 1H), 5,82 (d, J = 11 Hz, 1H), 4,90-4,96 (m, 2H), 4,29-4,32 (m, 1H), 4,10-4,14 (m, 1H), 3,84-3,92 (m, 2H), 3,68-3,80 (m, 2H), 1,31-1,33 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,32 Hz, 3H).

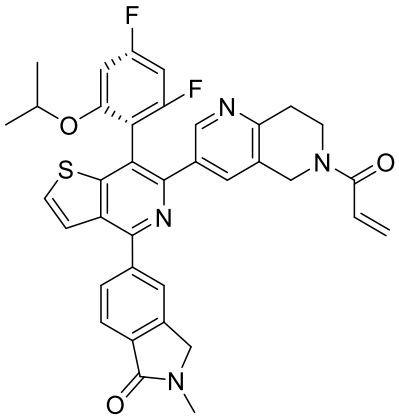
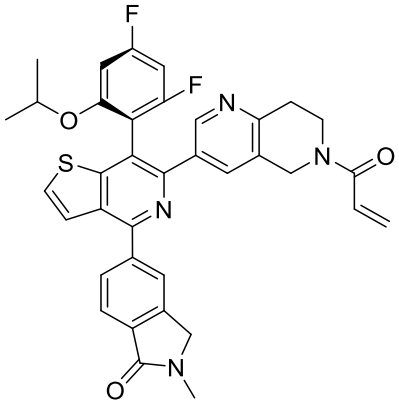
621a		
622		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82-7,96 (m, 3H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 6,71-6,92 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,44-5,76 (m, 1H), 4,34-4,78 (m, 3H), 4,19-4,28 (m, 1H), 3,98-4,16 (m, 1H), 3,68-3,90 (m, 4H), 3,34-3,60 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,37-1,54 (m, 3H), 0,87-0,94 (m, 3H).
622a		
623		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61-8,65 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01-8,12 (m, 2H), 6,94 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,44-5,77 (m, 1H), 4,30-4,58 (m, 2H), 4,04-4,26 (m, 4H), 3,68-3,91 (m, 4H), 1,34-1,52 (m, 3H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

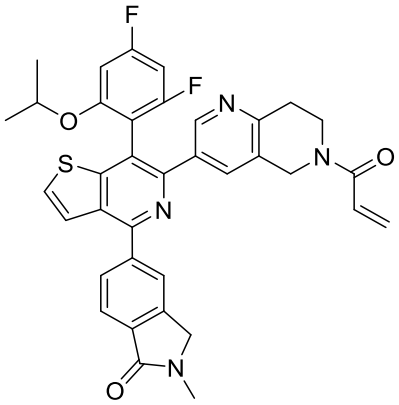
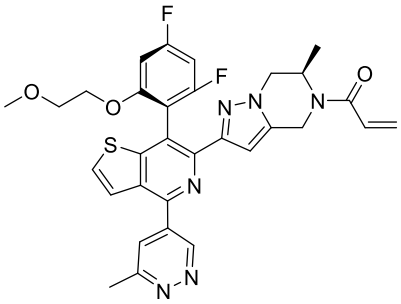
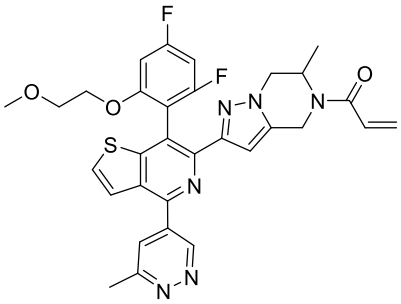
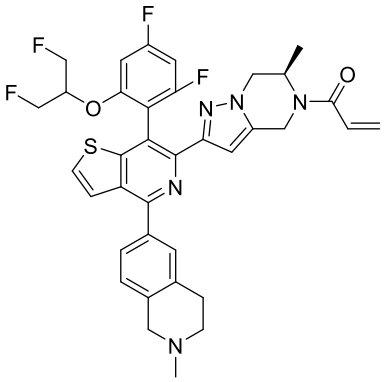
623a		
624		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,58-6,85 (m, 3H), 6,18-6,23 (m, 2H), 5,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,79-4,82 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,26-4,30 (m, 1H), 3,96-4,09 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 3H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,28-1,29 (m, 3H), 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
624a		
625		LCMS m/z [M+1]: 652,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, J=6,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92-6,81 (m, 2H), 6,69 (td, J=9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,30-6,21 (m, 1H), 5,80 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J=22,2 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,97 (t,

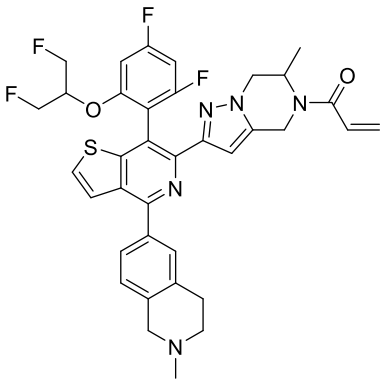
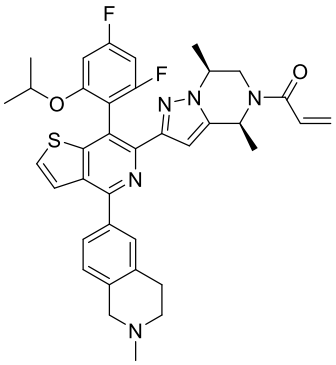
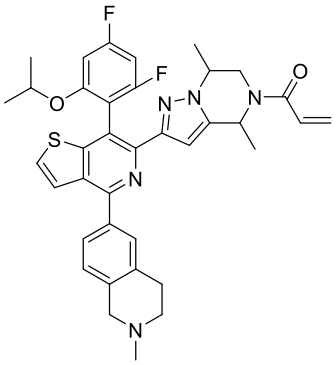
		J=5,8 Hz, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,07-2,93 (m, 2H).
626		LCMS m/z [M+1]: 652,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 6,69 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 17,2, 7,0 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 22,4 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,12 – 4,02 (m, 2H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,53 – 3,43 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,05 – 2,95 (m, 2H).
626a		
627		LCMS m/z [M+1]: 619,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,76 – 6,94 (m, 2H), 6,64 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,48 – 4,74 (m, 3H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,87-3,90 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, J = 2H), 1,61 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,32 (s, 3H), 0,87 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

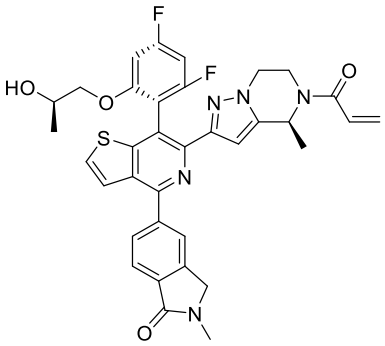
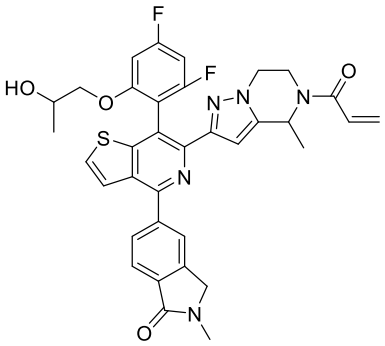
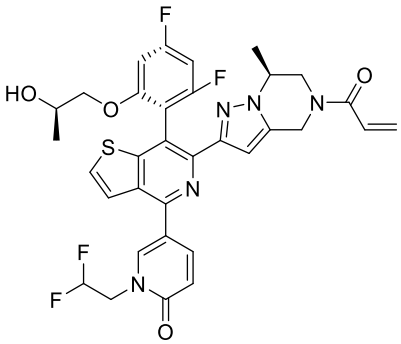
627a		
628		LCMS m/z [M+1]: 603,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,71 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 5,6, 18,9 Hz, 2H), 6,66 – 6,89 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,13 (dd, J = 4,1, 14,0 Hz, 1H), 3,64 – 3,95 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
628a		
629		LCMS m/z [M+1]: 640,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,87 – 6,74 (m, 2H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 6,29 – 6,21 (m, 2H), 5,78 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,31 – 5,04 (m, 1H), 4,85 – 4,55 (m, 1H), 4,44 – 4,17 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,15 (d, J =

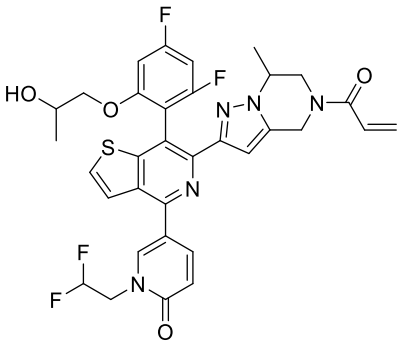
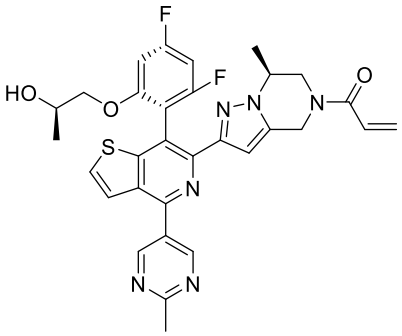
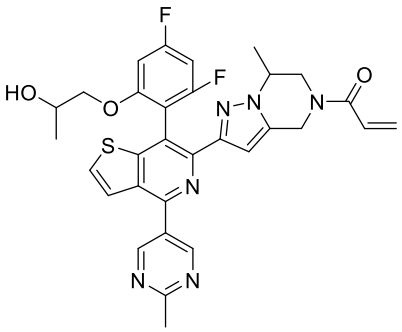
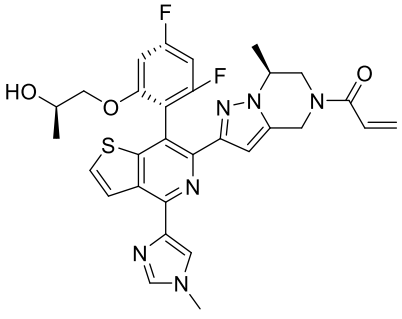
		5,6 Hz, 3H).
629a		
630		LCMS m/z [M+1]: 640,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,19 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 6,87 – 6,76 (m, 2H), 6,69 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,78 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,30 – 4,97 (m, 1H), 4,88 – 4,68 (m, 1H), 4,65 – 4,17 (m, 2H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,99 – 3,94 (m, 2H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
630a		

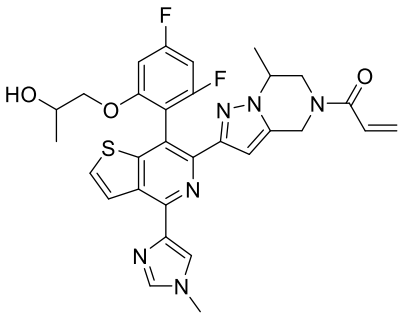
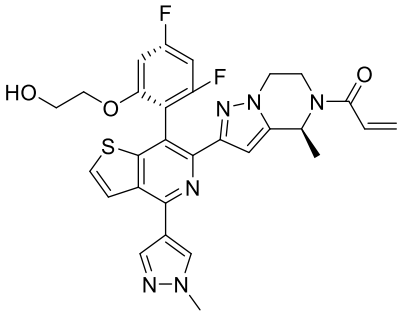
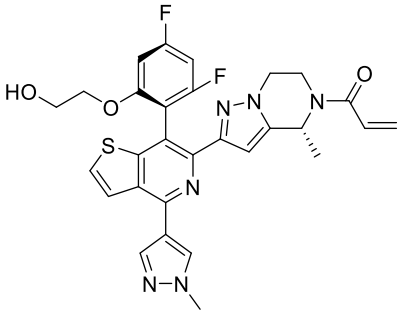
631		LCMS m/z [M+1]: 636,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,6, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 5,6, 1,2 Hz, 1H), 6,91 – 6,75 (m, 2H), 6,63 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 17,0, 8,1 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 2H), 4,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 3,95 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 1,09 (t, J = 10,8 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,7 Hz, 3H).
632		LCMS m/z [M+1]: 636,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 5,6, 3,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 6,62 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 16,7, 7,2 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 18,3, 12,0 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,61 – 4,52 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,25 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 2,98 (dt, J = 19,4, 5,5 Hz, 2H), 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,00 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 3H).

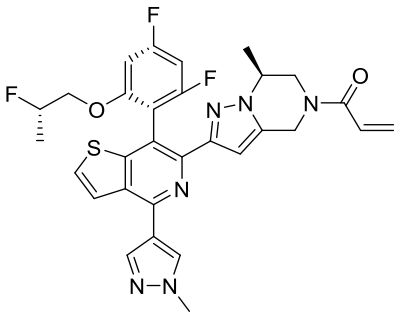
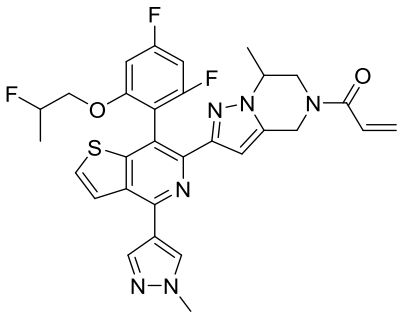
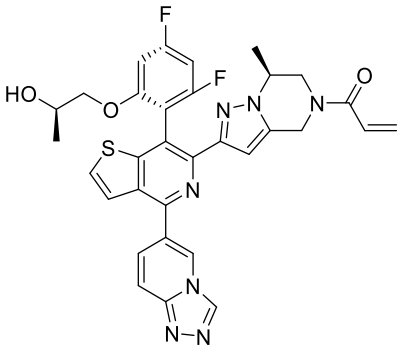
632a		
633		LCMS m/z [M+1]: 602,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,70 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 6,95 – 6,81 (m, 2H), 6,75 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,30 (dd, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 5,25 – 5,09 (m, 1H), 4,87 – 4,56 (m, 1H), 4,53 – 4,15 (m, 2H), 4,14 – 4,05 (m, 2H), 4,03 – 3,96 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,20 (d, J = 5,7 Hz, 3H).
633a		
634		LCMS m/z [M+1]: 675,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,28 (dd, J = 24,1, 9,1 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,49 – 4,38 (m, 2H), 4,33

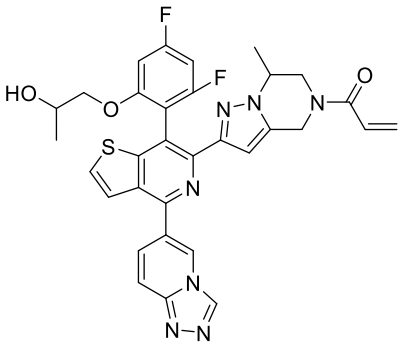
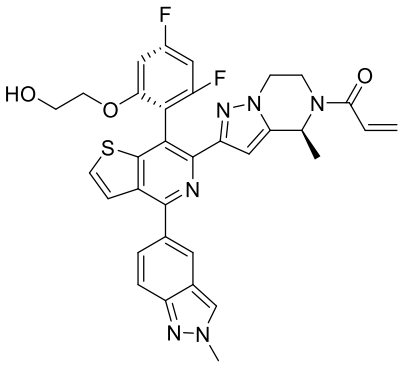
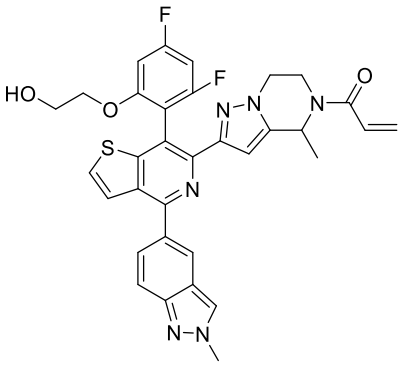
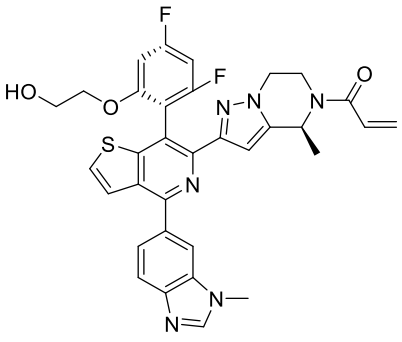
		(dd, J = 16,8, 7,7 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,21 (s, 2H).
634a		
635		LCMS m/z [M+1]: 654,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (d, J = 5,04 Hz, 2H), 7,81 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62-6,93 (m, 3H), 6,21-6,47 (m, 2H), 5,45-5,87 (m, 2H), 4,25-4,76 (m, 4H), 3,74-4,22 (m, 2H), 3,34-3,54 (m, 3H), 3,12 (s, 4H), 1,35-1,55 (m, 6H), 1,08 (dd, J = 6,1, 7,9 Hz, 3H), 0,93 (dd, J = 6,1, 12,5 Hz, 3H).
635a		

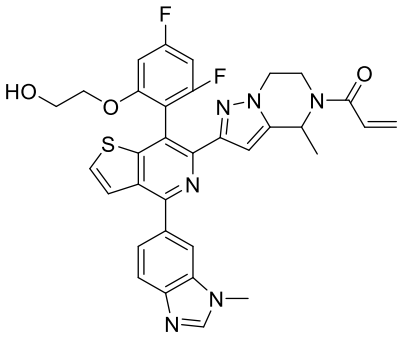
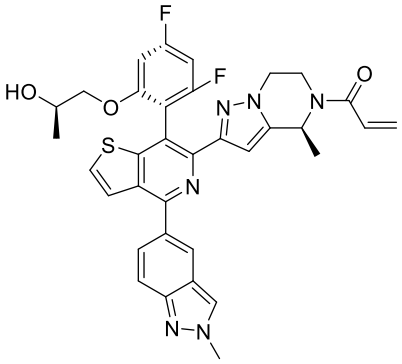
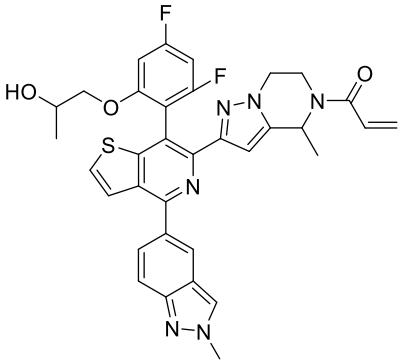
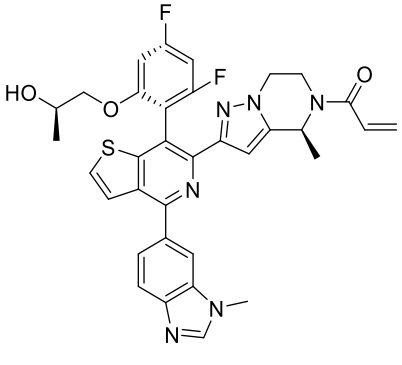
636		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,76-6,96 (m, 3H), 6,26-6,38 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,46-5,78 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,36-4,56 (m, 1H), 4,22-4,32 (m, 1H), 3,96-4,21 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,38-1,54 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
636a		
637		LCMS m/z [M+1]: 668,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,23 (dd, J=2,4, 9,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,79-6,91 (m, 3H), 6,71 (td, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,28-6,33 (m, 2H), 5,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,89-4,91 (m, 2H), 4,81-4,82 (m, 1H), 4,55-4,63 (m, 2H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,12-4,15 (m, 1H), 3,86-3,90 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,69-3,73 (m, 1H), 1,36-1,37 (m, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H).

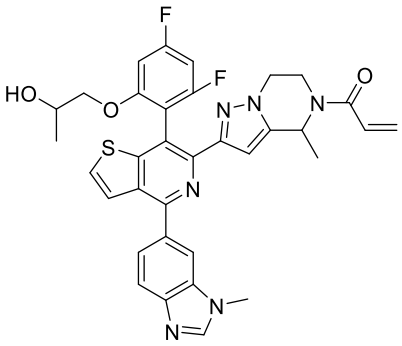
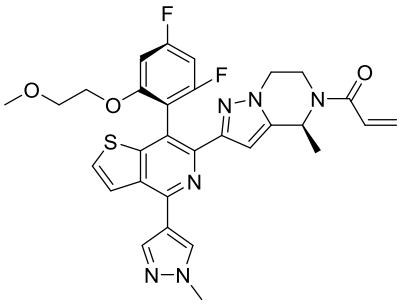
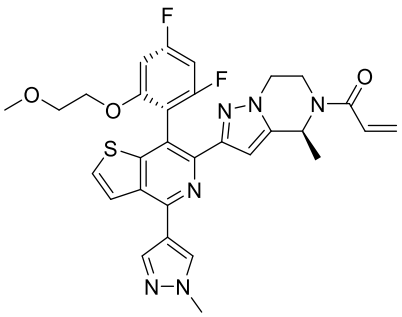
637a		
638		LCMS m/z [M+1]: 603,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 6,67-6,69 (m, 1H), 6,42-6,45 (m, 1H), 6,27-6,31 (m, 1H), 5,82 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,90-4,93 (m, 1H), 4,31-4,33 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 1H), 3,77-3,92 (m, 3H), 3,68-3,73 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,25-1,36 (m, 3H), 0,87 (d, J = 4,4 Hz, 3H).
638a		
639		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,74 - 6,87 (m, 2H), 6,26 - 6,35 (m, 1H), 5,91 - 6,05 (m, 1H), 5,84 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,90 - 4,99 (m, 1H), 4,60 - 4,71 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,81 – 4,04 (m, 3H), 3,56 – 3,79 (m, 3H), 1,48 (d, J

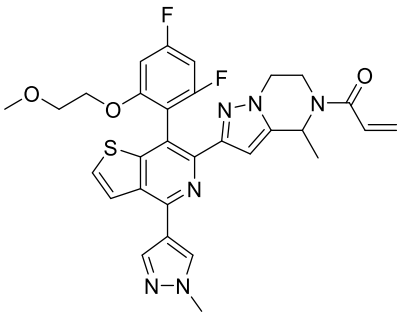
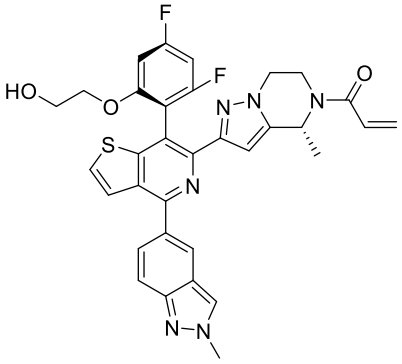
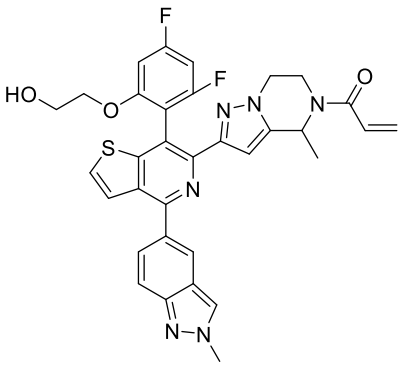
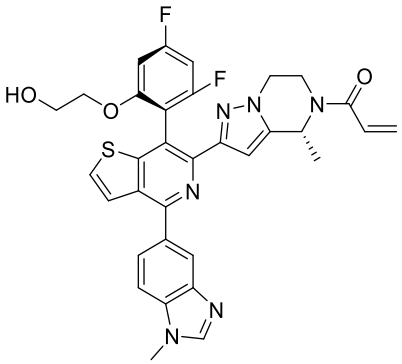
		= 6,6 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
639a		
640		LCMS m/z [M+1]: 577,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 - 8,68 (m, 1H), 8,31 – 8,38 (m, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,94 – 7,00 (m, 1H), 6,80 - 6,92 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 5,50 - 5,73 (m, 1H), 4,16 – 4,53 (m, 3H), 4,13 (s, 3H), 3,82 – 4,09 (m, 3H), 3,58 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H).
641		LCMS m/z [M+1]: 577,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 - 8,07 (m, 2H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 6,77 - 6,87 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 2,0, 10,6Hz, 1H), 5,44 - 5,70 (m, 1H), 4,25 – 4,56 (m, 2H), 4,05 - 4,20 (m, 4H), 3,98 - 4,05 (m, 1H), 33,89 – 3,96 (m, 1H), 3,68 - 3,86 (m, 1H), 3,55 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 1,36 -1,50 (m, 3H).

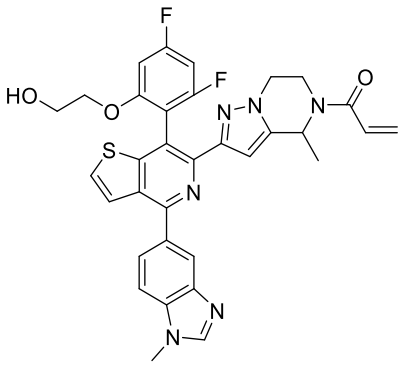
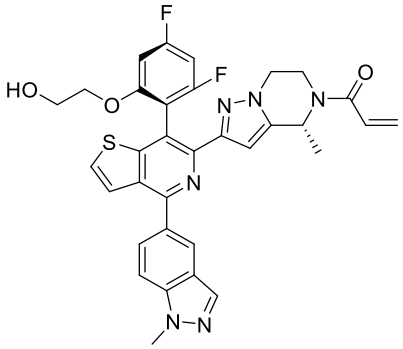
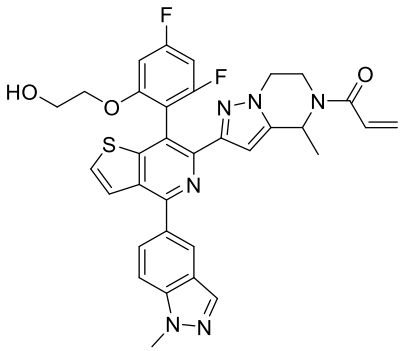
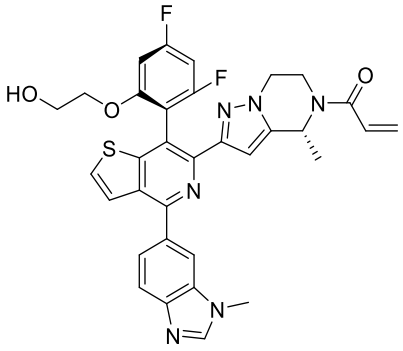
642		LCMS m/z [M+1]: 593,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,93 (m, 2H), 6,63 – 6,74 (m, 1H), 6,23-6,37 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,48 – 4,71 (m, 2H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,11 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,00-4,06 (m, 4H), 3,96 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 13,9, 6,1 Hz, 1H), 1,29-1,37 (m, 3H), 1,00 (dd, J=23,2, 6,4 Hz, 3H).
642a		
643		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,44-8,58 (m, 1H), 8,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 6,74-6,93 (m, 2H), 6,69 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,22-6,34 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,75(m, 1H), 4,87-5,05 (m, 2H), 4,22-4,33 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 1H), 3,62-3,96 (m, 4H), 1,29-1,36 (m, 3H), 0,80-0,94 (m, 3H).

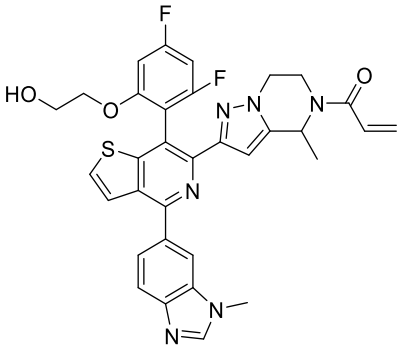
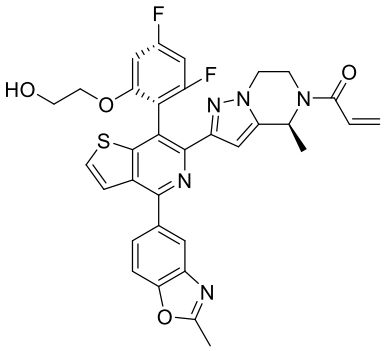
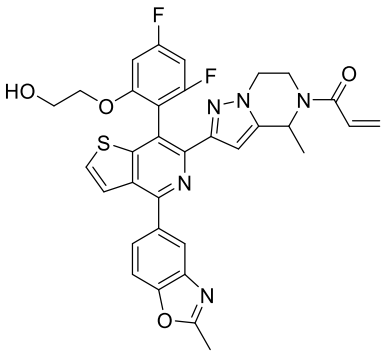
643a		
644		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,92-7,97 (m, 3H), 7,01 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 6,87-6,90 (m, 2H), 6,30-6,34 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,84-5,87 (m, 1H), 5,41-5,74 (m, 1H), 4,12-4,50 (m, 6H), 4,06-4,12 (m, 1H), 3,96-4,01 (m, 1H), 3,55-3,85 (m, 3H), 1,36-1,53 (m, 3H).
644a		
645		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77(d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,74-6,91 (m, 3H), 6,28-6,31 (m, 1H), 6,12-6,16 (m, 1H), 5,81-5,84 (m, 1H), 5,41-5,71 (m, 1H), 4,19-4,53 (m, 4H), 3,95-4,17(m, 3H), 3,45-3,81 (m, 3H), 1,39-1,51 (m, 3H).

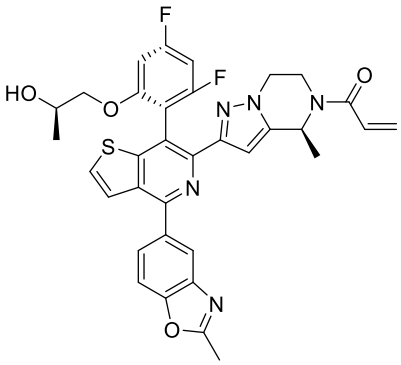
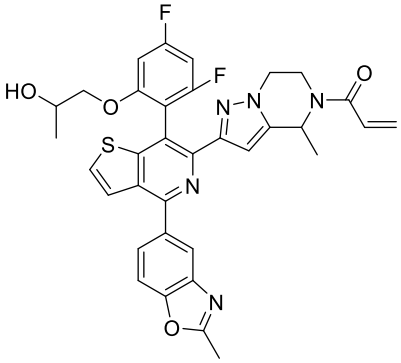
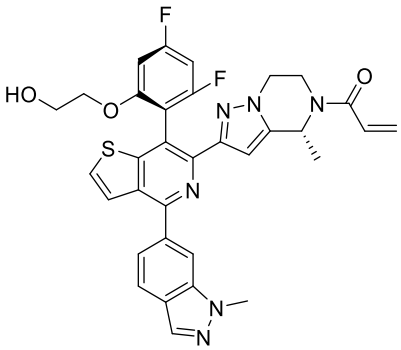
645a		
646		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75-7,88 (m, 3H), 6,88 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,65-6,82 (m, 2H), 6,20 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,73 (dd, J =1,5, 10,7 Hz, 1H), 5,31-5,70 (m, 1H), 3,95-4,50 (m, 7H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,61-3,74 (m, 2H), 1,26-1,42 (m, 3H), 0,86 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
646a		
647		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41(s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72-6,95 (m, 3H), 6,31 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,82-5,88 (m, 1H), 5,41-5,80 (m, 1H), 3,95-4,30 (m, 6H), 3,60-3,91 (m, 4H), 1,36-1,55 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

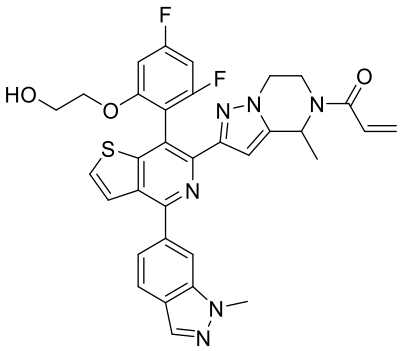
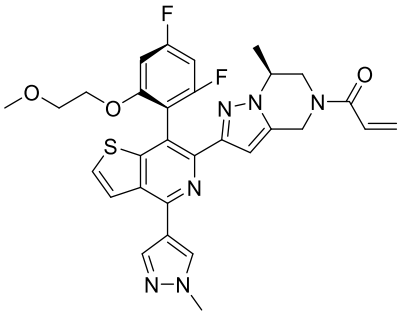
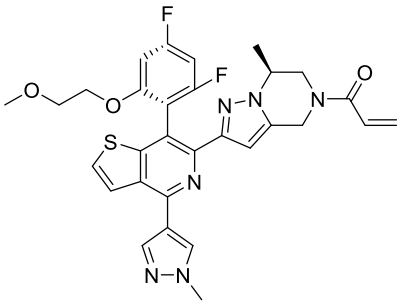
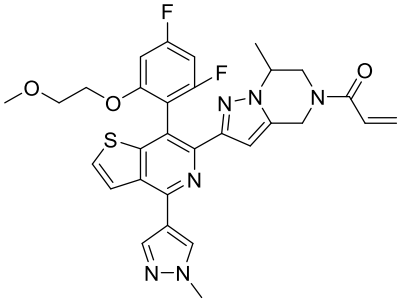
647a		
648		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,79-6,88 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,52-5,71 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 3,2, 12,9 Hz, 1H), 4,06-4,26 (m, 6H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H).
649		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90-6,76 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,48-5,70 (m, 2H), 4,35 (dd, J=3,0, 12,7 Hz, 1H), 3,99-4,25 (m, 6H), 3,76 (s, 1H), 3,42 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H).

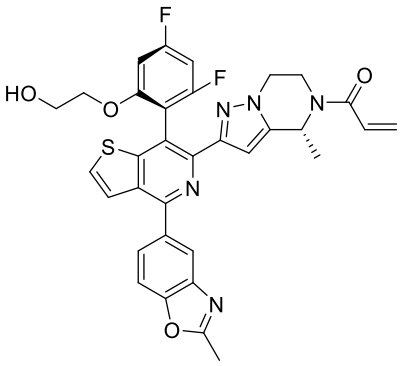
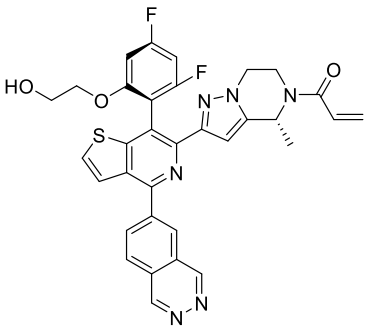
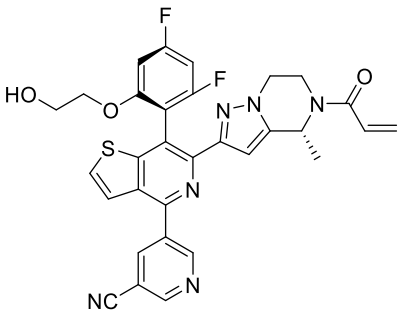
649a		
650		LCMS m/z [M+1]: 626,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,43-8,46 (m, 1H), 8,06 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,84-7,93 (m, 3H), 6,92 - 6,98 (m, 1H), 6,84 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,47 - 5,70 (m, 1H), 4,36 - 4,55 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 4H), 3,99-4,29 (m, 3H), 3,90-3,98 (m, 1H), 3,63-3,87 (m, 1H), 3,53 - 3,61 (m, 2H), 1,35-1,52 (m, 3H).
650a		
651		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,61-6,82 (m, 3H), 6,19 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,30-5,66 (m, 1H), 4,21-4,45 (m, 1H), 4,06-4,21 (s, 4H), 3,72-4,06

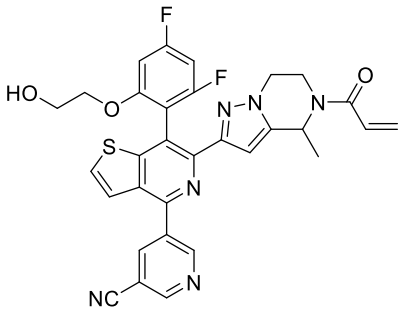
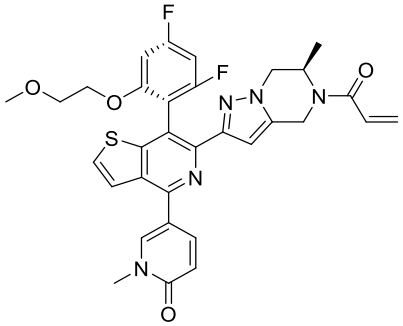
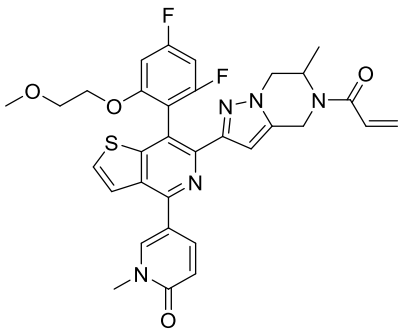
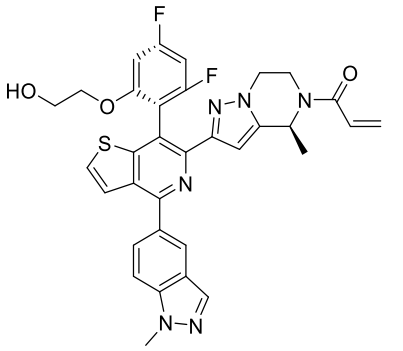
		(m, 4H), 3,54 - 3,77 (m, 1H), 3,39 - 3,52 (m, 2H), 1,25-1,48 (m, 3H).
651a		
652		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 7,84-7,93 (m, 2H), 6,97 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,78 – 6,92 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,43-5,67 (m, 1H), 4,39-4,56 (s, 1H), 4,34 (dd, J = 3,6, 13,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 4H), 4,00-4,14 (m, 2H), 3,91-4,00 (m, 1H), 3,70-3,83 (m, 1H), 3,58 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 1,35-1,52 (m, 3H).
652a		
653		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,38 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72 – 6,92 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,10

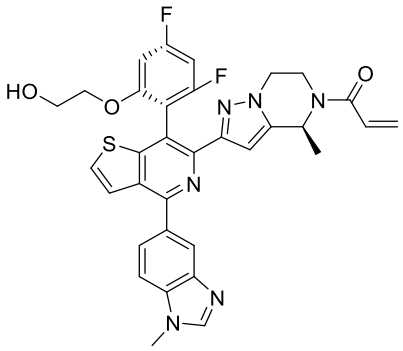
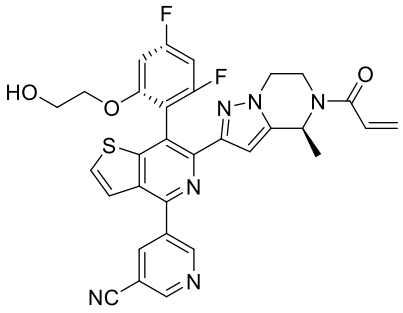
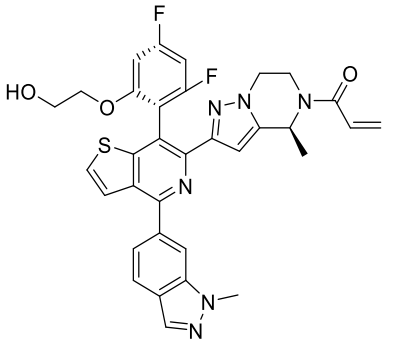
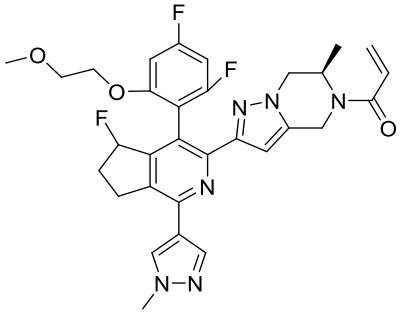
		- 6,18 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,41 - 5,66 (m, 1H), 4,28 - 4,55 (m, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 4H), 3,86 – 4,20 (m, 4H), 3,64 - 3,85 (m, 1H), 3,50 - 3,63 (m, 2H), 1,35-1,52 (m, 3H).
653a		
654		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,69-6,73 (m, 1H), 6,28-6,33 (m, 1H), 6,21(s, 1H), 5,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,41-5,71 (m, 1H), 3,95-4,42 (m, 5H), 3,93-4,02(m, 3H), 2,71(s, 3H), 1,38-1,52(m, 3H).
654a		

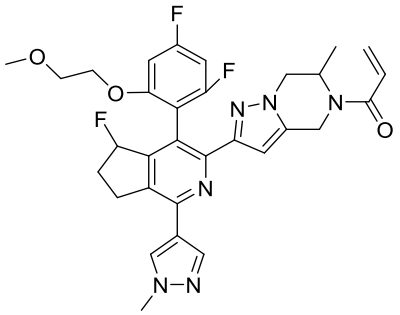
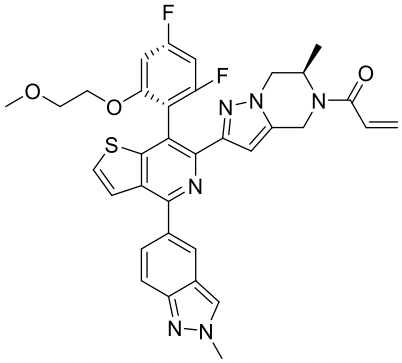
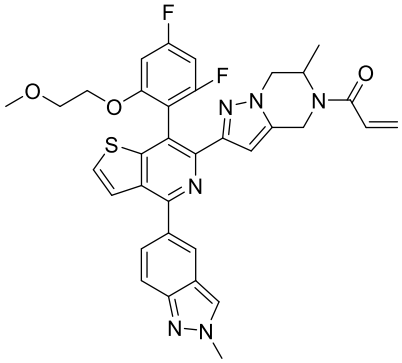
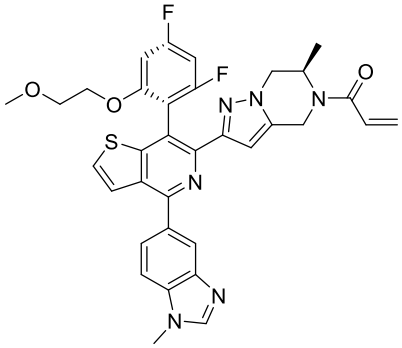
655		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,67-6,73 (m, 1H), 6,20-6,33 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,41-5,71 (m, 1H), 3,95-4,61 (m, 4H), 3,65-3,86 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,38-1,52 (m, 3H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
655a		
656		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J=10,7 Hz, 1H), 6,74-6,88 (m, 2H), 6,29 (d, J=16,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,82 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,37-4,52 (m, 1H), 4,30 (dd, J=3,8, 13,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,90-4,16 (m, 4H), 3,68-3,81 (m, 1H), 3,44-3,67 (m, 3H), 1,35-1,54 (m, 3H).

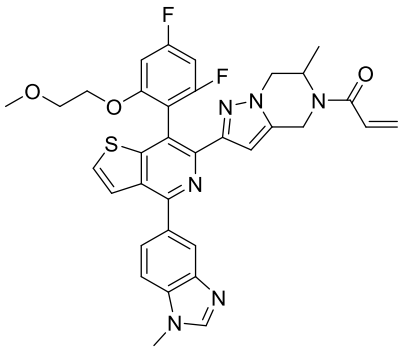
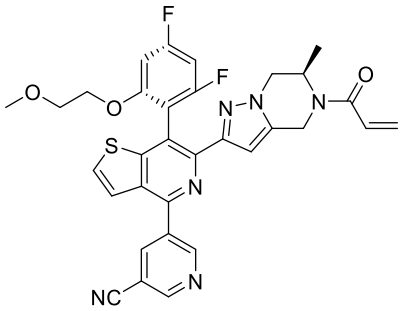
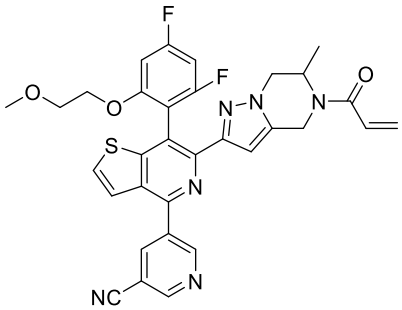
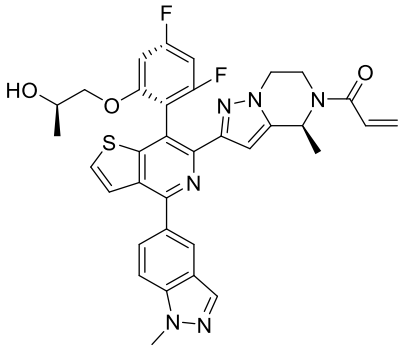
656a		
657		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 – 8,10 (m, 2H), 6,74 – 6,97 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,80-4,98 (m, 2H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 3,81– 4,21 (m, 8H), 3,41 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
658		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77-6,97 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,44-4,47 (m, 1H), 4,03-4,14 (m, 6H), 3,89-3,94 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
658a		

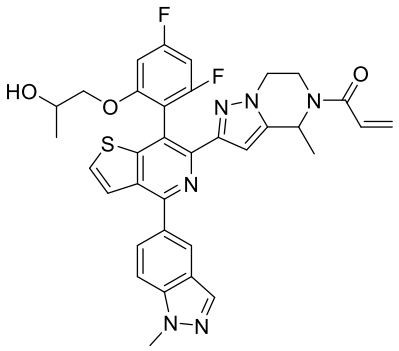
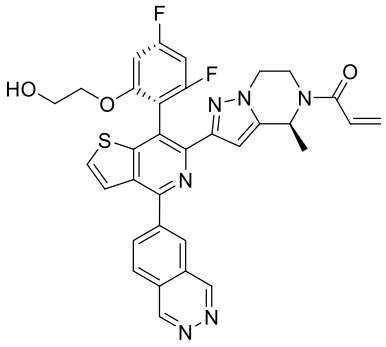
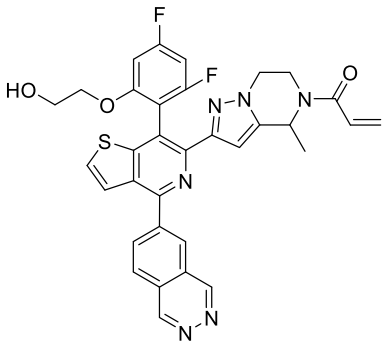
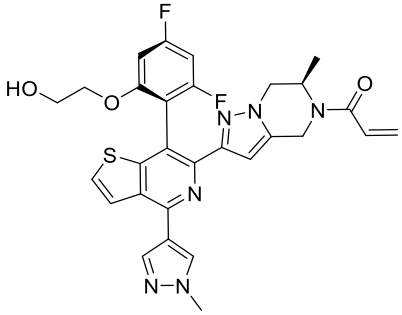
659		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,89 (m, 2H), 6,71 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,16-6,35 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,37-5,73 (s, 1H), 4,31-4,50 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 3,8, 12,8 Hz, 1H), 3,85-4,15 (m, 4H), 3,50-3,73 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,39-1,54 (m, 3H).
660		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,03 (d, J=9,7 Hz, 2H), 9,05-8,90 (m, 2H), 8,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,94-7,82 (m, 2H), 6,91-6,71 (m, 3H), 6,2-6,34 (m, 2H), 5,82 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,25-3,92 (m, 5H), 3,62-3,85 (m, 2H), 3,63-3,39 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 3H).
661		LCMS m/z [M+1]: 599,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83 - 8,86 (m, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,70 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,26 – 3,87 (m, 5H), 3,62 – 3,39 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 3H).

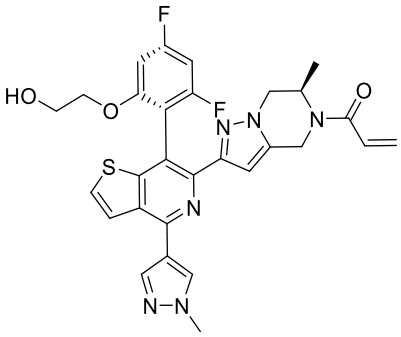
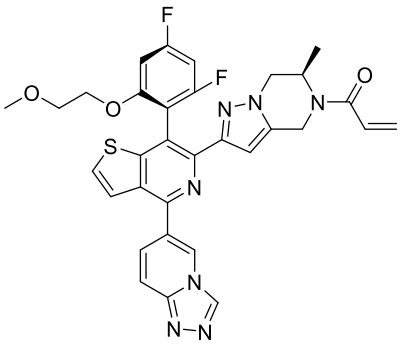
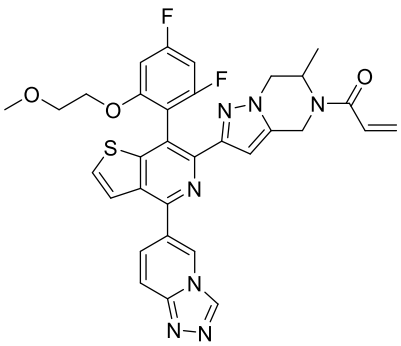
661a		
662		LCMS m/z [M+1]: 617,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 7,78 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,78 – 6,69 (m, 2H), 6,29 (dd, J = 16,6, 1,6 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,40 – 4,98 (m, 2H), 4,71 – 4,24 (m, 2H), 4,19 – 3,99 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 4,0 Hz, 3H).
662a		
663		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95-8,01 (m, 1H), 7,55-7,68 (m, 3H), 6,68-6,79 (m, 2H), 6,56-6,65 (m, 1H), 6,13-6,23 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,65-5,76 (m, 1H), 5,23-5,64 (m, 1H), 3,96-4,21 (m, 5H), 3,8-3,95 (m, 3H), 3,37-3,7 (m, 3H), 1,27-1,44 (m, 3H).

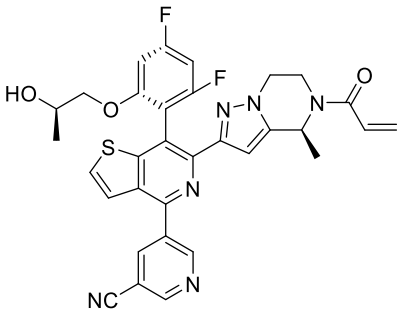
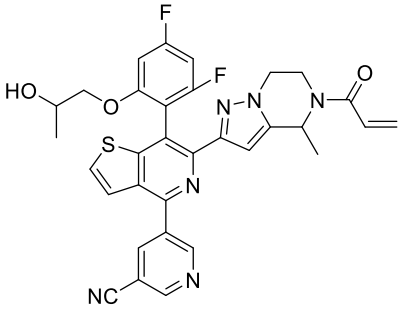
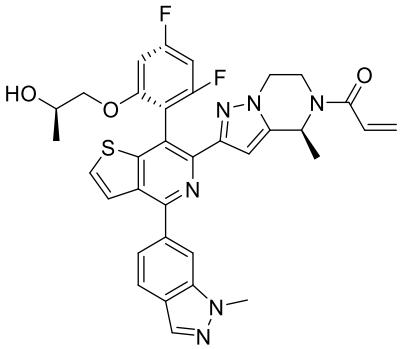
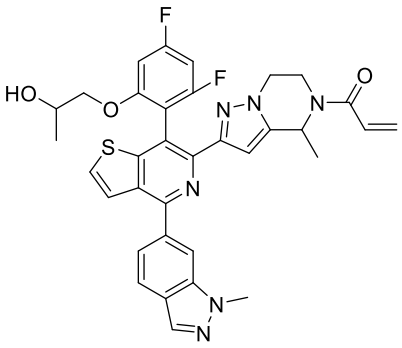
664		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 5,64 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,64 Hz, 1H), 6,70-6,97 (m, 3H), 6,1-6,41 (m, 2H), 5,41-5,92 (m, 2H), 4,34-4,79 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 4H), 3,91-4,17 (m, 3H), 3,47-3,84 (m, 3H), 1,46 (s, 3H).
665		LCMS m/z [M+1]: 599,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,73-8,78 (m, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,58-6,83 (m, 3H), 6,06-6,26 (m, 2H), 5,57-5,78 (m, 2H), 3,76-4,38 (m, 5H), 3,35-3,73 (m, 3H), 1,24-1,46 (m, 3H).
666		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60-7,71 (m, 3H), 6,57-6,83 (m, 3H), 6,03-6,25 (m, 2H), 5,72 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,77-4,16 (m, 7H), 3,34-3,71 (m, 3H), 1,35 (s, 3H).
667		LCMS m/z [M+1]: 593,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,82 – 6,81 (m, 1H), 6,55 – 6,63 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,79 – 5,99 (m, 2H), 5,12 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,86 - 4,99 (m, 1H), 4,08 – 4,33 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,53 - 3,56 (m, 2H), 3,35 - 3,49 (m, 2H), 3,21 (d, J = 3,9

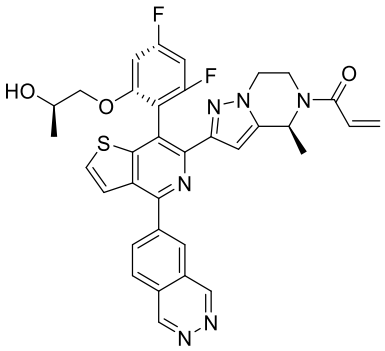
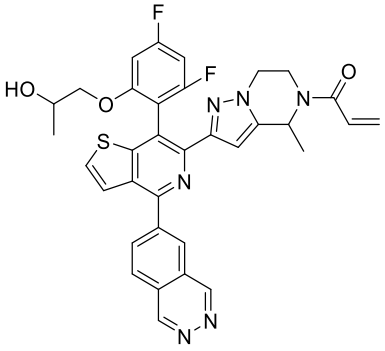
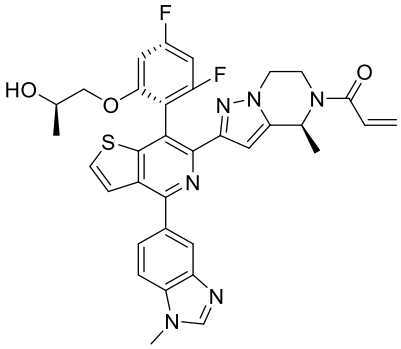
		Hz, 3H), 3,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,31 – 2,68 (m, 3H), 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
667a		
668		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84-7,97 (m, 3H), 6,98-7,05 (m, 1H), 6,73-6,90 (m, 2H), 6,28 (dd, J = 16,6, 1,4 Hz, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 10,7, 1,2 Hz, 1H), 5,05-5,26 (m, 1H), 4,25-4,42 (m, 6H), 4,03-4,20 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
668a		
669		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,38 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,70-6,93 (m, 3H), 6,19-6,30 (m, 2H), 5,82 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,05-5,35 (m, 2H), 4,20-4,32 (m, 4H), 4,04-4,18 (m,

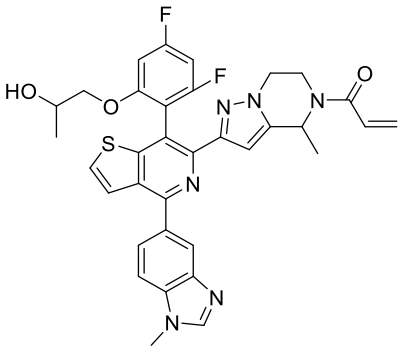
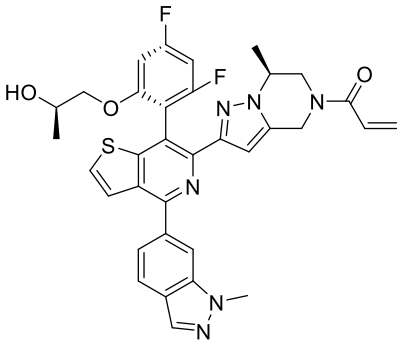
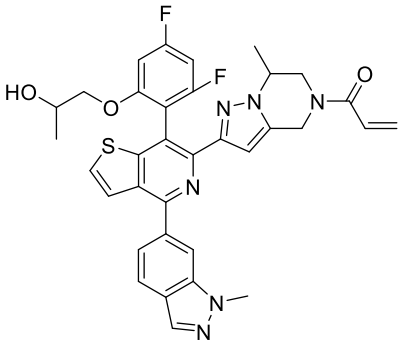
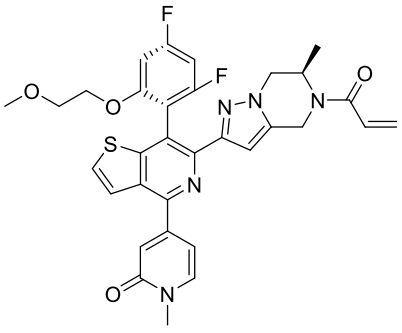
		3H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
669a		
670		LCMS m/z [M+1]: 613,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,07 (d, J =1,6 HZ, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,66-6,92 (m, 3H), 6,27 (dd, J = 1,3 Hz, 16,7 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,3, 10,7 Hz, 1H), 4,95-5,41 (m, 2H), 3,95-4,65 (m, 5H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
670a		
671		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 – 8,15 (m, 2H), 7,83 – 7,96 (m, 2H), 6,96 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,78 – 6,92 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,45 – 5,74 (m, 1H), 4,34 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,11 – 4,27 (m, 5H), 3,75-

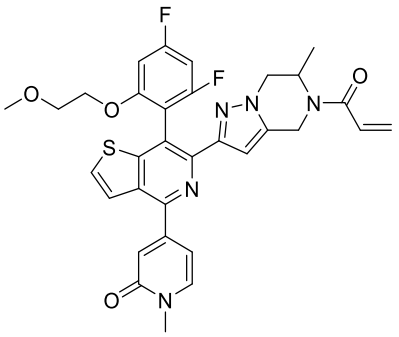
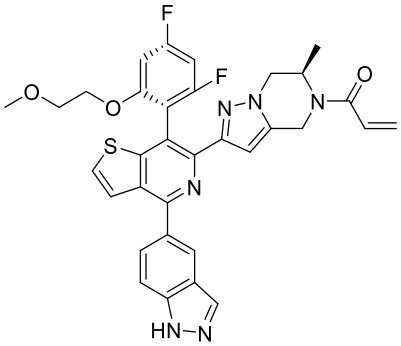
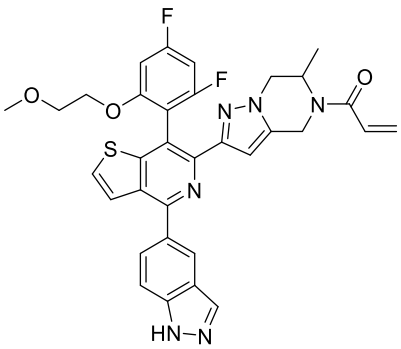
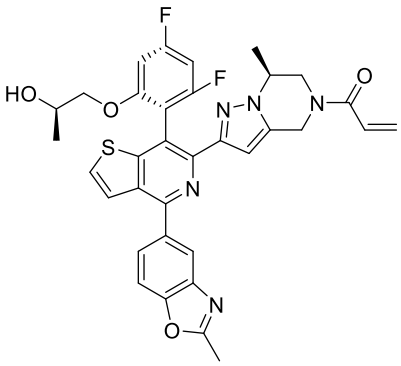
		3,89 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 0,95 (d, J = 4,9 Hz, 3H).
671a		
672		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,1 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,74-6,91 (m, 3H), 6,25-6,34 (m, 2H), 5,82 (d, J=12,2 Hz, 1H), 5,40-5,76 (m, 1H), 3,91-4,50 (m, 5H), 3,51-3,85 (m, 3H), 1,39-1,55 (m, 3H).
672a		
673		LCMS m/z [M+1]: 577,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,31-6,22 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,41-4,96 (m, 2H), 4,75-4,14 (m, 2H), 4,09 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 4,00 – 3,89 (m,

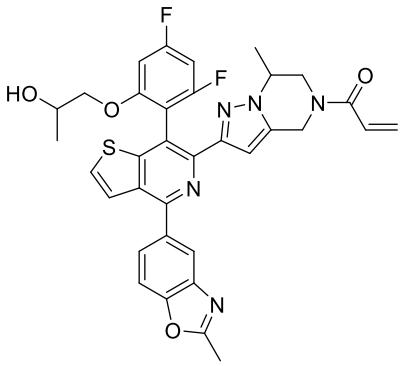
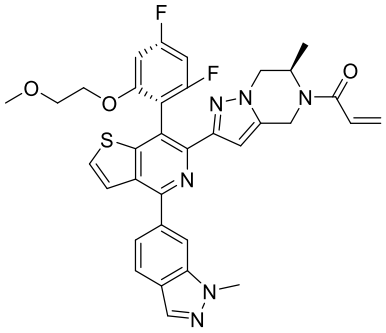
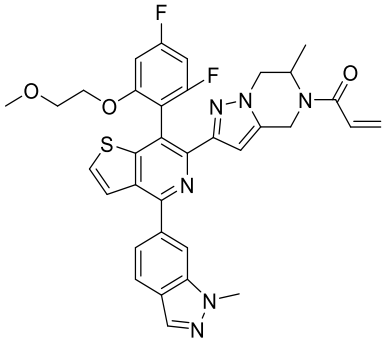
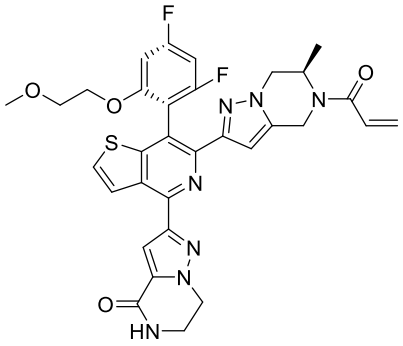
		2H), 3,62-3,47 (m, 2H), 1,18 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
674		LCMS m/z [M+1]: 577,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 10,9, 1,8 Hz, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,84 – 5,76 (m, 1H), 5,41–4,96 (m, 2H), 4,55 – 4,13(m, 2H), 4,12 (dd, J = 17,2, 8,3 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 1,16 (d, J = 5,4 Hz, 3H).
675		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,50-8,55 (m, 1H), 8,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,6 Hz, 8,8 Hz, 2H), 6,69-6,92 (m, 3H), 6,22-6,32 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 1,3 Hz, 10,6 Hz, 1H), 5,04-5,25 (m, 2H), 4,17-4,48 (m, 1H), 3,96-4,14 (m, 3H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
675a		

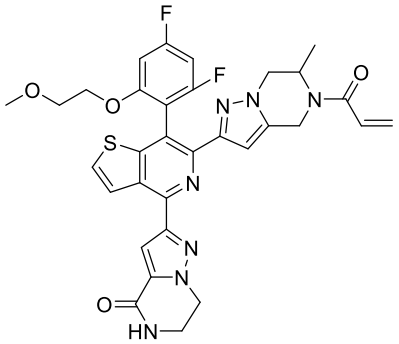
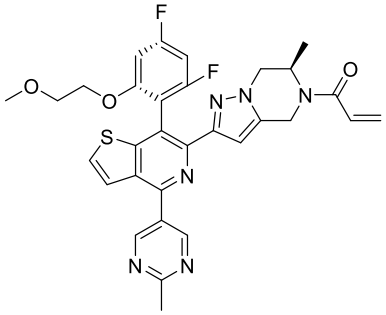
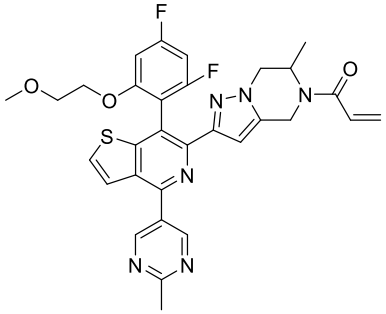
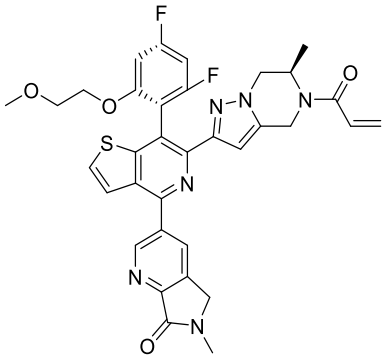
676		LCMS m/z [M+1]: 613,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,42 (d, J=1,9 Hz, 1H), 9,12 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,73-6,96 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (d, J=11,8 Hz, 1H), 5,38-5,74 (m, 1H), 3,97-4,55 (m, 2H), 3,63-3,89 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 0,90 (d, J=6,3 Hz, 3H).
676a		
677		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,67-7,84 (m, 3H), 6,62-6,97 (m, 3H), 6,15-6,39 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,44-5,73 (m, 1H), 3,97-4,39 (m, 5H), 3,61-3,83 (m, 4H), 1,35-1,60 (m, 3H), 0,81-0,95 (m, 3H).
677a		

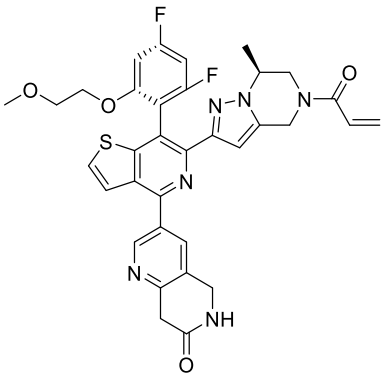
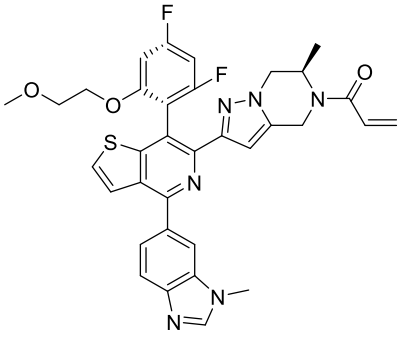
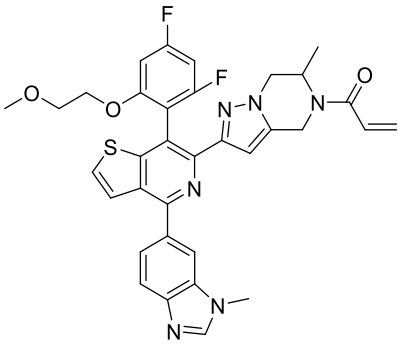
678		LCMS m/z [M+1]: 639,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,03 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 16,1, 5,6 Hz, 2H), 6,69-6,92 (m, 3H), 6,20-6,37 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,45-5,77 (m, 1H), 3,96-4,25 (m, 3H), 3,62-3,89 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
678a		
679		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,7 – 7,0 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,37 – 5,75 (m, 1H), 4,33 – 4,52 (m, 1H), 3,98 – 4,27 (m, 6H), 3,66 – 3,90 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

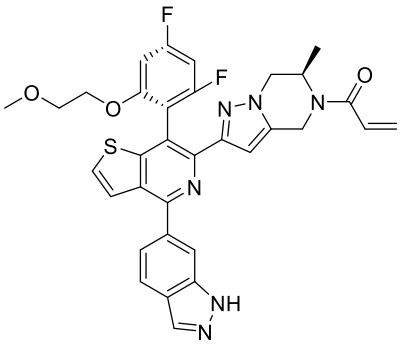
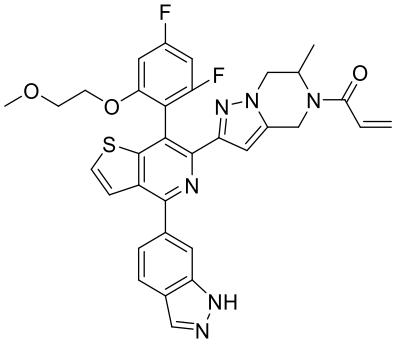
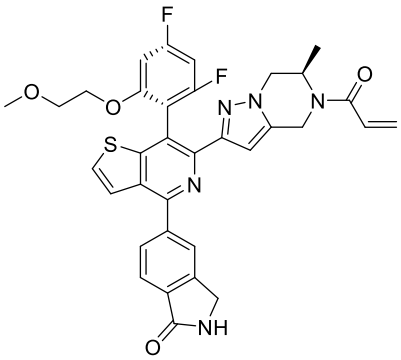
679a		
680		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 – 7,02 (m, 3H), 6,20 – 6,36 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,33 – 4,46 (m, 1H), 4,07 – 4,24 (m, 4H), 3,70 – 3,95 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
680a		
681		LCMS m/z [M+1]: 618,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,91 (m, 2H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 1,9, 6,9 Hz, 1H), 6,76-6,91 (m, 2H), 6,72 (td, J = 2,3, 9,2 Hz, 1H), 6,24-6,30 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 1,9, 10,6 Hz, 1H), 5,02-5,34 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 3,97-4,15 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

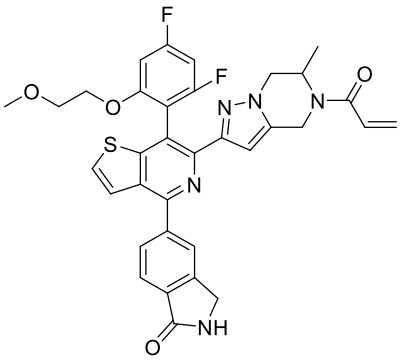
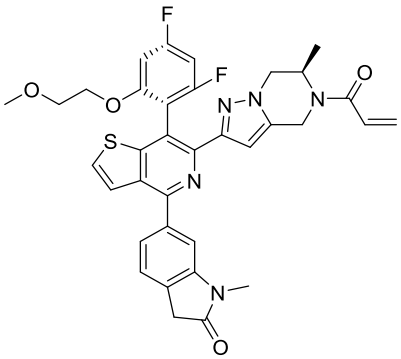
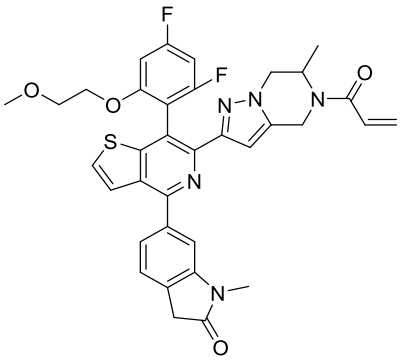
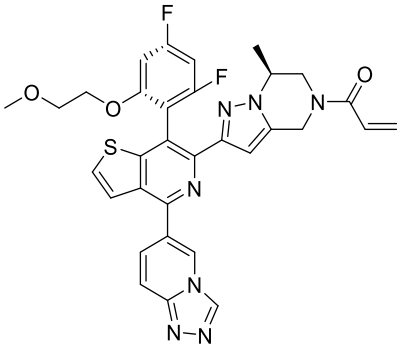
681a		
682		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,7, 8,7 Hz, 1H), 7,86 – 7,91 (m, 2H), 7,00 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 2,3, 9,2 Hz, 2H), 6,28 (dd, J = 1,8, 16,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,10-5,21 (m, 1H), 4,24 – 4,37 (m, 2H), 4,04 – 4,18 (m, 2H), 3,47 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
682a		
683		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 6,65 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J=10,9 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,82 (d, J=11,2 Hz, 1H), 4,20-4,35 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 1H), 3,65-

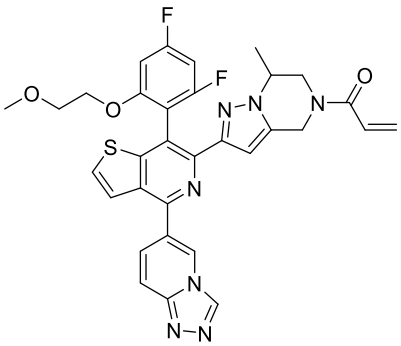
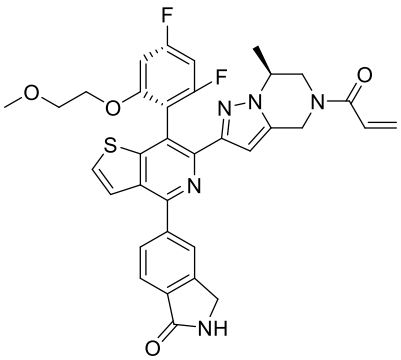
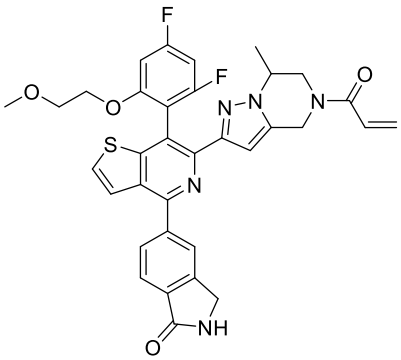
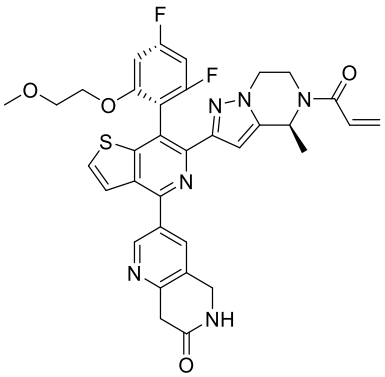
		3,96 (m, 4H), 1,21-1,38 (m, 3H), 0,89 (d, J=6,2 Hz, 3H).
683a		
684		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71-7,81 (m, 3H), 6,65-6,93 (m, 3H), 6,18-6,31 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,06-5,19 (m, 1H), 3,98-4,28 (m, 7H), 3,44 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
684a		
685		LCMS m/z [M+1]: 646,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,88 - 6,95 (m, 1H), 6,79 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 2H), 6,28 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,00 – 5,36 (m, 2H),4,86 - 4,98 (m,1H), 4,69 - 4,82(m, 1H), 4,57 - 4,63 (m, 2H), 4,24 - 4,34 (m, 1H), 4,21 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,97

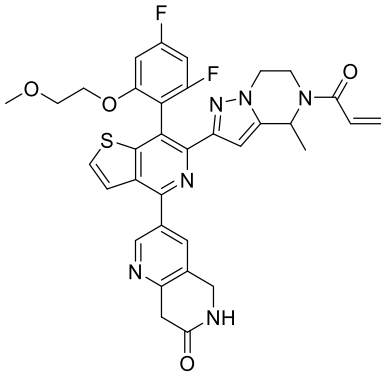
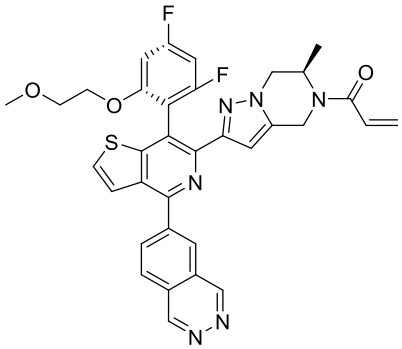
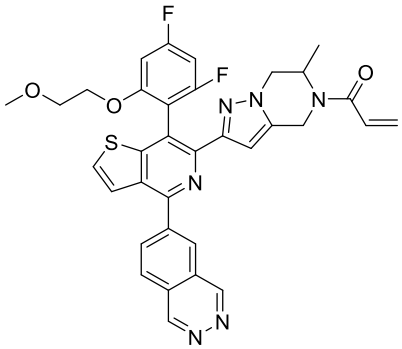
		- 4,12 (m, 2H), 3,84 – 3,89 (m, 2H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
685a		
686		LCMS m/z [M+1]: 603,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,66 – 6,90 (m, 3H), 6,21 - 6,31 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 5,03 - 5,32 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,15 - 4,29 (m, 1H), 3,96 – 4,15 (m, 3H), 3,41 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
686a		
687		LCMS m/z [M+1]: 657,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72-6,93 (m, 3H), 6,27 (dd, J = 1,6, 16,6 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,07-5,20 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,18-4,30 (m, 1H), 3,95-4,15 (m,

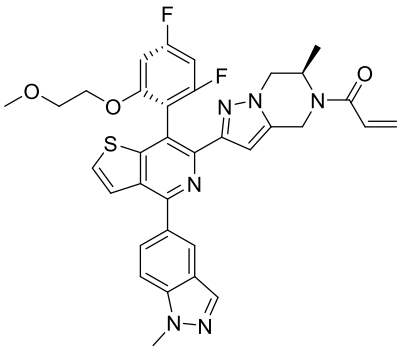
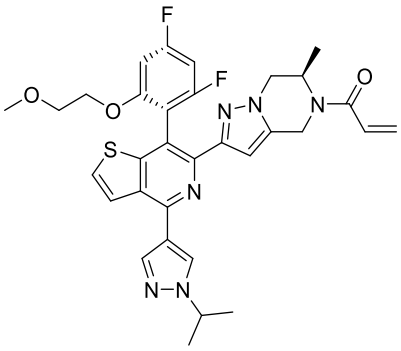
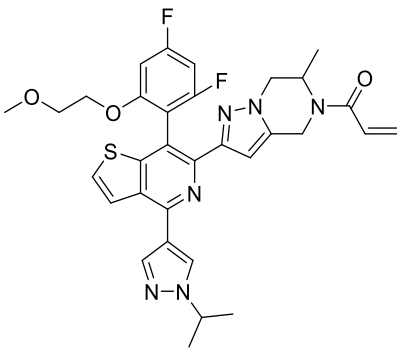
		3H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
688		LCMS m/z [M+1]: 657,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68-6,93 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 6,21-6,33 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,52 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,26-4,38 (m, 1H), 3,98-4,20 (m, 3H), 3,81-3,91 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
689		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14-8,19 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,59-6,85 (m, 3H), 6,17 (dd, J = 1,6 Hz, 16,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,71 (dd, J=1,5 Hz, 10,6 Hz, 1H), 4,94-5,13 (m, 1H), 4,11-4,34 (m, 5H), 3,89-4,10 (m, 3H), 3,34 (t, J=4,7 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,4 Hz, 3H).
689a		

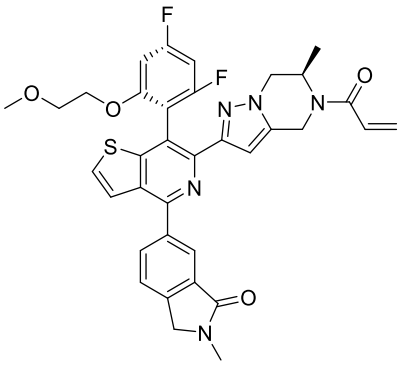
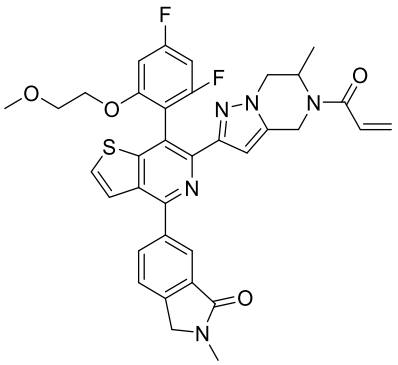
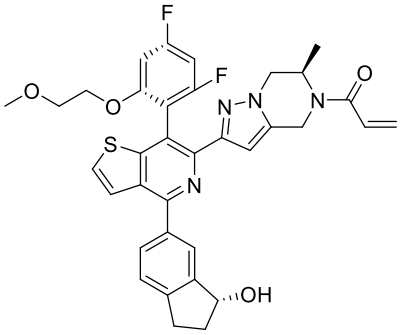
690		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 – 7,77 (m, 2H), 7,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,67-6,87 (m, 3H), 6,27 (dd, J = 2,6, 15,5 Hz, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,98 – 4,21 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H).
690a		
691		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, J =7,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,74-6,94 (m, 3H), 6,27 (dd, J=1,7, 16,7 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,81 (dd, J=1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,14 (d, J=17,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,20-4,26 (m, 2H), 4,01-4,19 (m, 3H), 3,44 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,15-1,23 (m, 3H).

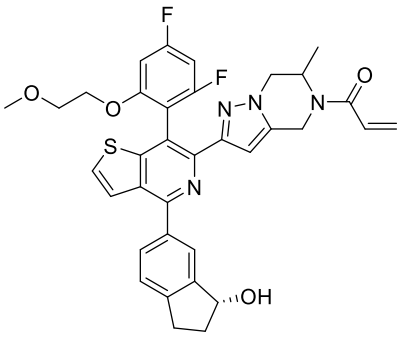
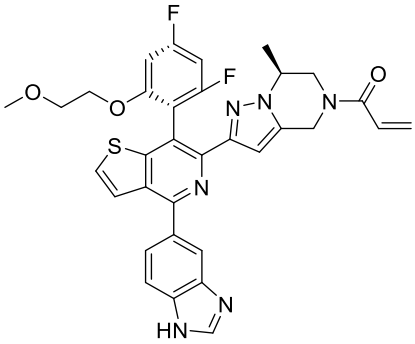
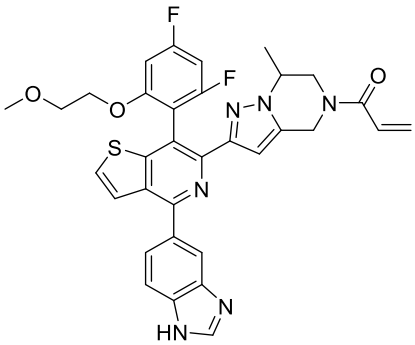
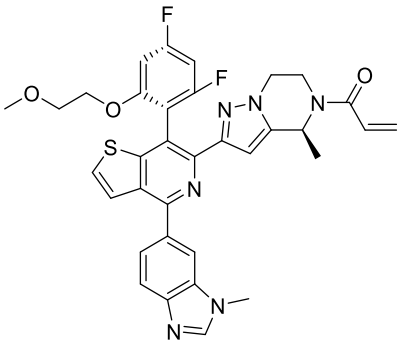
691a		
692		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, J = 4,0Hz, 1H), 6,85 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 6,64-6,73 (m, 1H), 6,27 (dd, J = 4,0, 4,0Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 4,0, 1,4 Hz, 1H), 5,04-5,22 (m, 1H), 4,17-4,30 (m, 1H),3,68 (s, 2H), 3,44 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,19 (d, J = 4,0 Hz, 3H).
692a		
693		LCMS m/z [M+1]: 628,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,48-8,50 (m, 1H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 6,80-6,92 (m, 2H), 6,72 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,31 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,04-4,14 (m, 3H), 3,84-3,88 (m, 1H),

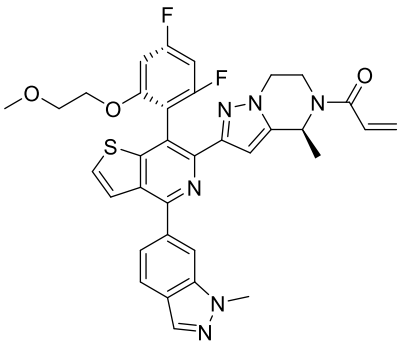
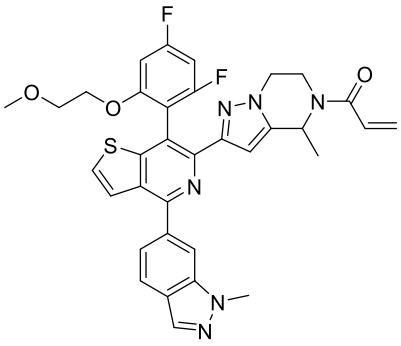
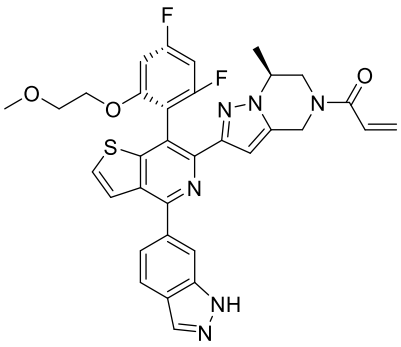
		3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
693a		
694		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J =8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,62-6,84 (m, 3H), 6,17-6,62 (m, 2H), 5,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,93-4,03 (m, 3H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,33 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,30 (d, J = 5,0 Hz, 3H).
694a		
695		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,76 – 6,93 (m, 3H), 6,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,43 – 5,74 (m, 1H), 4,89 - 4,93 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,26 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz,

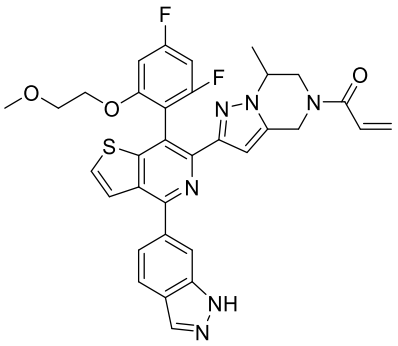
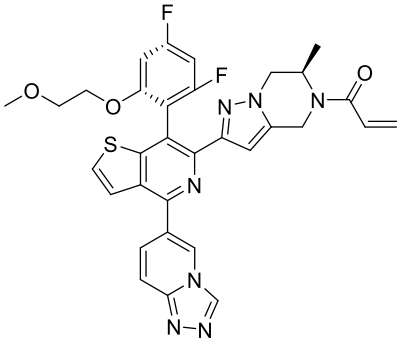
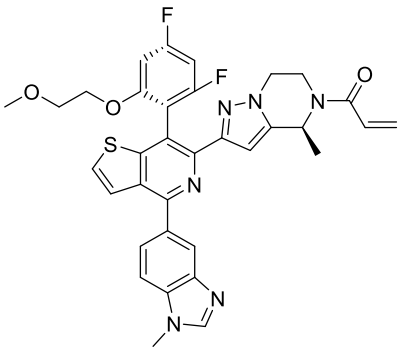
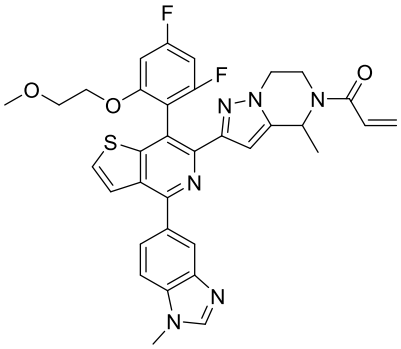
		1H), 4,00 – 4,13 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,41 – 1,51 (m, 3H).
695a		
696		LCMS m/z [M+1]: 639,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,04 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,64-6,95 (m, 3H), 6,25-6,29 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 1,6, 10,7 Hz, 1H), 5,10-5,15 (m, 2H), 4,00-4,43 (m, 5H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
696a		

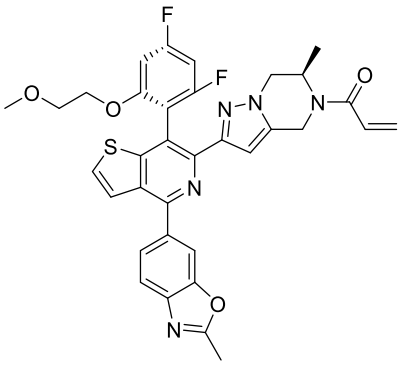
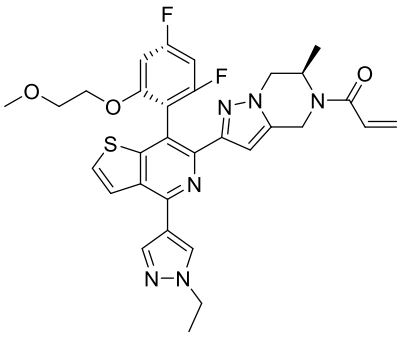
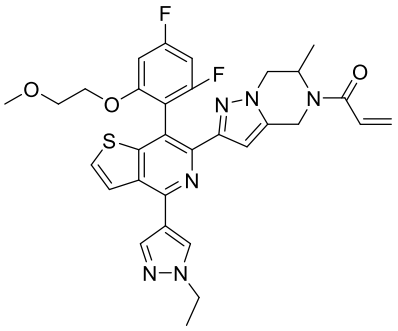
697		LCMS m/z [M+1]: 640,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 3H), 6,85 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,74 – 6,64 (m, 1H), 6,34 – 6,21 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 73,6 Hz, 2H), 4,51 – 4,19 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,13 – 3,97 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,23 – 1,08 (m, 3H).
698		LCMS m/z [M+1]: 618,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,72 – 6,63 (m, 1H), 6,32 – 6,22 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,85 – 5,76 (m, 1H), 5,19 (d, J = 53,3 Hz, 2H), 4,71 – 4,60 (m, 1H), 4,31 (d, J = 68,6 Hz, 2H), 4,16 – 3,94 (m, 3H), 3,41 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,61 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,23 – 1,13 (m, 3H).
698a		

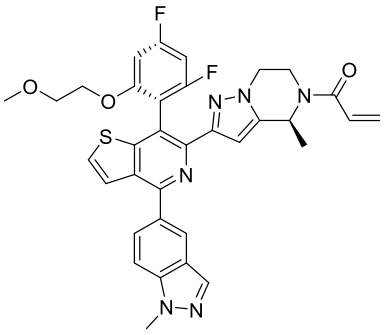
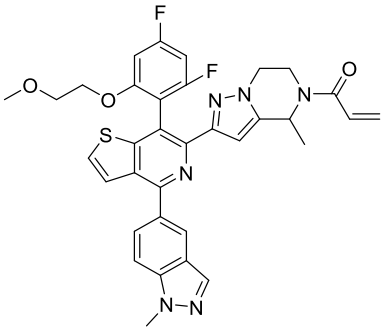
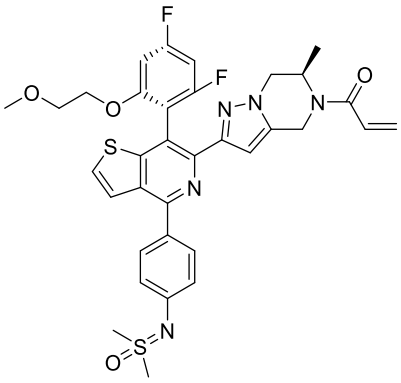
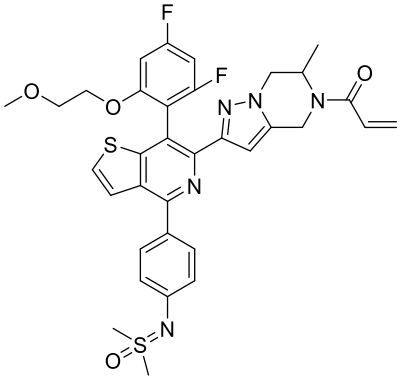
699		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74–7,80 (m, 2H), 7,68 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 6,64-6,73 (m, 1H), 6,22-6,33 (m, 2H), 5,76-5,85 (m, 1H), 5,13 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,03–4,12 (m, 2H), 3,96–4,03 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,25-1,34 (m, 1H), 1,18 (d, J = 4,0 Hz, 3H).
699a		
700		LCMS m/z [M+1]: 643,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78-6.,87 (m, 2H), 6,64-6,71 (m, 1H), 6,23-6,30 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 1,6 Hz, 10,7 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,04-5,20 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,14-4,29 (m, 1H), 3,95-4,13 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,84-2,97 (m, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,13-1,22 (m, 3H).

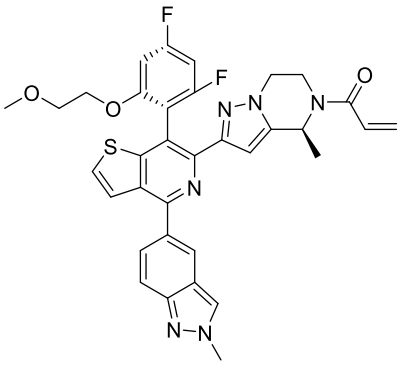
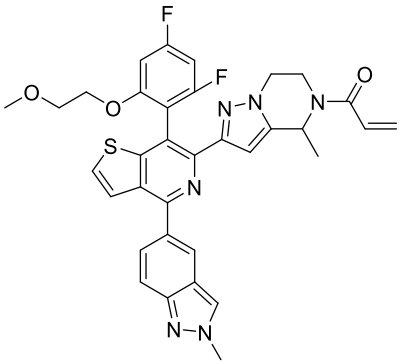
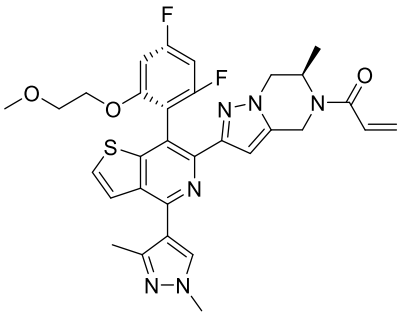
700a		
701		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,40 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68 – 6,94 (m, 3H), 6,22 – 6,39 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 6,3, 10,7 Hz, 1H), 4,03-4,14 (m, 3H), 3,82-3,88 (s, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
701a		
702		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72 – 6,94 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,48-5,71 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24-4,27 (m, 4H), 3,99-4,13 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,44 (t, J = 4,6

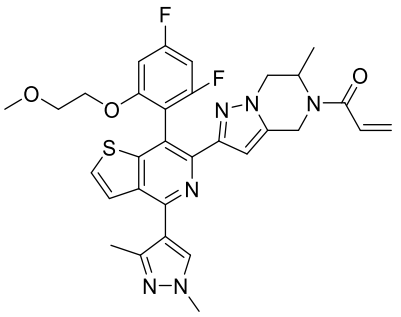
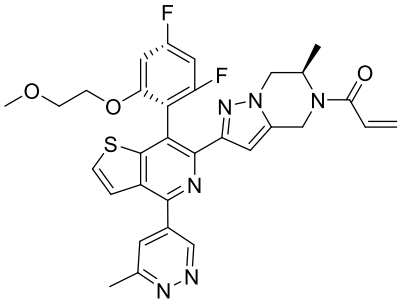
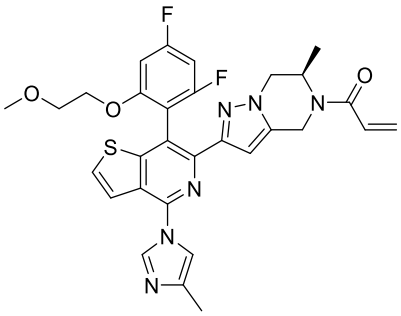
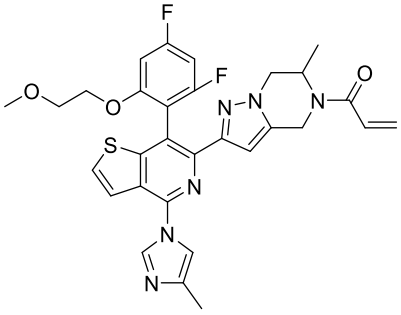
		Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H).
703		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 3H), 6,69-6,87 (m, 3H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,81 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,95-4,15 (m, 3H), 3,43 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,8 Hz, 3H).
703a		
704		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,63-7,81 (m, 3H), 6,76-6,92 (m, 2H), 6,67 (td, J=2,3, 9,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,28 (d, J=16,4 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,89-5,00 (m, 1H), 4,20-4,33 (m, 1H), 3,96-4,19 (m, 3H), 3,83 (dd, J=6,3, 14,0 Hz, 1H), 3,44 (t, J=4,7 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,26-1,41 (m, 3H).

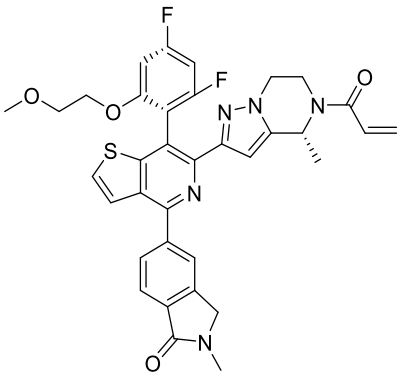
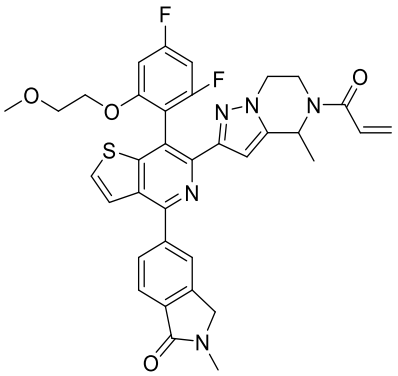
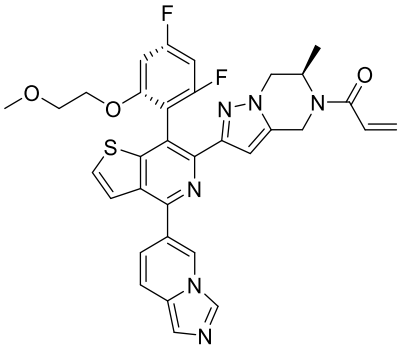
704a		
705		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,45-9,49 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,85-7,93 (m, 2H), 6,69-6,93 (m, 3H), 6,21-6,32 (m, 2H), 5,78-5,84 (m, 1H), 5,06-5,40 (m, 3H), 4,19-4,33 (m, 1H), 3,97-4,16 (m, 3H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,00-3,09 (m, 3H), 1,15-1,24 (m, 3H).
706		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72 – 6,92 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,78 (m, 1H), 4,19-4,56 (m, 4H), 3,96-4,15 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,32-1,58 (m, 3H).
706a		

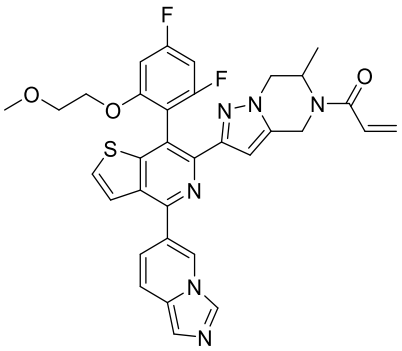
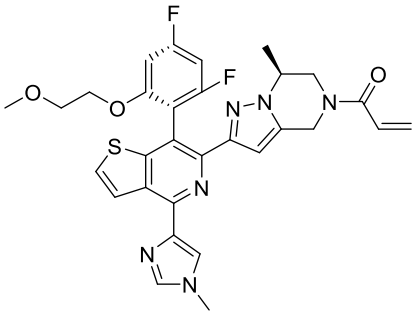
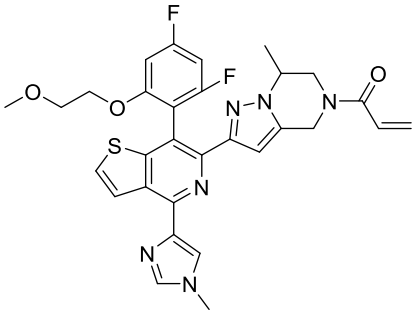
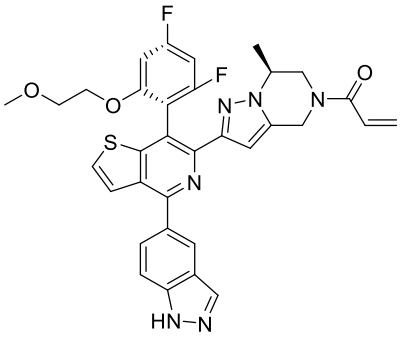
707		LCMS m/z [M+1]: 641,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 15,9, 2,9 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,35 – 6,26 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 4,05 – 3,96 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,19 (d, J = 5,3 Hz, 3H).
708		LCMS m/z [M+1]: 605,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,72 – 6,63 (m, 1H), 6,31 – 6,23 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,85 – 5,77 (m, 1H), 5,20 (d, J = 70,1 Hz, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,13 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,57 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 5,7 Hz, 3H).
708a		

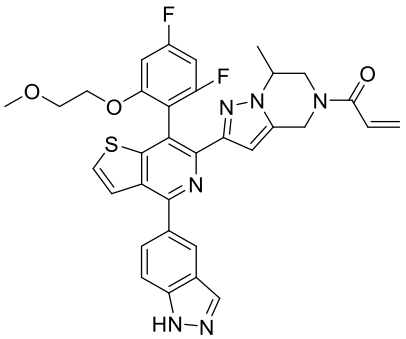
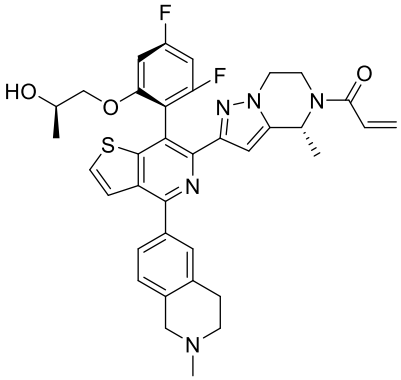
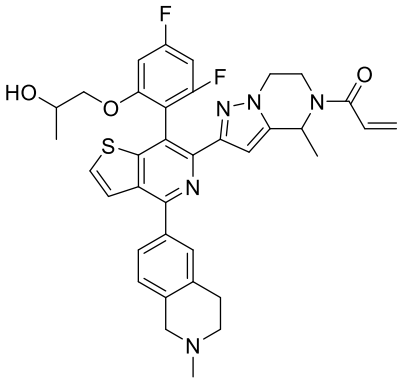
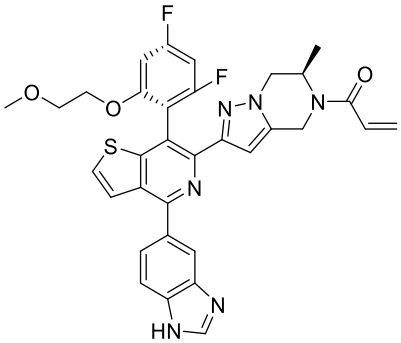
709		LCMS m/z [M+1]: 640,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 – 7,80 (m, 3H), 6,70 – 6,89 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,78(m, 1H), 3,94 – 4,31 (m, 7H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,32-1,58 (m, 3H).
709a		
710		LCMS m/z [M+1]: 678,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,83 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,73-6,64 (m, 1H), 6,30-6,21 (m, 2H), 5,85-5,74 (m, 1H), 5,18 (d, J = 56,5 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 77,8 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,11-4,02 (m, 2H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,29 (s, J = 2,4 Hz, 6H), 3,03 (s, J = 2,2 Hz, 3H), 1,23-1,08 (m, 3H).
710a		

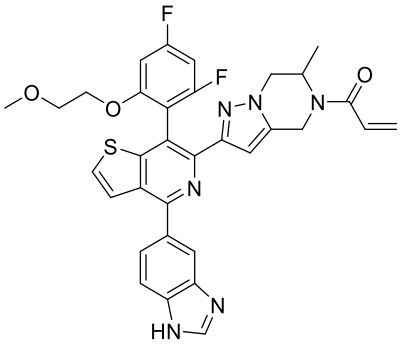
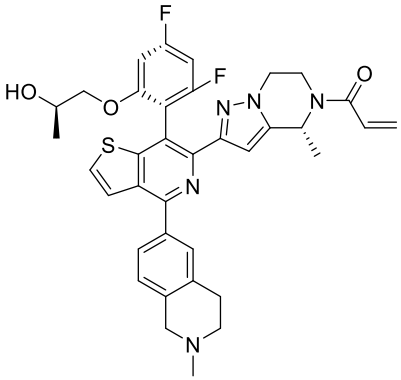
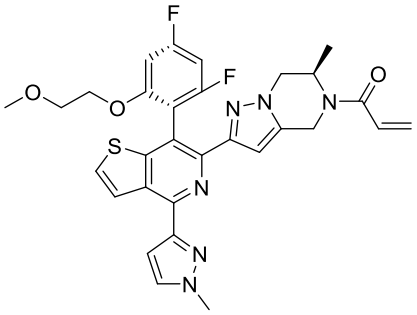
711		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 – 7,91 (m, 3H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,48-5,71 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24-4,27 (m, 4H), 3,99-4,13 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H).
711a		
712		LCMS m/z [M+1]: 605,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 6,69 – 6,61 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,31 – 6,20 (m, 1H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 5,21 (d, J = 53,0 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 91,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,07 – 4,01 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 4H), 3,40 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,22 – 1,10 (m, 3H).

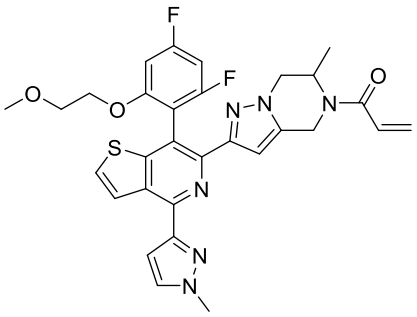
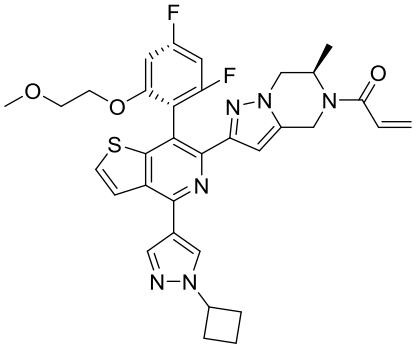
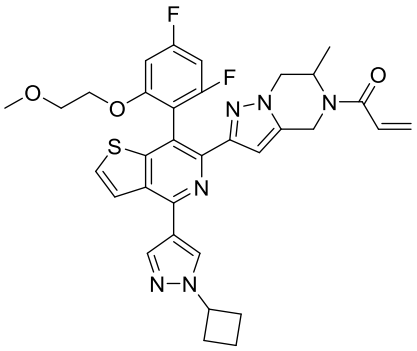
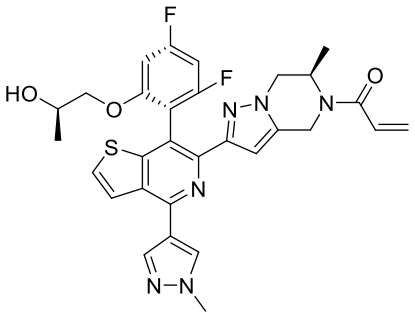
712a		
713		LCMS m/z [M+1]: 602,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 2H), 6,76 – 6,68 (m, 1H), 6,31 – 6,22 (m, 2H), 5,84 – 5,76 (m, 1H), 5,24 (d, J = 90,5 Hz, 2H), 4,51 (d, J = 127,9 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 4,03 – 3,96 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,19 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
714		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72(s, 1H), 6,68-6,93 (m, 3H), 6,22-6,33 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,05-5,18 (m, 1H), 3,91-4,35 (m, 4H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,12-1,22 (m, 3H).
714a		

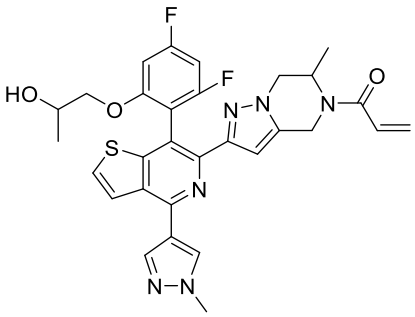
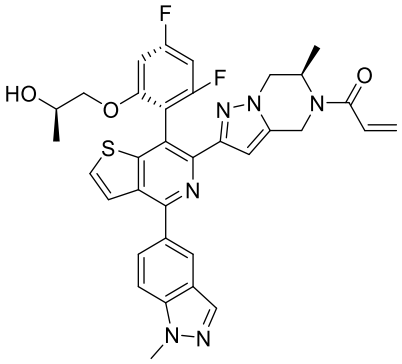
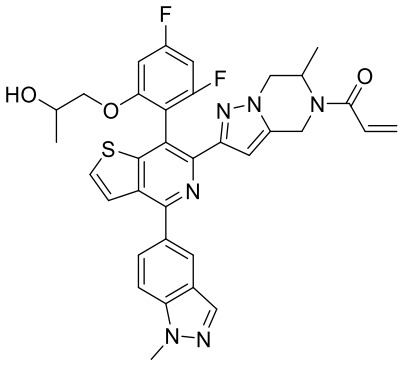
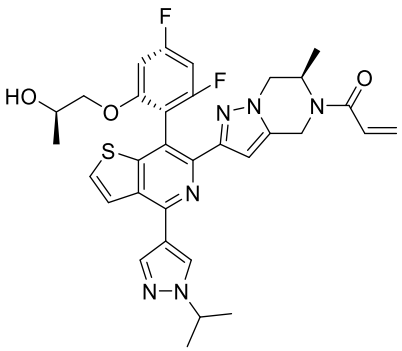
715		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,76-6,84 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,48-5,72 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 3,3, 12,8 Hz, 1H), 4,07-4,15 (m, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H).
715a		
716		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,54 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93-8,03 (m, 2H), 7,83 – 7,90 (m, 2H), 6,66 – 6,94 (m, 3H), 6,19 – 6,34 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,03 – 5,29 (m, 1H), 4,17 – 4,45 (m, 4H), 4,17 – 3,94 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

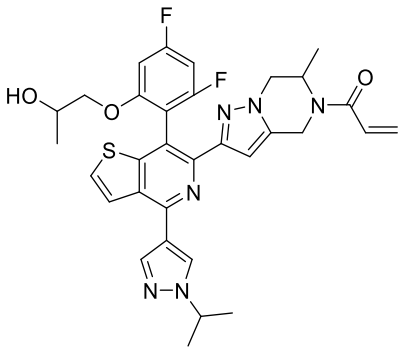
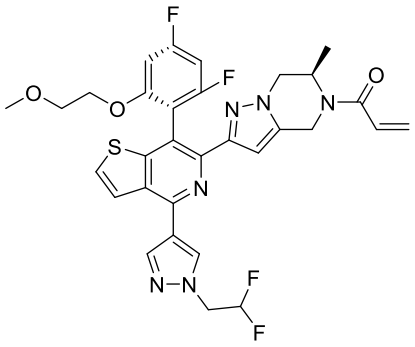
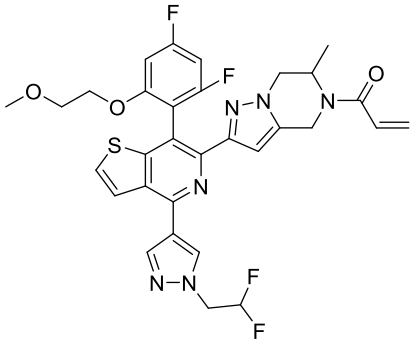
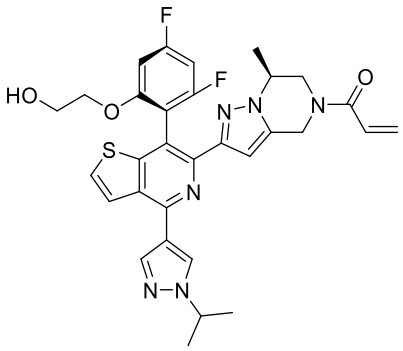
716a		
717		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,77-6,96 (m, 3H), 6,25-6,38 (m, 1H), 5,80-6,05 (m, 2H), 4,95-5,00 (m, 1H), 4,45-4,80 (m, 2H), 3,90-4,25 (m, 7H), 3,36 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
717a		
718		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H), 6,99 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,30 (d, 15,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,45-4,49 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 3H), 3,90-3,94 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

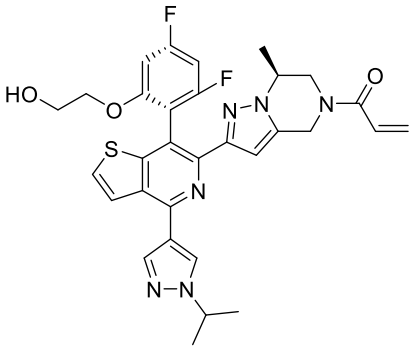
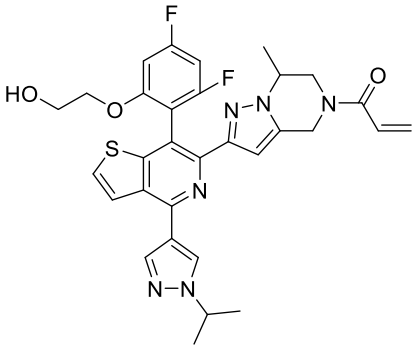
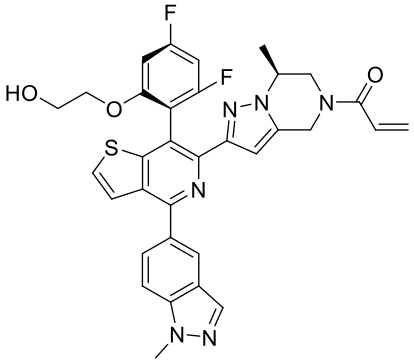
718a		
719		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 – 7,95 (m, 3H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 – 6,91 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,42 – 5,75 (m, 1H), 4,36 – 4,74 (m, 2H), 4,01 – 4,29 (m, 2H), 3,69 – 3,90 (m, 4H), 3,33 – 3,43 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,36 – 1,56 (m, 3H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
719a		
720		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,74 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,11-5,16 (m, 1H),

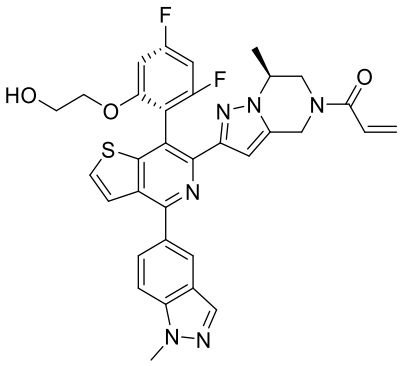
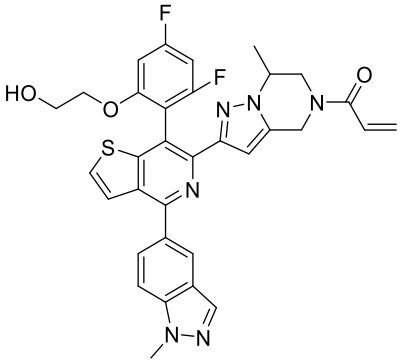
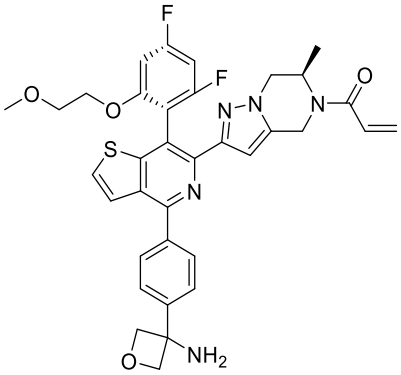
		4,20-4,33 (m, 1H), 4,01-4,16 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
720a		
721		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 – 7,96 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 – 6,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 10,2, 8,1 Hz, 1H), 6,24 – 6,34 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,43 – 5,74 (m, 1H), 4,40 – 4,75 (m, 2H), 3,96 – 4,26 (m, 2H), 3,67 – 3,92 (m, 4H), 3,35 – 3,59 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,38 – 1,53 (m, 3H), 0,90 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
722		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,20 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,24-6,28 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,05-5,21 (m, 1H), 4,19-4,63 (m, 2H), 4,01-4,10 (m, 5H), 3,94-3,98 (m, 1H), 3,39 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,19 (d, J = 5,4 Hz, 3H) .

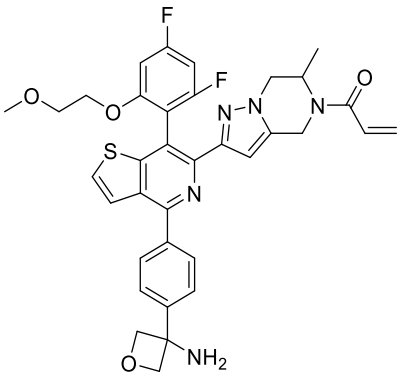
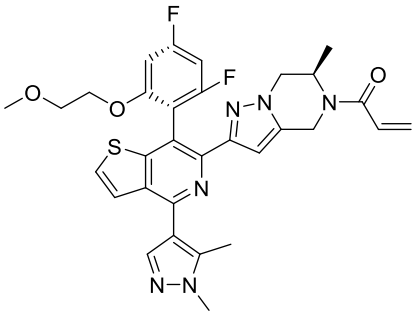
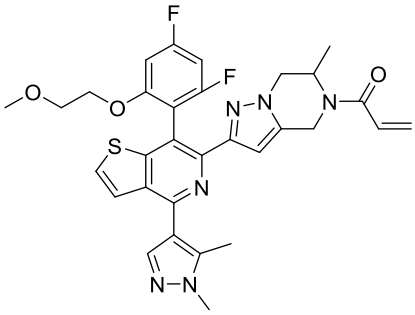
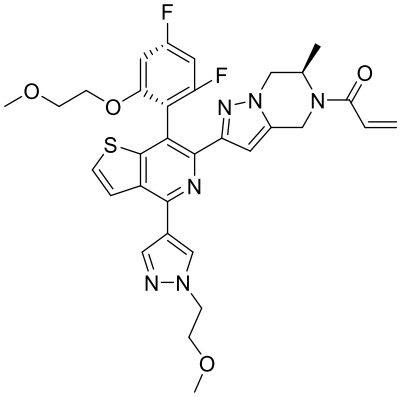
722a		
723		LCMS m/z [M+1]: 631,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,73 – 6,64 (m, 1H), 6,34 – 6,21 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,86 – 5,72 (m, 1H), 5,19 (d, J = 65,8 Hz, 2H), 5,02 – 4,91 (m, 1H), 4,48 – 4,09 (m, 3H), 4,08 – 4,02 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,75 – 2,61 (m, 2H), 2,60 – 2,49 (m, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 2H), 1,20 (s, 3H).
723a		
724		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,14-5,45 (m, 2H), 4,25-4,38 (m, 2H), 4,10 (s, 3H),

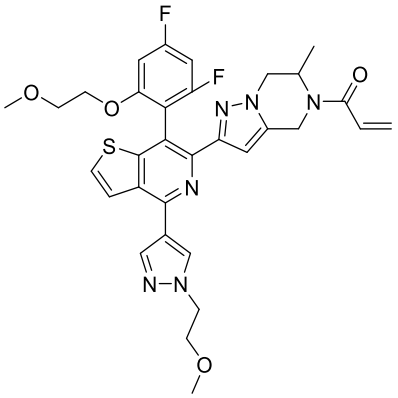
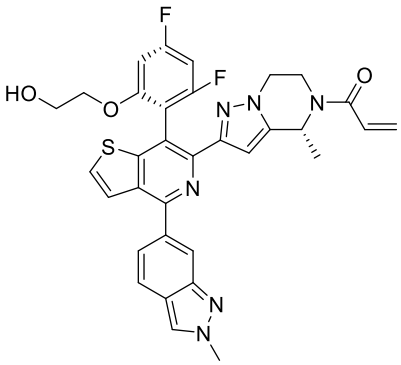
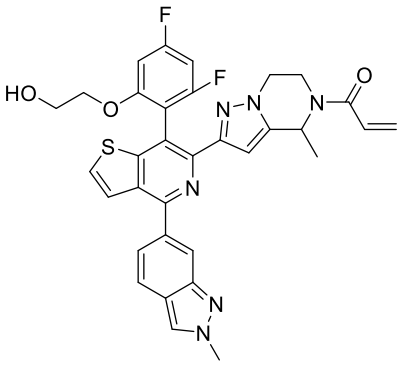
		3,72-3,87 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 3H) .
724a		
725		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89-7,99 (m, 3H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,82 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,14-5,18 (m, 1H), 4,46-4,19 (m, 6H), 3,96-3,67 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
725a		
726		LCMS m/z [M+1]: 619,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 5,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,61-6,90 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,09-5,25 (m, 2H), 4,69-4,79 (m, 1H), 4,23-4,43 (m, 3H), 3,64-3,91 (m, 3H), 1,63 (d, J =

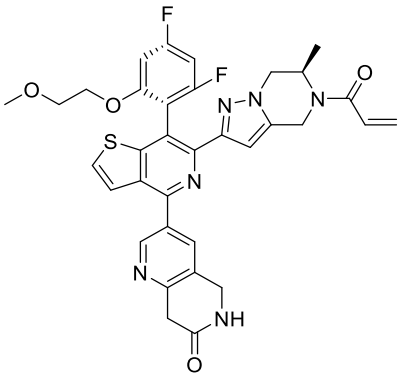
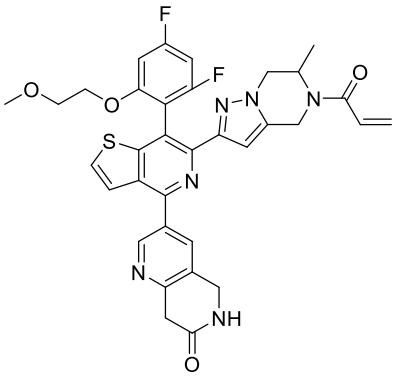
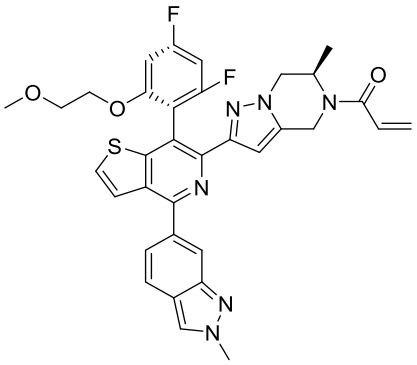
		6,8 Hz, 6H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
726a		
727		LCMS m/z [M+1]: 640,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,73 – 6,64 (m, 1H), 6,46 – 6,23 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,42 – 4,95 (m, 2H), 4,71 (td, J = 14,2, 3,8 Hz, 2H), 4,54 – 4,19 (m, 2H), 4,17 – 3,91 (m, 3H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).
727a		
728		LCMS m/z [M+1]: 605,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,76–6,91 (m, 2H), 6,64-6,74 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 6,22-6,37 (m, 2H), 5,82 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,47–4,69 (m, 4H), 4,32 (s,

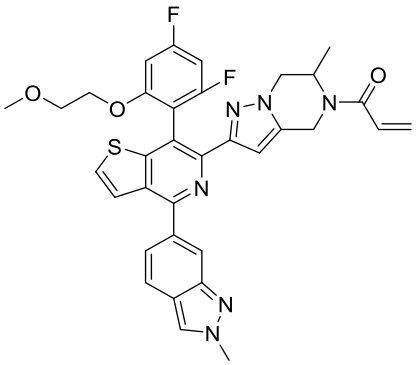
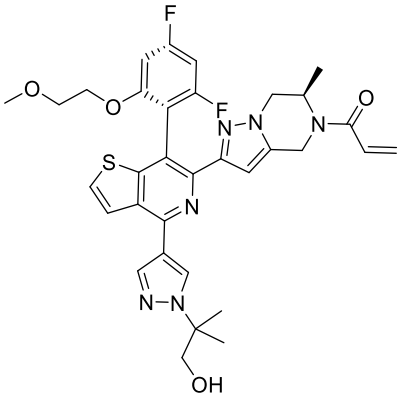
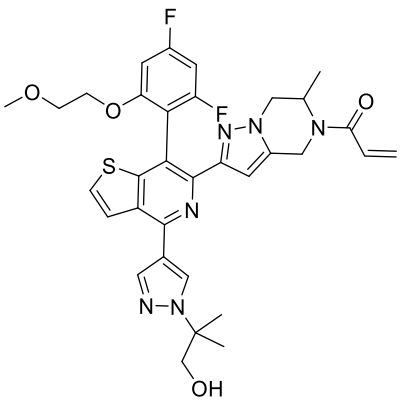
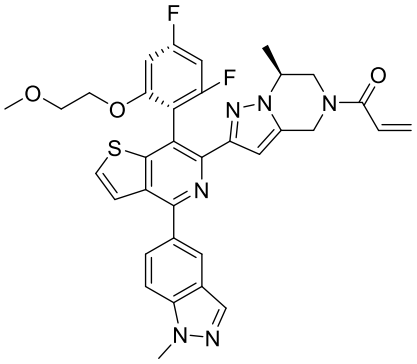
		1H), 4,02-4,15 (m, 1H), 3,80–4,00 (m, 3H), 3,42-3,56 (m, 2H), 1,61 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,28-1,40 (m, 3H).
729		LCMS m/z [M+1]: 605,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,76-6,92 (m, 2H), 6,64 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 6,22–6,38 (m, 2H), 5,82 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,59 (s, , 4H), 4,33 (s, 1H), 4,02-4,15 (m, 1H), 4,00 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,83-3,96 (m, 1H), 3,46-3,62 (m, 2H), 1,61 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,28-1,40 (m, 3H).
729a		
730		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,80 (m, 3H), 6,78-6,91 (m, 2H), 6,65-6,76 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,29 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,02-4,13 (m, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 3,81–3,93 (m, 2H), 3,53 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 4,0 Hz, 3H).

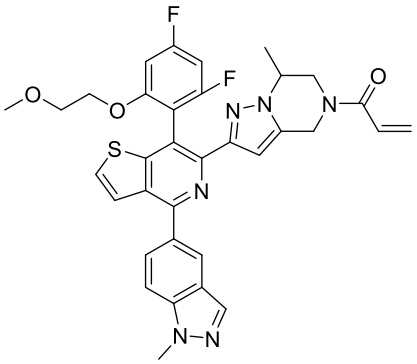
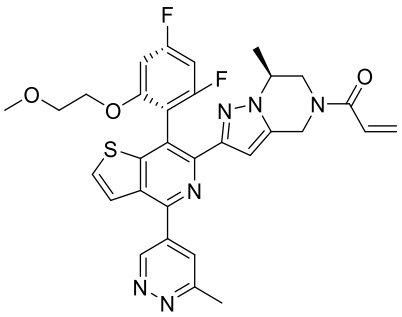
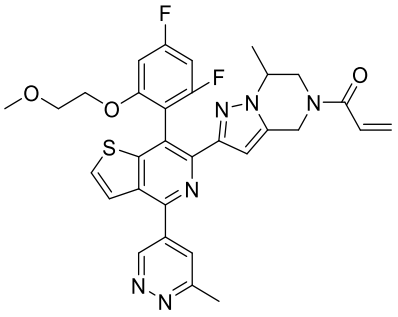
731		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 10,1, 7,2 Hz, 3H), 6,86 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 6,65 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,29 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,56 (s, 4H), 4,31 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,66 – 3,50 (m, 2H), 1,26-1,39 (m, 3H).
731a		
732		LCMS m/z [M+1]: 657,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 16,6, 1,8 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 5,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,86 – 4,41 (m, 1H), 4,40 – 4,17 (m, 2H), 4,16 – 3,96 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,19 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

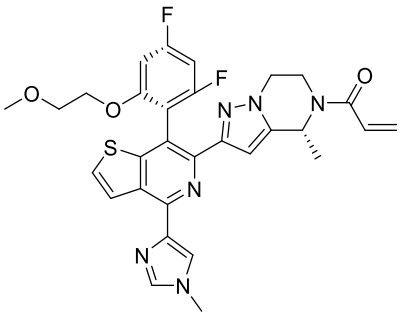
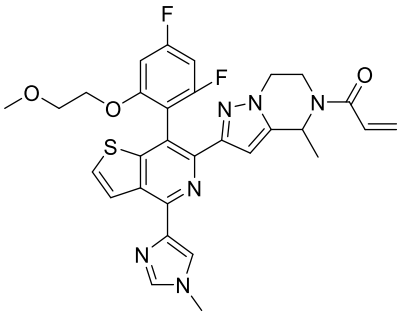
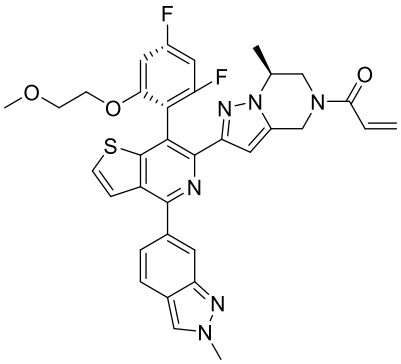
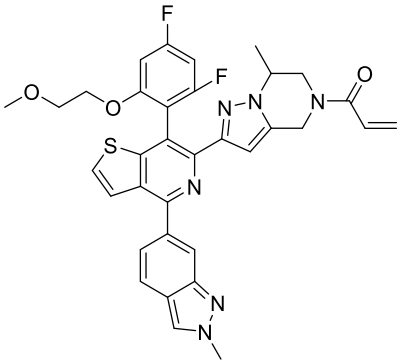
732a		
733		LCMS m/z [M+1]: 605,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, J = 5,6, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,70-6,62 (m, 1H), 6,35-6,22 (m, 2H), 5,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,38-5,05 (m, 2H), 4,71-4,32 (m, 1H), 4,25-4,11 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 3H), 3,41 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).
733a		
734		LCMS m/z [M+1]: 635,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,72-6,64 (m, 1H), 6,27 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,38 – 5,04 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 4,08-3,93 (m,

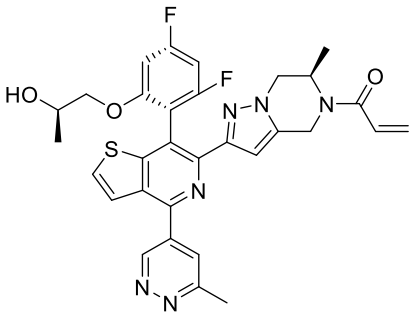
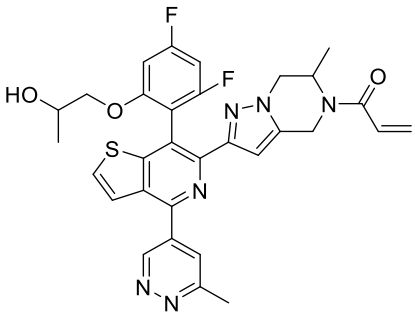
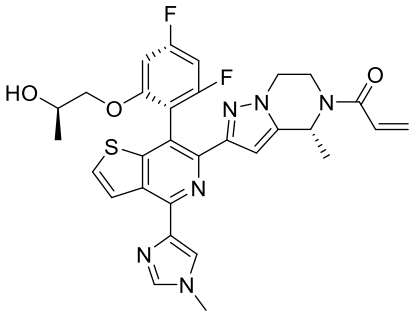
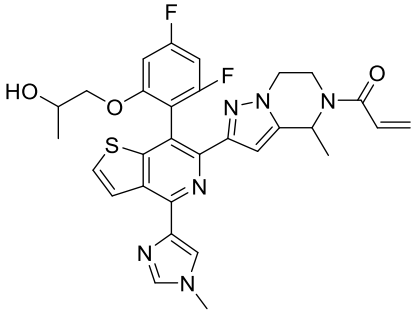
		2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,41 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).
734a		
735		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,28-8,30 (m, 1H), 8,04-8,11 (m, 2H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 1H), 6,99 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,27-6,31 (m, 1H), 6,06-6,09 (m, 1H), 5,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,45-5,71 (m, 1H), 4,47-4,53 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,15-4,17 (m, 1H), 4,04-4,09 (m, 2H), 3,72-7,81 (m, 1H), 3,59-3,61 (m, 2H), 1,36-1,49 (m, 3H).
735a		

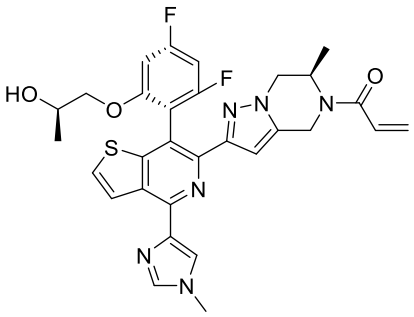
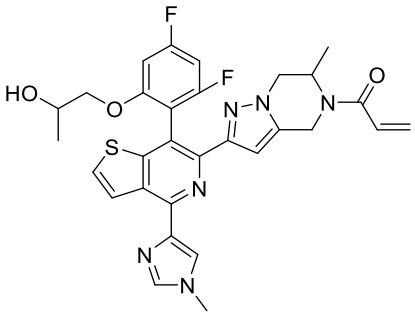
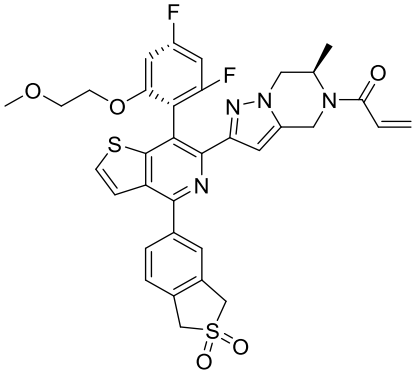
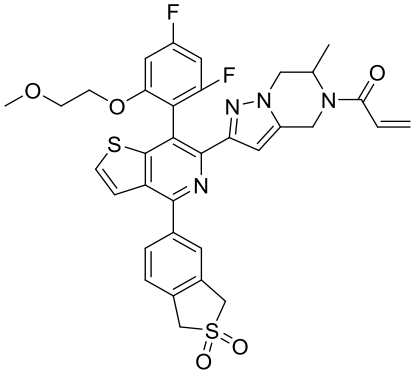
736		LCMS m/z [M+1]: 657,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,70-6,94 (m, 3H), 6,16-6,31 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,06-5,22 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,20-4,34 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 2H), 3,98-4,05 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
736a		
737		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01-8,07 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75-6,88 (m, 2H), 6,24-6,31 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,79-5,84 (m, 1H), 5,09-5,24 (m, 1H), 4,22-4,40 (m, 5H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

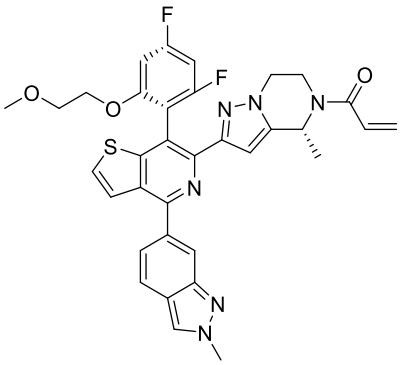
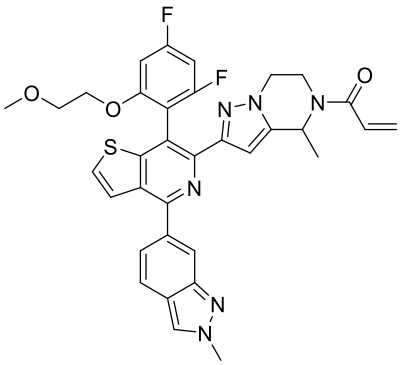
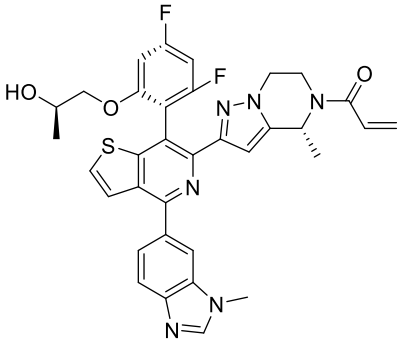
737a		
738		LCMS m/z [M+1]: 648,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5,6, 1,2 Hz, 1H), 6,90 – 6,75 (m, 2H), 6,69 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 10,7, 1,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,84 – 4,52 (m, 1H), 4,49 – 4,20 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,10 – 3,93 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,41 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,20 (d, J = 5,2 Hz, 3H).
738a		
739		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 6,75-7,05 (m, 3H), 6,28-6,33 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H),

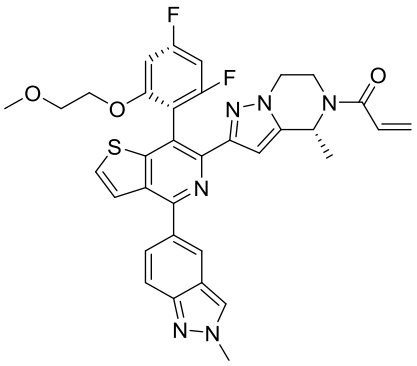
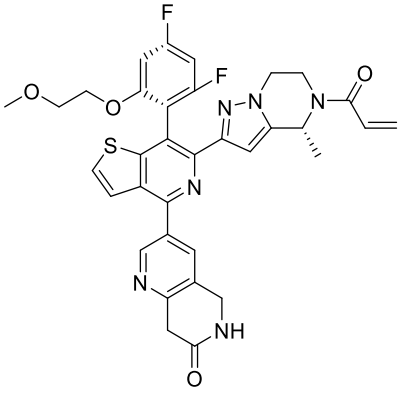
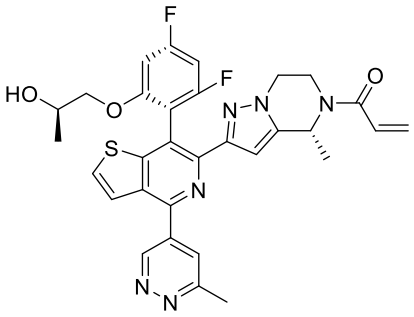
		4,87-4,95 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,02-4,20 (m, 6H), 3,85-4,00 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
739a		
740		LCMS m/z [M+1]: 603,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,70 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,26-6,31 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,87-4,95 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,00-4,17 (m, 3H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,38 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
740a		

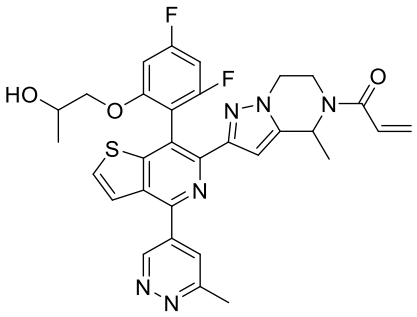
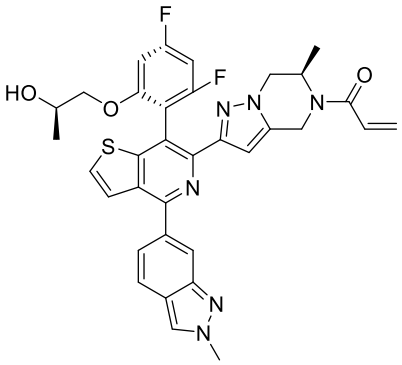
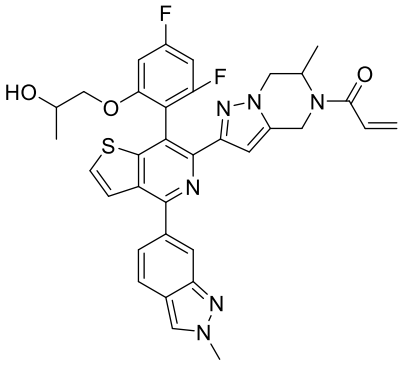
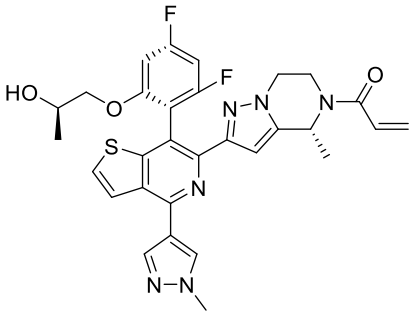
741		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,0 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75-6,90 (m, 2H), 6,28-6,32 (m, 1H), 5,40-5,85 (m, 3H), 4,00-4,60 (m, 8H), 3,75-4,00 (m, 1H), 3,38 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
741a		
742		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75-6,99 (m, 3H), 6,28-6,32 (m, 1H), 6,19 (s,1H), 5,82-5,85 (m, 1H), 4,90-4,93 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,05-4,20 (m, 3H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
742a		

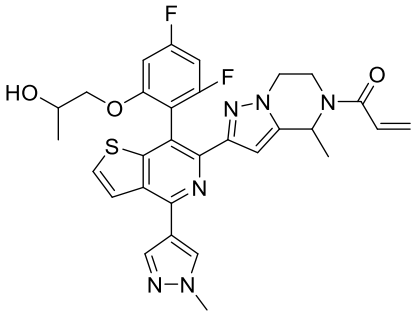
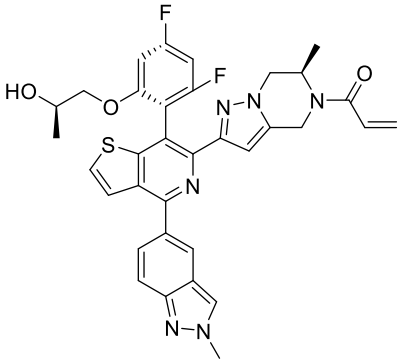
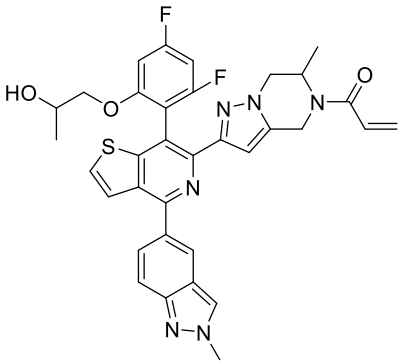
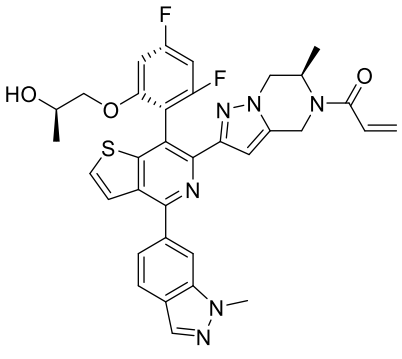
743		LCMS m/z [M+1]: 603,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,94 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,81-6,96 (m, 2H), 6,76 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,25-6,38 (m, 2H), 5,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,10-5,35 (m, 2H), 4,22-4,32 (m, 1H), 4,13 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 6,2, 9,6 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 11,6, 6,0 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
743a		
744		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 5,6, 14,4 Hz, 2H), 6,78-6,97 (m, 3H), 6,28-6,32 (m, 1H), 5,35-5,85 (m, 3H), 4,12-4,70 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,64-3,69 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
744a		

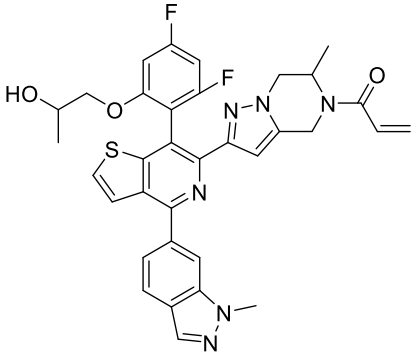
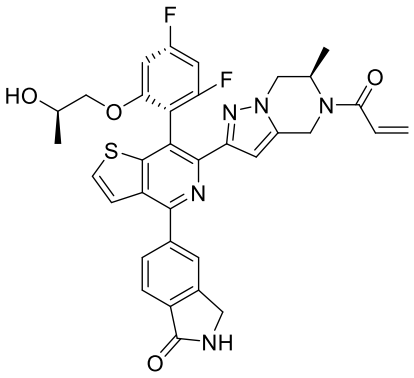
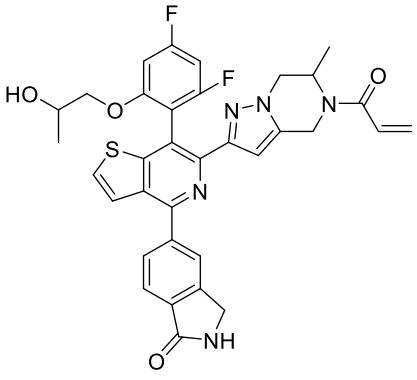
745		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 5,6, 13,2 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,70-6,93 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,80-5,92 (m, 2H), 5,07-5,45 (m, 2H), 4,33-4,58 (m, 2H), 4,28 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,77-3,88 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 6,0, 11,6 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
745a		
746		LCMS m/z [M+1]: 677,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 – 8,06 (m, 3H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,70 – 6,89 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,08 – 5,22 (m, 1H), 4,60 (s, 4H), 3,98 – 4,31 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
746a		

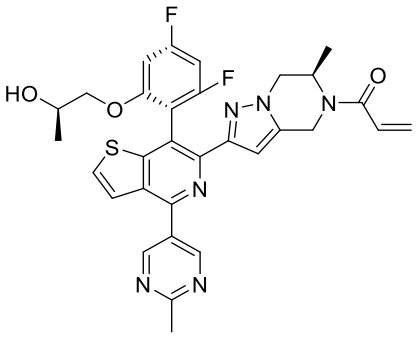
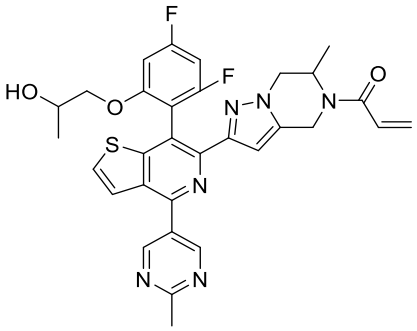
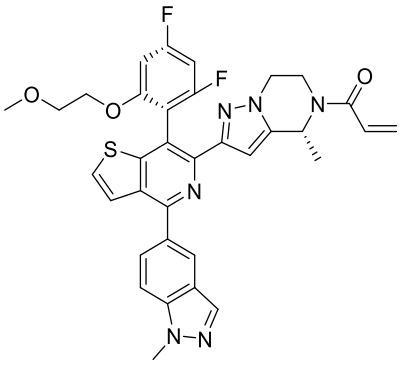
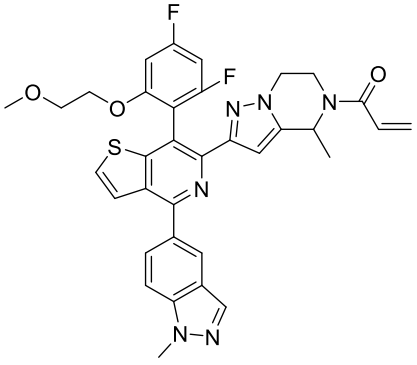
747		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,48-5,72 (m, 1H), 4,29 – 4,39 (m, 4H), 4,08 – 4,22 (m, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H).
747a		
748		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 – 6,94 (m, 2H), 6,73 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,48-5,72 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,18 – 4,29 (m, 4H), 3,97 – 4,16 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 6,3, 9,5 Hz, 1H), 3,71-3,82 (m, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

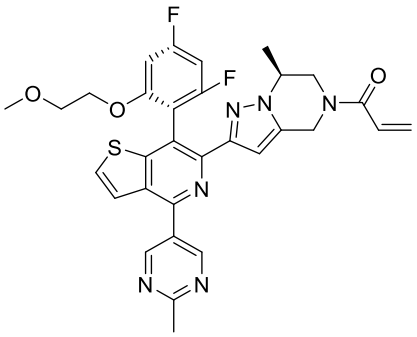
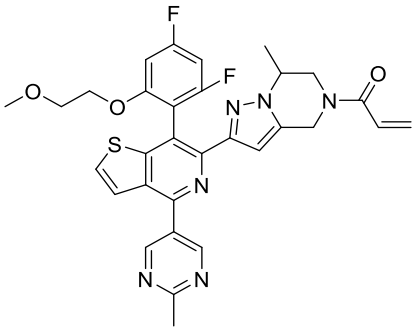
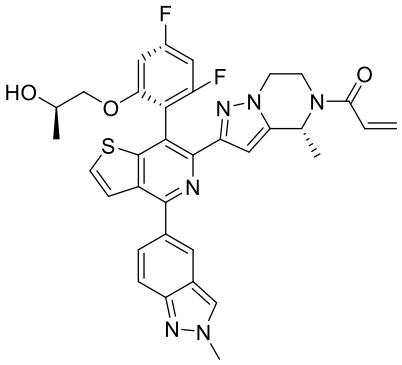
749		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 – 7,96 (m, 3H), 7,02 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,48-5,72 (m, 2H), 4,28 – 4,41 (m, 4H), 4,06 – 4,26 (m, 3H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H).
750		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,97 (m, 2H), 6,75 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,48-5,72 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,19 – 4,29 (m, 1H), 4,04-4,12 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,42 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H).
751		LCMS m/z [M+1]: 603,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,95 (m, 2H), 6,71 (td, J = 2,2, 9,3 Hz, 1H), 6,11-6,38 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,48-5,72 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,19 (dd, J = 2,8, 12,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,87 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 1H), 3,66 – 3,79 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

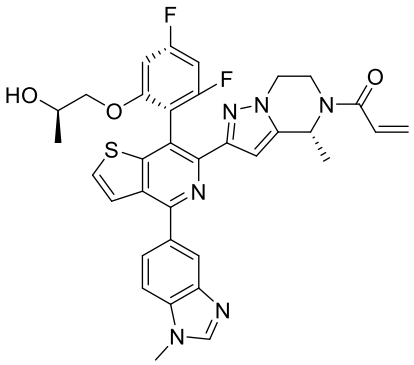
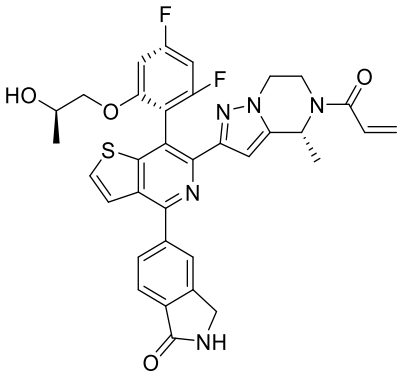
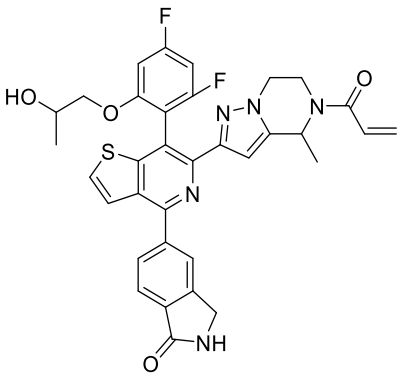
751a		
752		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,72-6,92 (m, 2H), 6,28 (dd, J= 1,4, 16,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,80-5,83 (m, 1H), 5,16 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,28-4,33 (m, 4H), 3,74-3,91 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 3H) .
752a		
753		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,73 – 6,90 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,48-5,72 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,34 (dd, J = 3,1, 12,9 Hz, 1H), 4,09-4,2 (m, 4H), 3,85 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,67 – 3,78 (m, 1H), 1,41-1,44 (m, 3H), 0,92 (d,

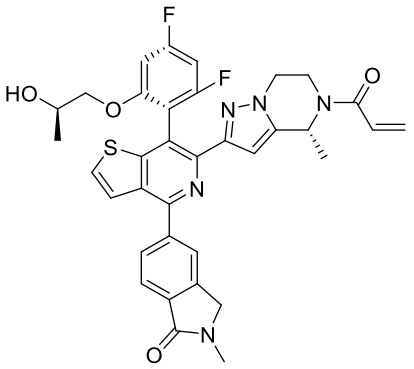
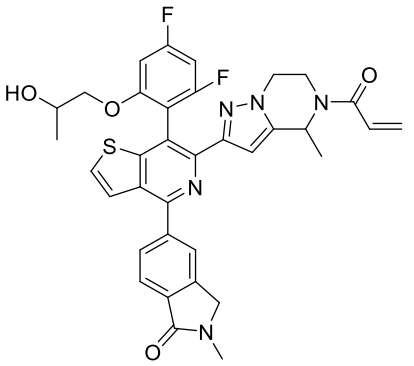
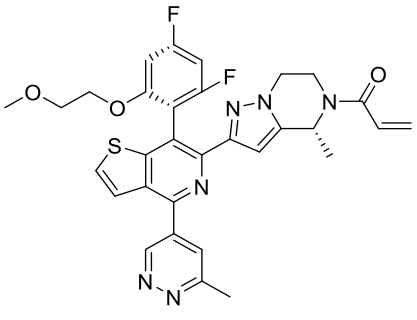
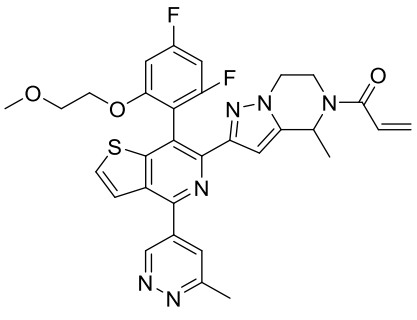
		J = 6,3 Hz, 3H).
753a		
754		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87-7,95 (m, 3H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,28 (dd, J1 = 1,5, 16,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,80-5,83 (m, 1H), 5,17 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,27-4,32 (m, 5H), 3,76-3,92 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
754a		
755		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (t, J=9,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,28 (d, J=16,9 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J=16,8 Hz, 1H), 4,21-4,38 (m, 5H), 3,76-3,89 (m, 3H), 1,19 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,96 (d, J=6,2 Hz,

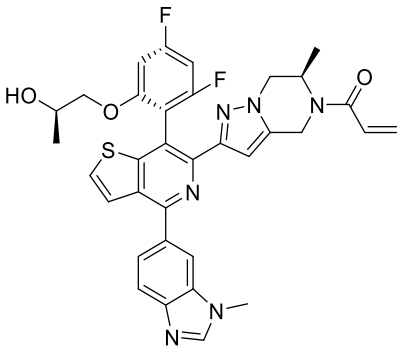
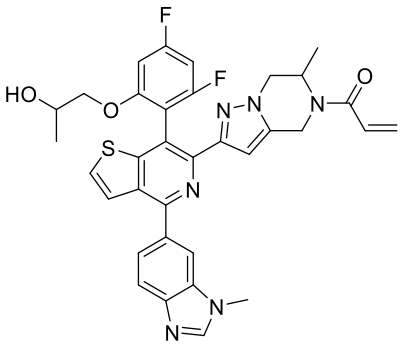
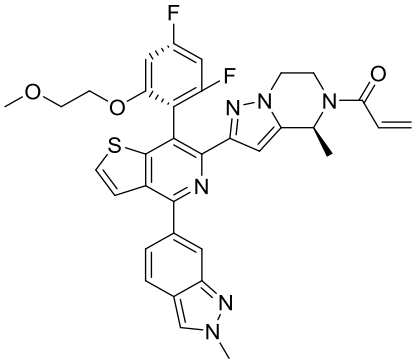
		3H).
755a		
756		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,76-6,80 (m, 2H), 6,28 (d, J=16,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,81 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,19 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J=5,3 Hz, 2H), 3,73-3,78 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,94 (d, J=6,3 Hz, 3H).
756a		

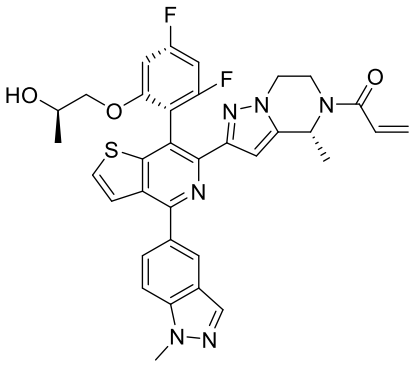
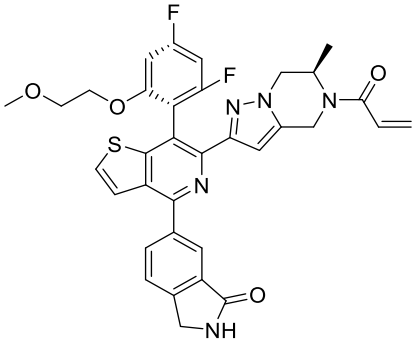
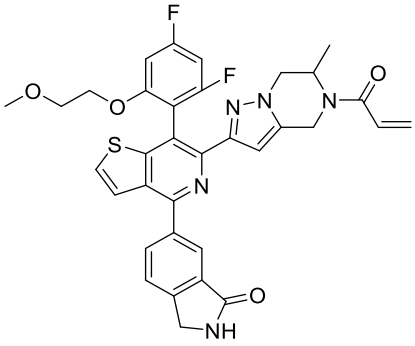
757		LCMS m/z [M+1]: 603,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 2H), 7,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,72-7,91 (m, 2H), 6,65-6,74 (m, 1H), 6,27 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,16-4,29 (m, 1H), 4,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,67–3,88 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,25-1,37 (m, 1H), 1,17 (d, J =8,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 8,0 Hz, 3H).
757a		
758		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01-8,16 (m, 2H), 7,82-7,97 (m, 2H), 7,01 (d, J=10,7 Hz, 1H), 6,76-6,90 (m, 2H), 6,30 (d, J=16,8 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (dd, J=1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 4,08-4,39 (m, 6H), 3,46 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,35-1,53 (m, 3H).
758a		

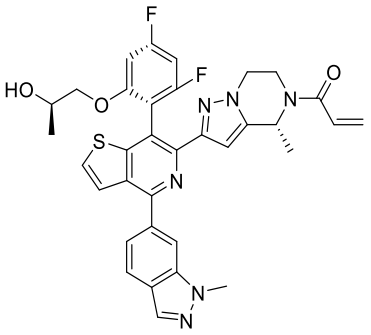
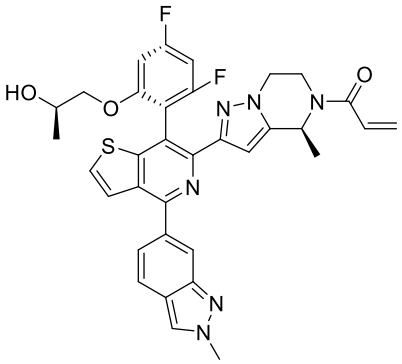
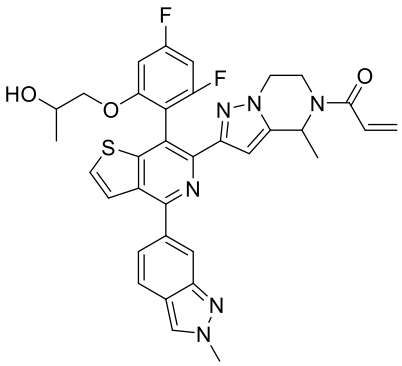
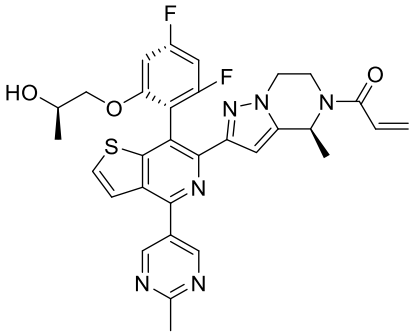
759		LCMS m/z [M+1]: 603,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 2H), 7,88 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,76-6,94 (m, 2H), 6,71 (td, J=2,3, 9,3 Hz, 1H), 6,38 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J=17,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,89-5,04 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,98-4,16 (m, 3H), 3,85 (dd, J=6,3, 14,0 Hz, 1H), 3,40 (t, J=4,7 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,30-1,42 (m, 3H).
759a		
760		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51(s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 1,7, 5,6 Hz, 1H), 7,83 – 7,98 (m, 3H), 6,99 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,38 - 4,54 (m, 1H), 4,28 - 4,37 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,64 – 3,99 (m, 4H), 3,36 - 3,52 (m, 1H),1,35-1,53 (m, 3H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

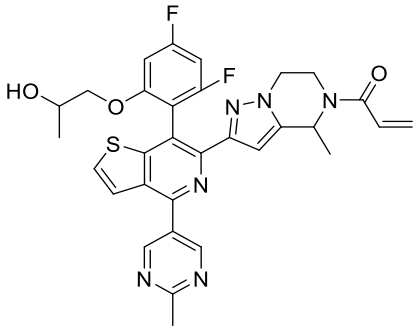
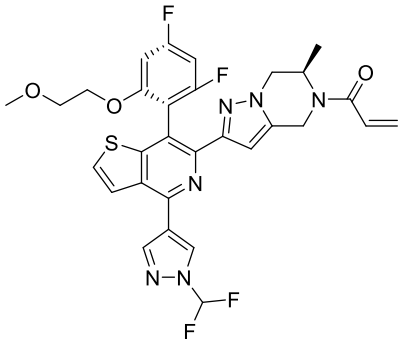
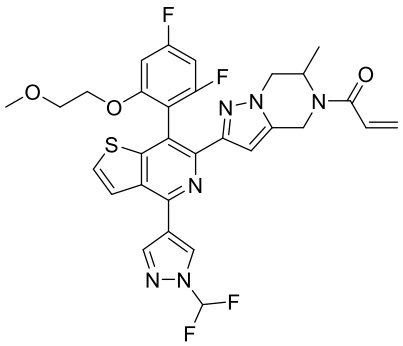
761		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68 – 6,94 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 5,40 - 5,76 (m, 1H), 3,96-4,30 (m, 5H), 3,63 – 3,94 (m, 3H), 1,35-1,53 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
762		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72 – 6,98 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,23 – 4,32 (m, 1H), 4,00-4,19 (m, 1H), 3,67 - 3,90 (m, 3H), 1,35-1,53 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
762a		

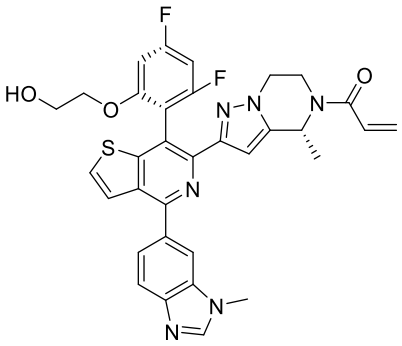
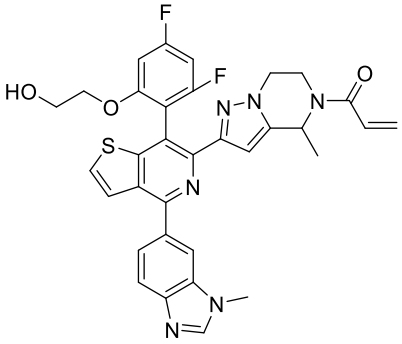
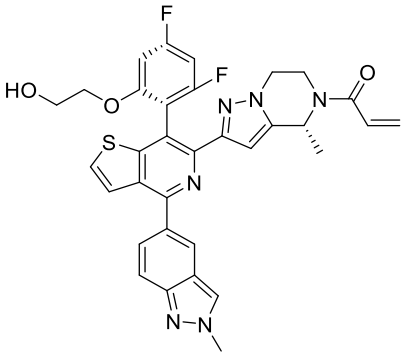
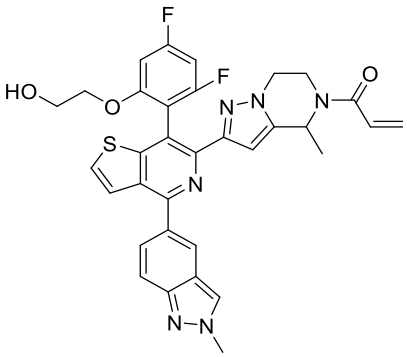
763		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78 - 6,89 (m, 2H), 6,69 (td, J = 2,3, 9,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 22,2 Hz, 2H), 5,82 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,65 (s, 3H), 4,15-4,22 (m, 1H), 3,92-4,11 (m, 1H), 3,68 - 3,90 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,35-1,53 (m, 3H), 0,90 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
763a		
764		LCMS m/z [M+1]: 603,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,89 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91(d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,94 (m, 3H), 6,26 – 6,33 (m, 2H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,18 – 4,24 (m, 1H), 4,00 – 4,24 (m, 3H), 3,40 – 3,45 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,39 – 1,52 (m, 3H).
764a		

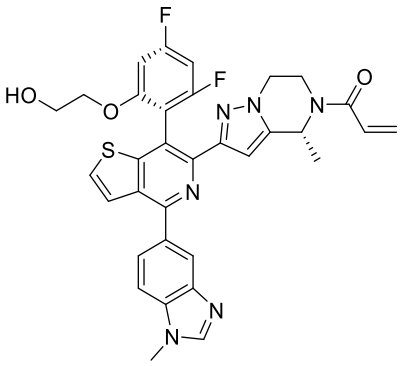
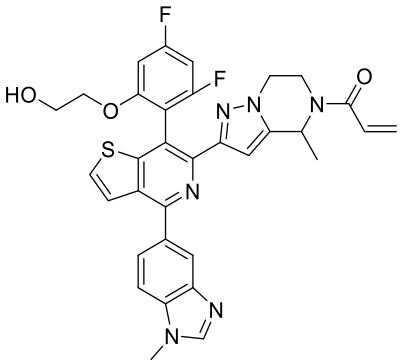
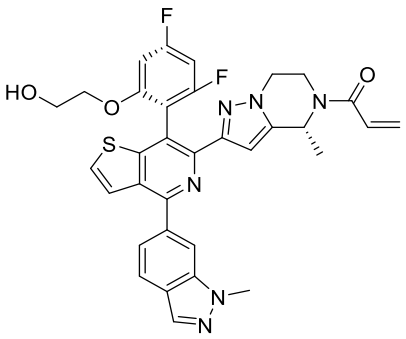
765		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72–7,77 (m, 2H), 6,75-6,86 (m, 2H), 6,65-6,74 (m, 1H), 6,22-6,31 (m, 2H), 5,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 20,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,11 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,71-3,82 (m, 2H), 1,17 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 4,0 Hz, 3H).
765a		
766		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,68 – 6,77 (m, 2H), 6,20 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,41-5,70(m, 1H), 4,20 – 4,27 (m, 4H), 4,02 - 4,07 (m,2H), 3,92 - 3,97(m, 1H), 3,36 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,28 – 1,38 (m, 3H).

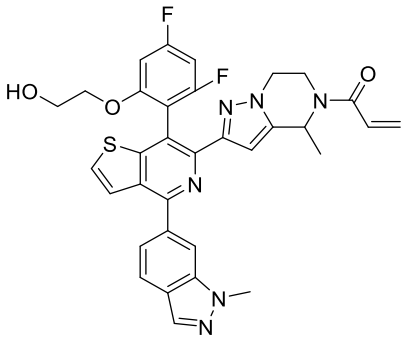
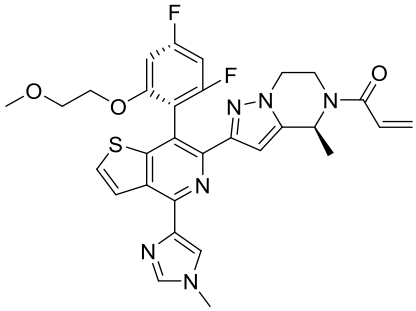
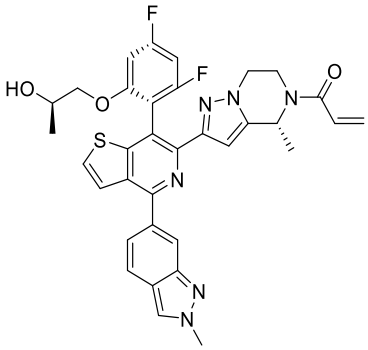
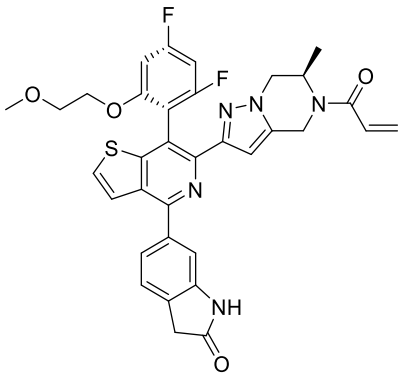
767		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 – 8,00 (m, 2H), 7,77 – 7,82 (m, 2H), 6,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,70 – 6,81(m, 2H), 6,20 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,21 – 4,29 (m, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,79 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,65 – 3,70 (m, 1H), 1,28 – 1,39 (m, 3H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
768		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,72-6,87 (m, 2H), 6,22-3,33 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,78–5,85 (m, 1H), 5,15 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,16-4,34 (m, 2H), 4,09–4,17 (m, 1H), 3,99–4,08 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,19 (d, J = 4,0 Hz, 3H).
768a		

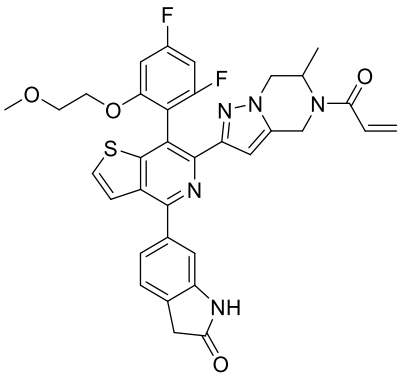
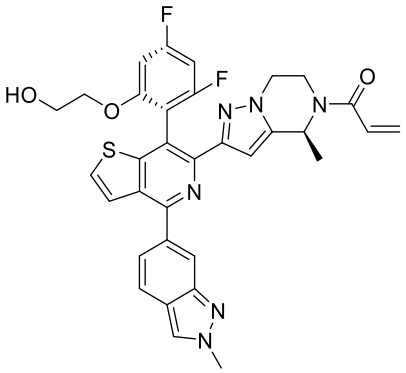
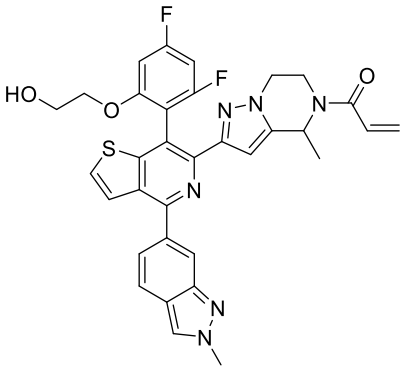
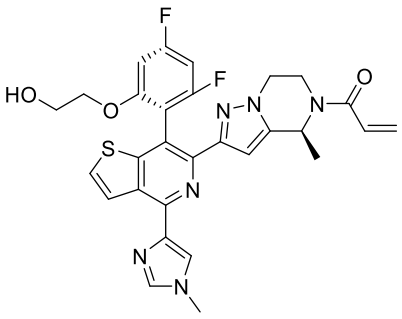
769		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,80 (m, 3H), 6,81-6,94 (m, 2H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,18-6,38 (m, 2H), 5,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,52-4,68 (m, 5H), 4,14-4,28 (m, 4H), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 2H), 1,42-1,53 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
770		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 – 8,12 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,74 – 6,89 (m, 2H), 6,23 – 6,35 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,35-5,75 (m, 1H), 4,05 – 4,56 (m, 6H), 3,69 – 3,92 (m, 3H), 1,35 – 1,53 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
770a		
771		LCMS m/z [M+1]: 603,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (s, 2H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,69-6,92 (m, 3H), 6,28 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,47-5,73 (m, 1H), 4,17-4,50 (m, 2H), 3,97-4,16 (m, 1H), 3,66-

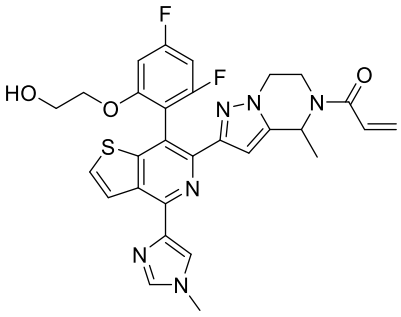
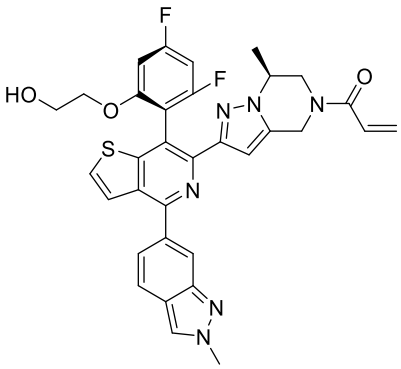
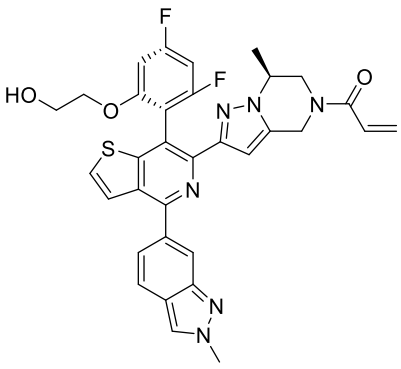
		3,87 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 1,36-1,52 (m, 3H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
771a		
772		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 – 7,75 (m, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 2H), 6,68 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 16,7, 1,9 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,79 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 30,9 Hz, 1H), 4,83 – 4,14 (m, 3H), 4,11 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,04 (dt, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,38 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,01 – 2,98 (m, 3H), 1,18 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
772a		

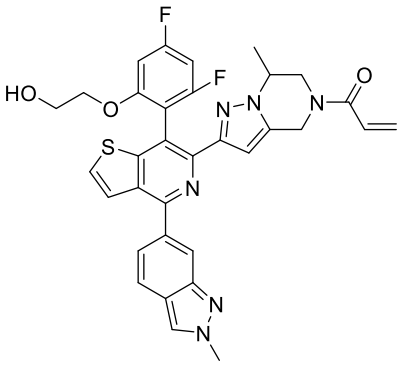
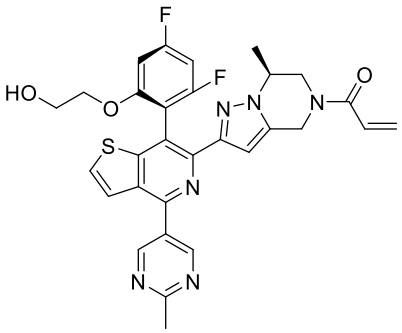
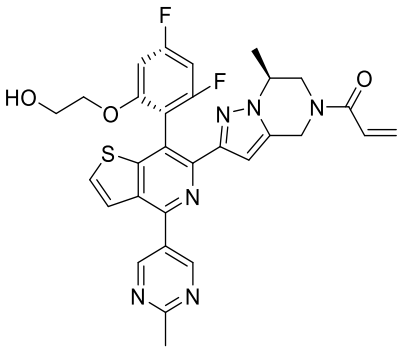
773		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,80-6,93 (m, 2H), 6,71 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,21-6,31 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,44-5,74 (m, 1H), 3,94-4,29 (m, 8H), 3,50-3,81 (m, 3H), 1,37-1,54 (m, 3H).
773a		
774		LCMS m/z [M+1]: 626,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83-8,02 (m, 3H), 7,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,76-6,93 (m, 2H), 6,39-6,21 (m, 1H), 6,01-6,13 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,42-5,77 (m, 1H), 4,23-4,55 (m, 5H), 3,98-4,22 (m, 3H), 3,51-3,68 (m, 2H), 1,31-1,57 (m, 3H).
774a		

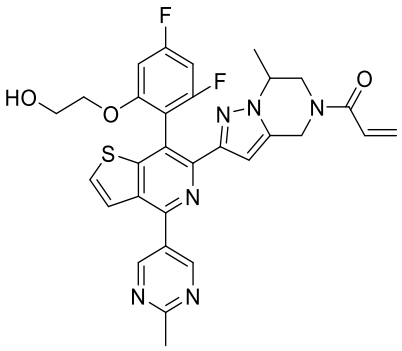
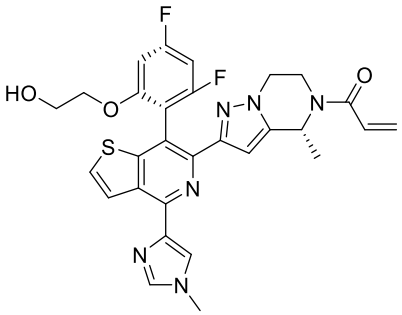
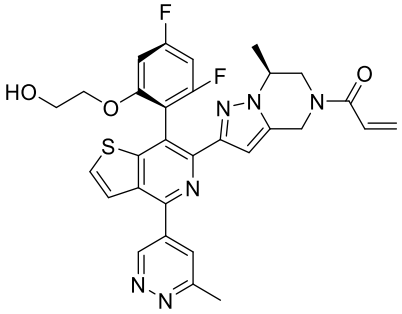
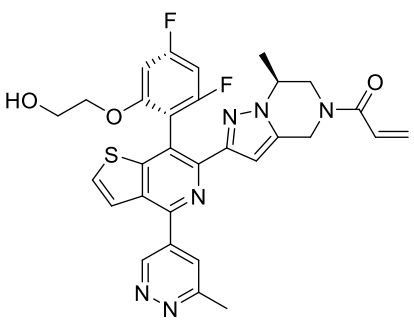
775		LCMS m/z [M+1]: 627,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,6, 2,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 6,77-6,95 (m, 2H), 6,73 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,21-6,32 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,42-5,75 (m, 1H), 4,1-4,32 (m, 5H), 3,96-4,15 (m, 3H), 3,48-3,80 (m, 3H), 1,35-1,59 (m, 3H).
775a		
776		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,97 (m, 2H), 6,73 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,23-6,34 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 4,18-4,32 (m, 5H), 3,97-4,17 (m, 3H), 3,52-3,65 (m, 3H), 1,36-1,56 (m, 3H).

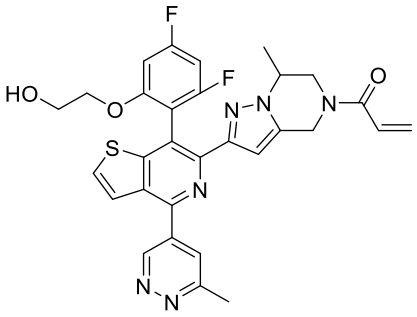
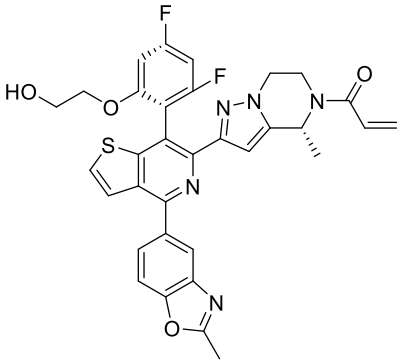
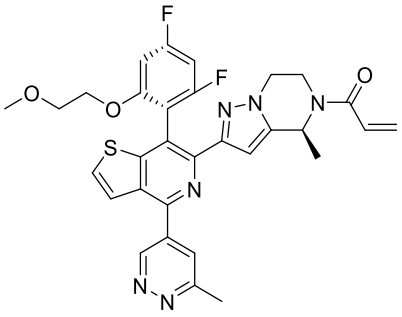
776a		
777		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,0 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,97 (m, 3H), 6,28-6,32 (m, 1H), 5,42-5,85 (m, 3H), 4,35-4,42 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 4H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,37 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
778		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80-7,00 (m, 3H), 6,27-6,32 (m, 1H), 6,10 (s,1H), 5,45-5,85 (m, 2H), 4,30-4,50 (m, 5H), 4,05-4,30 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
779		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,67-6,87 (m, 3H), 6,27 (dd, J = 1,7, 16,7 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,00 – 4,34 (m, 5H), 3,44 (t, J

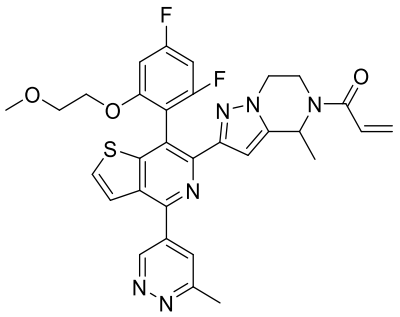
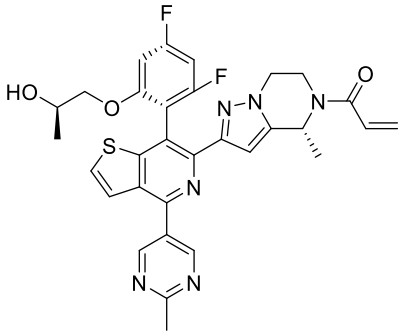
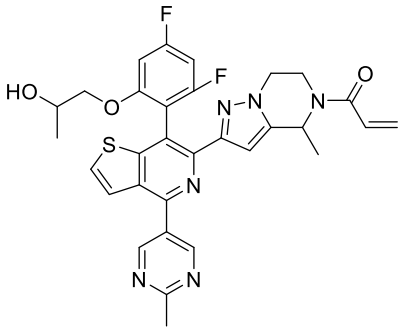
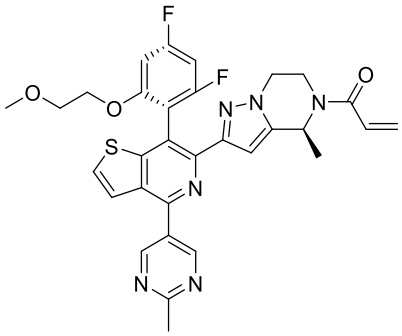
		= 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
779a		
780		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 6,98 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,23-6,35 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,77-5,82 (m, 1H), 4,37-4,44 (m, 1H), 4,33 (s, 4H), 4,12-4,23(m, 1H), 4,03–4,09 (m, 1H), 3,92–4,00 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,59 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 1,31-1,50 (m, 3H).
780a		
781		LCMS m/z [M+1]: 577,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,77-5,87 (m, 2H),

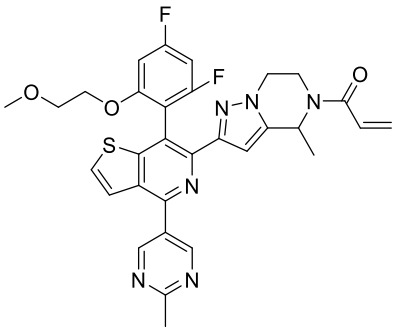
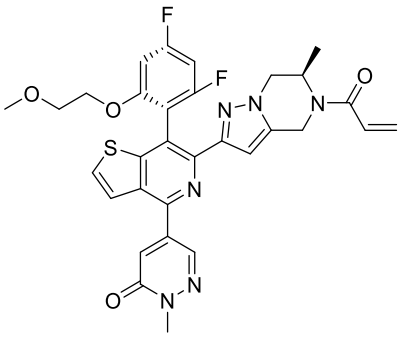
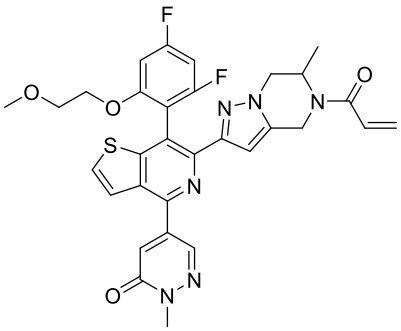
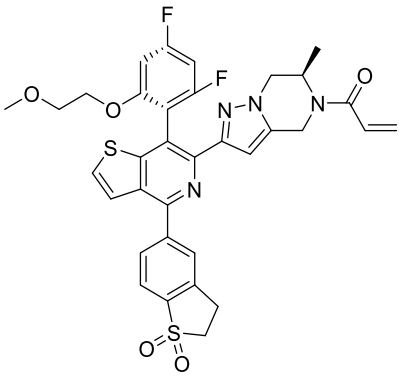
		4,31–4,50 (m, 2H), 4,16-4,26 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,86-3,93 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (t, J=8,0 Hz, 2H), 1,42 (s, 3H).
781a		
782		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 - 8,32 (m, 1H), 8,15 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 3H), 6,77 - 6,88 (m, 2H), 6,67 – 6,75 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,29 (d, J = 3,1 Hz, 4H), 4,10 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,94 - 4,01 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 2H), 3,45 - 3,64 (m, 3H), 1,26 - 1,32 (m, 3H).
783		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,75 (m, 3H), 6,78 – 6,91 (m, 2H), 6,60 - 6,68 (m, 1H), 6,44 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 6,22 - 6,32 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,50 - 4,64 (m, 3H), 4,28 (s, 4H), 4,01 - 4,12 (m, 3H), 3,82 - 3,91 (m, 1H), 3,53 – 3,63 (m, 2H), 1,26 - 1,32 (m, 3H).

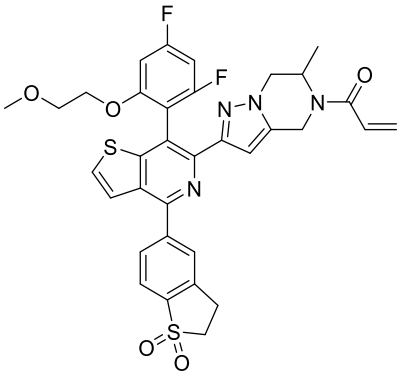
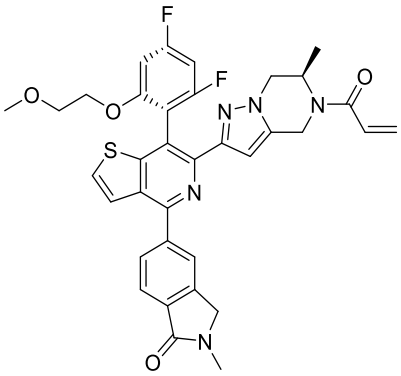
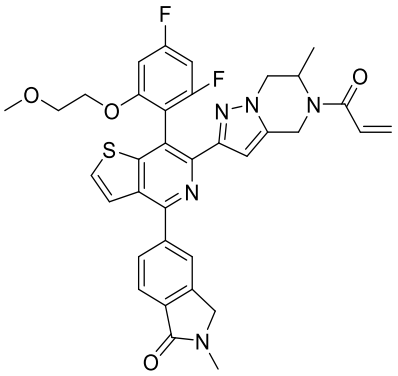
783a		
784		LCMS m/z [M+1]: 589,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 2H), 7,81 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,66-6,77 (m, 1H), 6,38-6,46 (m, 1H), 6,22-6,34 (m, 1H), 5,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,92-4,04 (m, 1H), 3,81–3,91 (m, 2H), 3,50 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).
785		LCMS m/z [M+1]: 589,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 2H), 7,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,76-6,90 (m, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,21-6,34 (m, 2H), 5,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,16-4,29 (m, 1H), 4,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67–3,88 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,26-1,37 (m, 1H), 1,17 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 8,0 Hz, 3H).

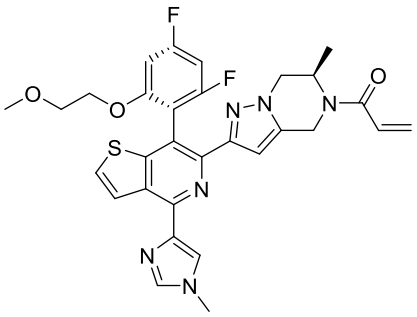
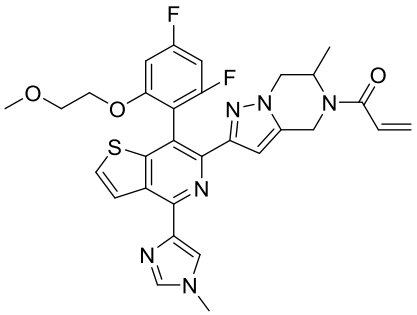
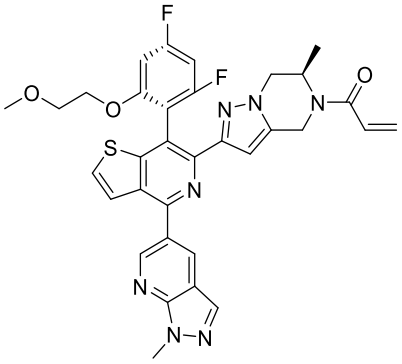
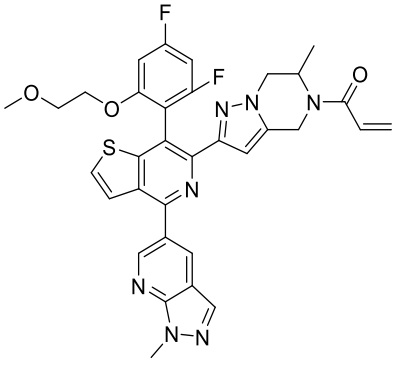
785a		
786		LCMS m/z [M+1]: 577,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1H),7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,79-6,88 (m, 2H), 6,62-6,71 (m, 1H), 6,15-6,36 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,41-5,75 (m, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,15-4,23 (m, 1H), 3,94-4,00 (m, 2H), 3,49-3,63 (m, 2H), 1,38-1,53 (m, 3H).
787		LCMS m/z [M+1]: 589,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,67 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,93 (m, 2H), 6,73 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,90-4,99 (m, 1H), 4,23-4,36 (m, 1H), 4,11 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,78-3,91 (m, 2H), 3,49 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,29-1,41 (m, 3H).
788		LCMS m/z [M+1]: 589,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77-6,93 (m, 2H), 6,68 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 11,2

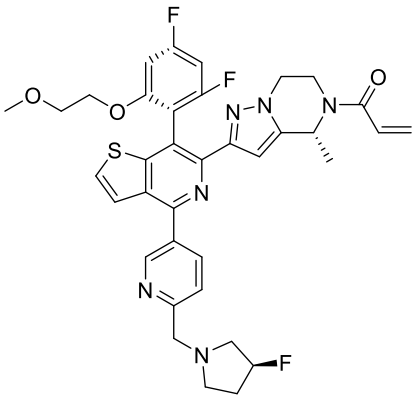
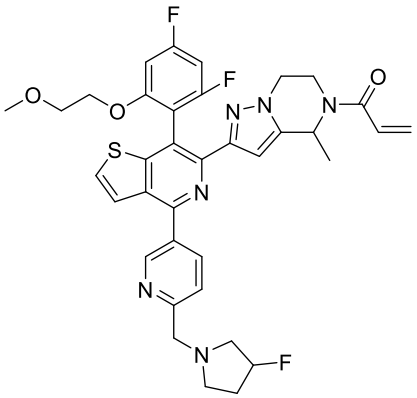
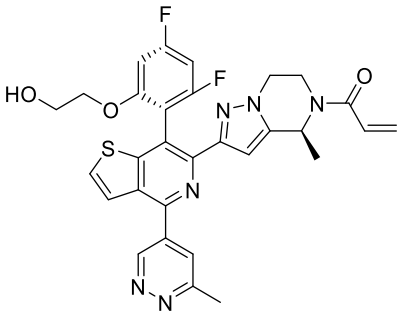
		Hz, 1H), 4,91-4,99 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,80-3,91 (m, 1H), 3,45-3,62 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,26-1,36 (m, 3H).
788a		
789		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,71-7,81 (m, 2H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,76- 6,92 (m, 2H), 6, 68 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,19-6,37 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,44- 5,78 (m, 1H), 4,15- 4,27 (m, 1H), 3,91- 4,13 (m, 3H), 3,51- 3,85 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,39- 1,58 (m, 3H).
790		LCMS m/z [M+1]: 603,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,86 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,72-6,90 (m, 3H), 6,27-6,31 (m, 2H), 5,82 (dd, J=1,4, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,78(m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,20 (dd, J=2,8, 12,8 Hz, 1H), 3,95-4,10 (m, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,38 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H).

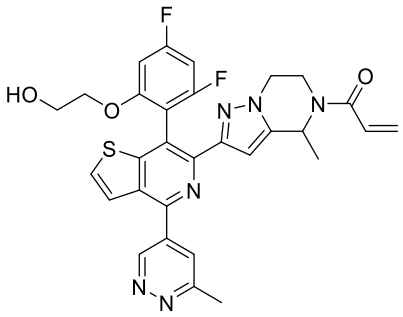
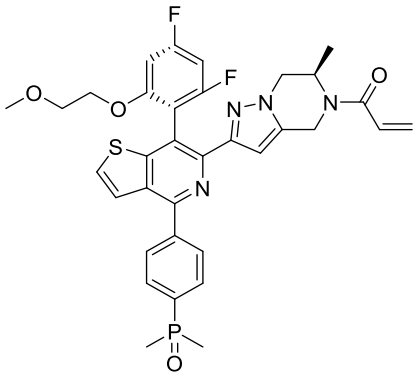
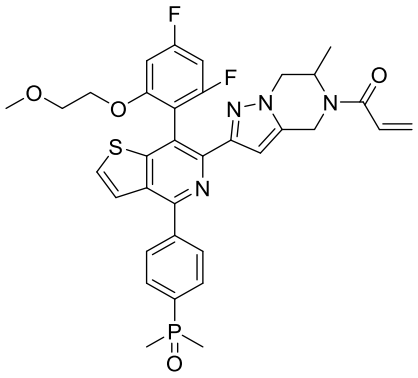
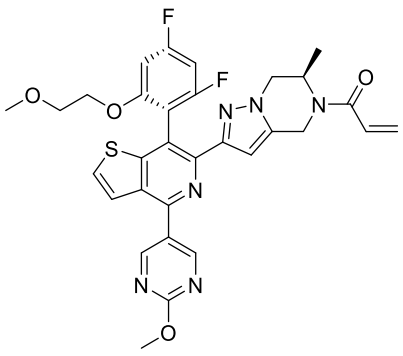
790a		
791		LCMS m/z [M+1]: 603,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (d, J = 12,0 Hz, 2H, 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,70-6,90 (m, 3H), 6,21-6,30 (m, 2H), 5,82 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,06-4,42 (m, 2H), 3,61-3,79 (m, 3H), 2,84-2,87 (m, 3H), 1,42-1,46 (m, 3H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
791a		
792		LCMS m/z [M+1]: 603,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71-6,90 (m, 3H), 6,20-6,38 (m, 2H), 5,82 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,40-5,78 (m, 1H), 3,95-4,26 (m, 3H), 3,51-3,75 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,35-1,52 (m,3H).

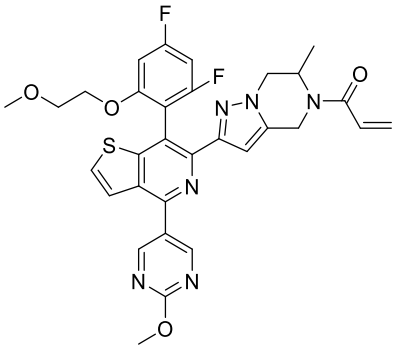
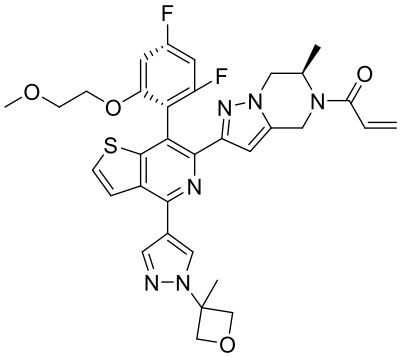
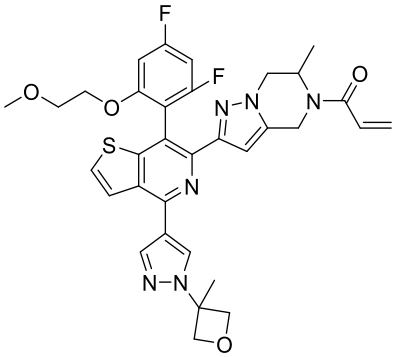
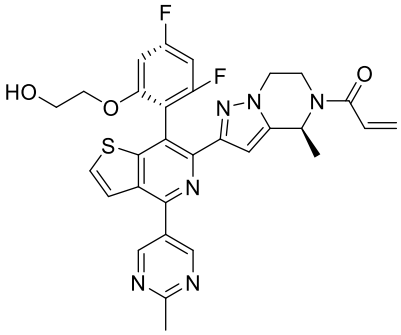
792a		
793		LCMS m/z [M+1]: 618,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,93 – 6,76 (m, 2H), 6,71 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,33 – 6,23 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,20 – 5,04 (m, 1H), 4,85 – 4,55 (m, 1H), 4,51 – 4,12 (m, 2H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 4,02 – 3,94 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,38 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,18 (d, J = 5,2 Hz, 3H).
793a		
794		LCMS m/z [M+1]: 676,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08-8,15 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,76-6,90 (m, 2H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,23-6,30 (m, 2H), 5,80 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,07-5,19 (m, 1H), 4,16-4,28 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 2H),

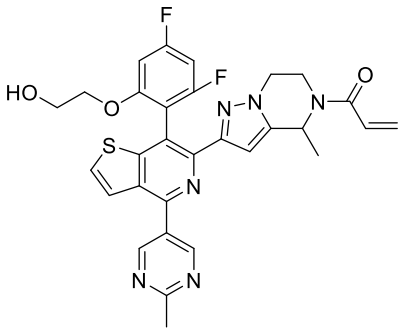
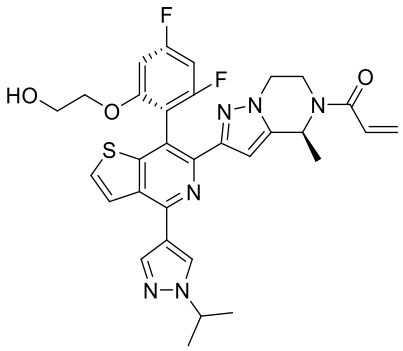
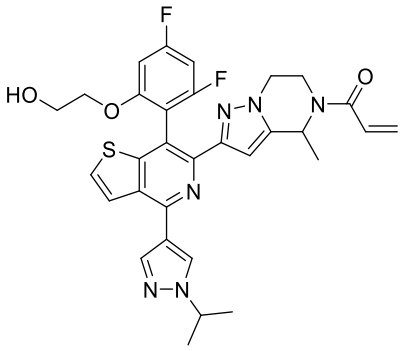
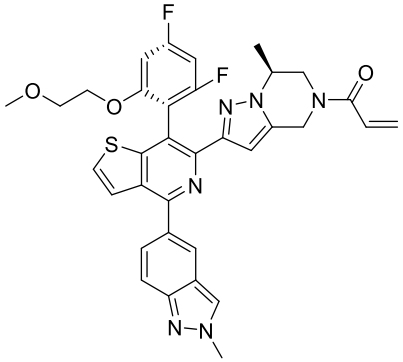
		3,52-3,59 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
794a		
795		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,76-6,90 (m, 2H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,23-6,30 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,04-5,19 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,14-4,30 (m, 1H), 3,96-4,13 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,18 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
795a		

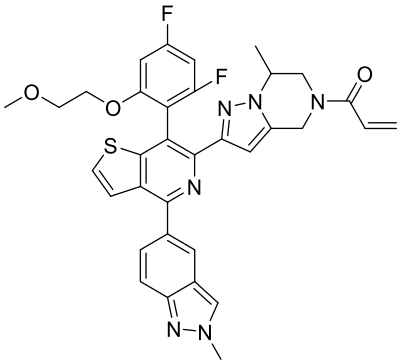
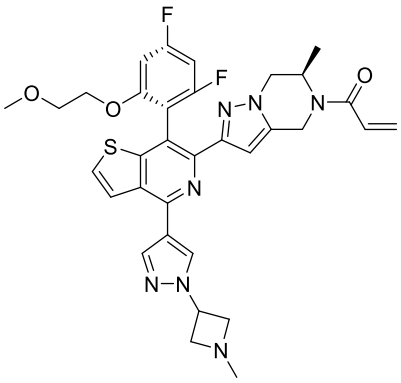
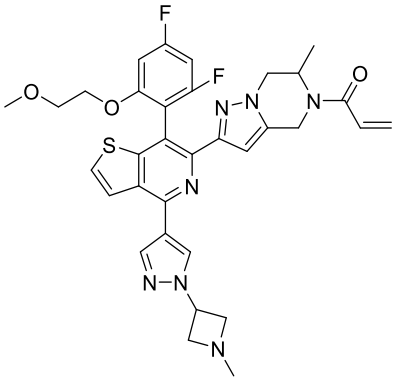
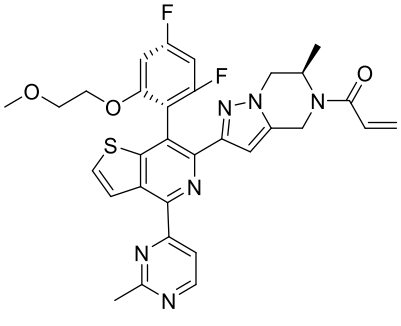
796		LCMS m/z [M+1]: 577,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,65 – 8,54 (m, 1H), 8,13 – 7,97 (m, 2H), 6,99 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,94 – 5,78 (m, 2H), 5,39 – 5,11 (m, 3H), 4,79 – 4,55 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,30 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 2H), 1,25 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
796a		
797		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,73 – 6,98 (m, 3H), 6,17 – 6,31 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,11-5,22 (m, 1H), 4,17 – 4,28 (m, 5H), 4,04 – 4,15 (m, 2H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H)
797a		

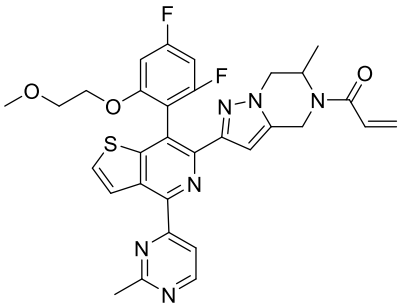
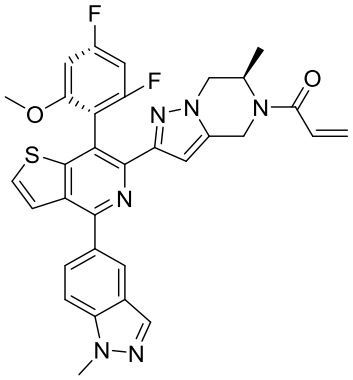
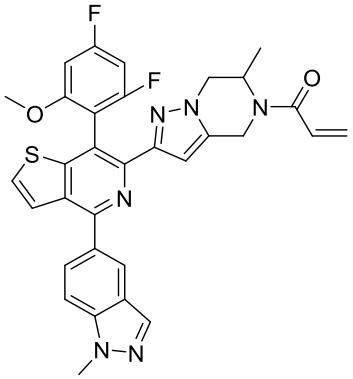
798		LCMS m/z [M+1]: 689,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 6,79-6,94 (m, 2H), 6,68-6,76 (m, 1H), 6,24-6,37 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,46-5,72 (m, 1H), 5,43-5,55 (m, 1H), 4,75-4,81 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 4,00-4,14 (m, 3H), 3,64-3,93 (m, 4H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,42-2,60 (m, 2H), 1,36-1,54 (m, 3H)
798a		
799		LCMS m/z [M+1]: 589,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,91 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,85-8,12 (m, 2H), 6,73–6,90 (m, 3H), 6,21-6,37 (m, 2H), 5,82 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,47-5,76 (m, 1H), 4,15-4,47 (m, 3H), 3,90-4,04 (m, 5H), 3,47-3,55 (m, 3H), 2,95 (m, 3H), 1,39-1,52 (m, 3H)

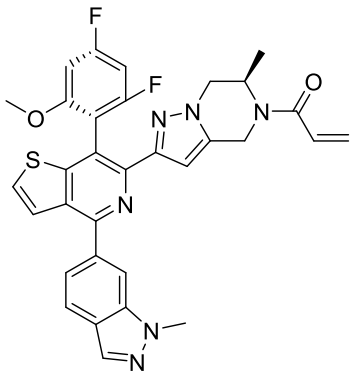
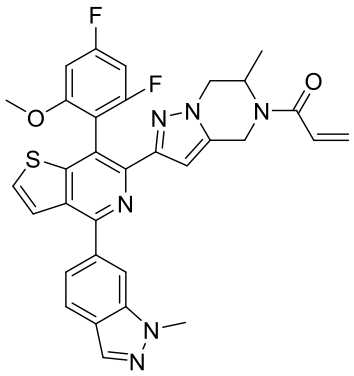
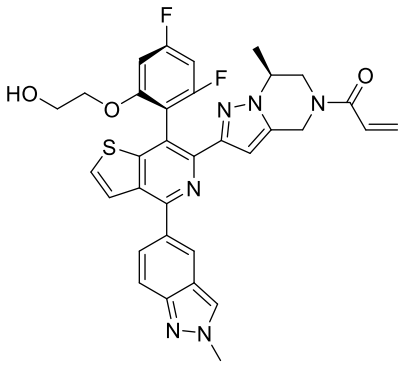
799a		
800		LCMS m/z [M+1]: 663,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 – 6,67 (m, 3H), 6,31 – 6,24 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 25,8 Hz, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 2H), 4,03 – 3,97 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,88 (d, J = 13,4 Hz, 6H), 1,28 (s, 3H).
800a		
801		LCMS m/z [M+1]: 619,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s, 2H), 7,76 (m, 2H), 6,91 – 6,77 (m, 2H), 6,71 (t, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 – 6,19 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,45 – 4,96 (m, 2H), 4,75 – 4,35 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,34 – 3,23 (m, 6H),

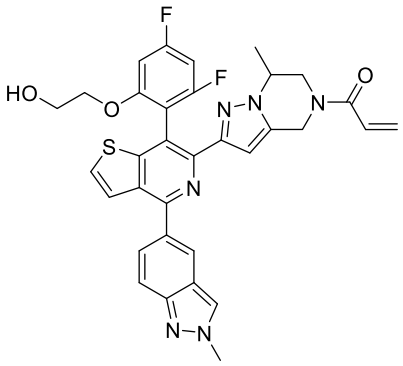
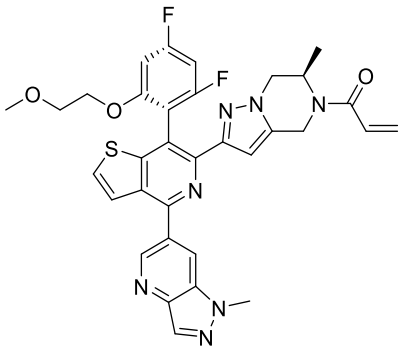
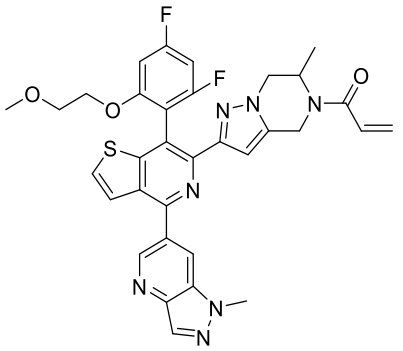
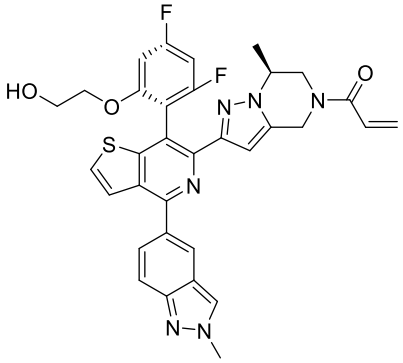
		3,04 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).
801a		
802		LCMS m/z [M+1]: 647,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 6,69 (t, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,30 – 6,20 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,38 – 5,02 (m, 1H), 4,76 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,47 – 4,19 (m, 2H), 4,18 – 4,11 (m, 1H), 4,09 – 3,93 (m, 2H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).
802a		
803		LCMS m/z [M+1]: 589,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 2H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72-6,90 (m, 3H), 6,28 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (dd, J1 = 1,4, 10,7 Hz, 1H), 5,48-5,70 (m, 1H), 4,20-4,24 (m, 1H), 3,90-4,25 (m,

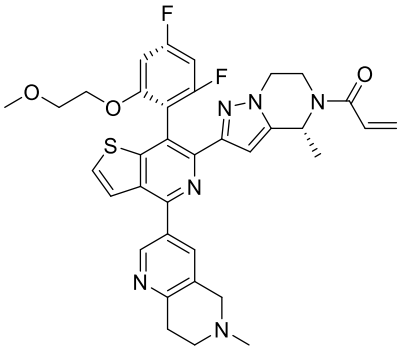
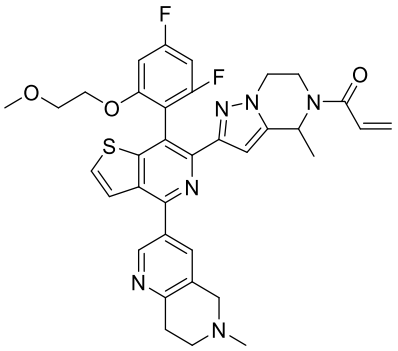
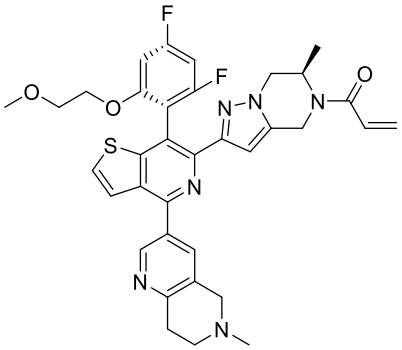
		3H), 3,47-3,58 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,38-1,52 (m, 3H) .
803a		
804		LCMS m/z [M+1]: 605,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04-8,08 (m, 2H), 6,94 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 6,30 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 4,70-4,78 (m, 2H), 4,33-4,36 (m, 1H), 4,06-4,26 (m, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 3,89-3,94 (m, 1H), 3,54 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,35-1,48 (m, 3H) .
804a		
805		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92 – 7,96 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82 – 6,93 (m, 2H), 6,69 – 6,77 (m, 1H), 6,25 – 6,35 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,89 – 4,93 (m, 2H), 4,25 – 4,37 (m, 4H), 4,01 - 4,15 (m, 3H),

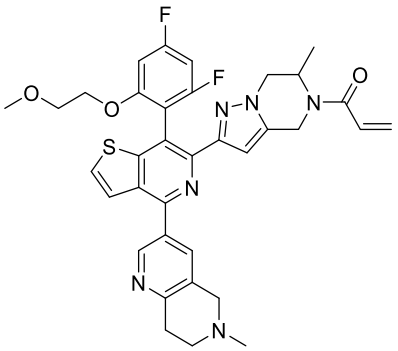
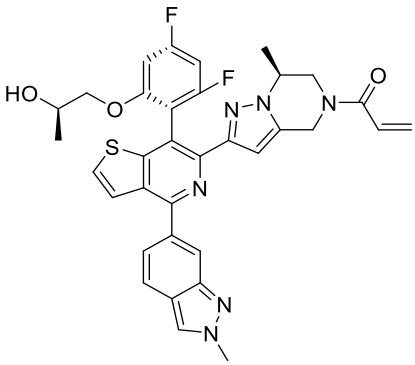
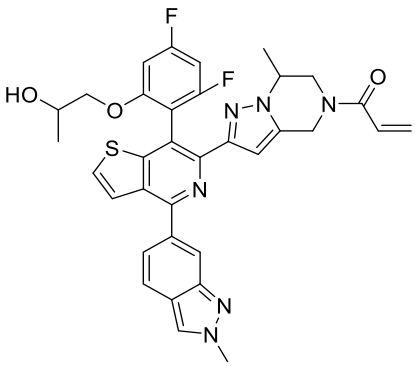
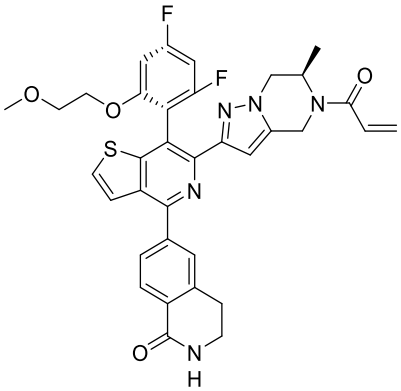
		3,82 – 3,90 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,32 – 1,41 (m, 3H).
805a		
806		LCMS m/z [M+1]: 646,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,87-7,97 (m, 2H), 6,70-6,94 (m, 3H), 6,28 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,50-5,60 (m, 1H), 5,06-5,22 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 2H), 4,16-4,36 (m, 2H), 3,98-4,14 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06-3,26 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
806a		
807		LCMS m/z [M+1]: 602,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,72 (td, J = 9,3,

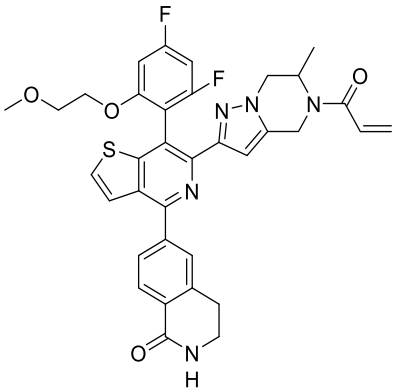
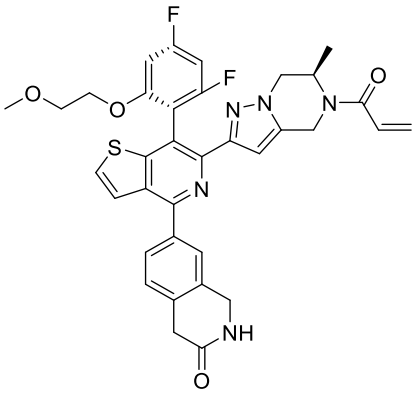
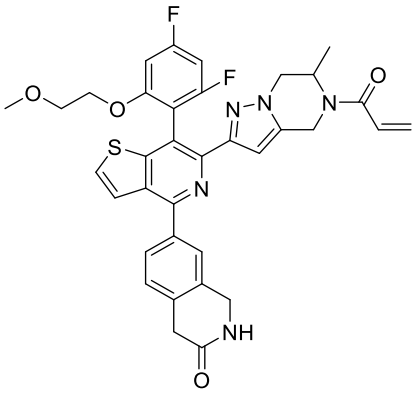
		2,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,28 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,32 (d, J = 77,3 Hz, 2H), 4,13 – 3,91 (m, 3H), 3,38 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
807a		
808		LCMS m/z [M+1]: 597,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,2, 11,7 Hz, 2H), 6,82-7,00 (m, 3H), 6,28 (dd, J = 1,7, 16,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,20-4,37 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
808a		

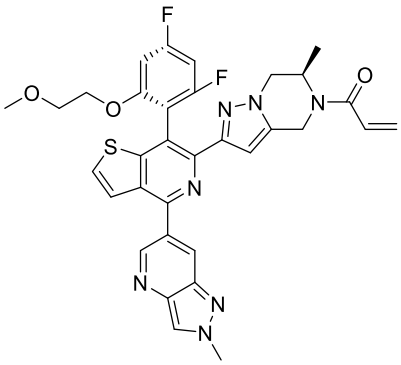
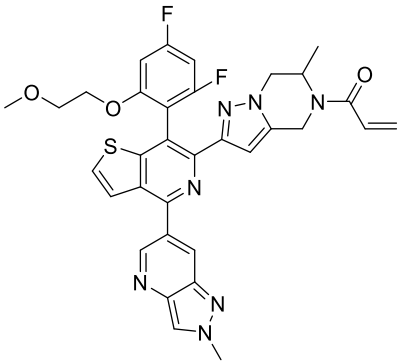
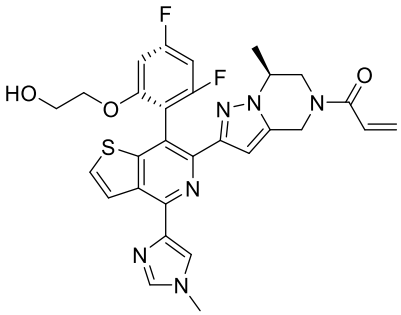
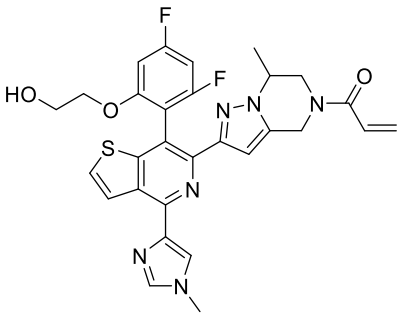
809		LCMS m/z [M+1]: 597,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06-8,09 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,2, 8,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 2,2, 9,3 Hz, 2H), 6,28 (dd, J = 1,7, 16,7 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,24-4,30 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
809a		
810		LCMS m/z [M+1]: 627,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 - 8,39 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 1H), 7,71 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 6,77 - 6,92 (m, 2H), 6,71 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,71 - 4,80 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,20 - 4,38 (m, 4H), 4,04 - 4,12 (m, 1H), 3,93 - 4,00 (m, 1H), 3,79 - 3,92 (m, 2H), 3,45 - 3,56 (m, 2H), 1,27 - 1,38 (m, 3H).

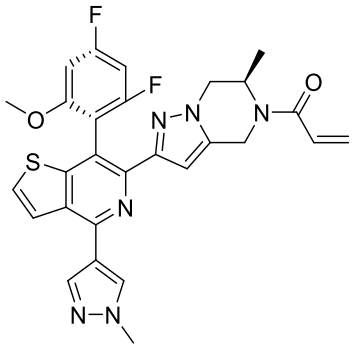
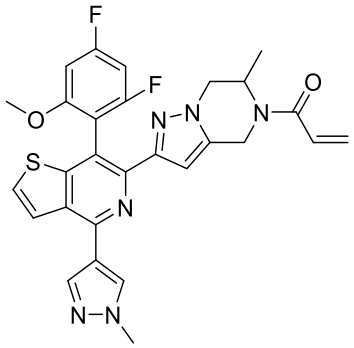
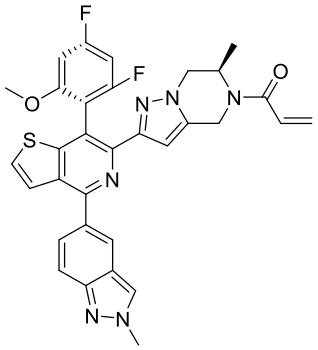
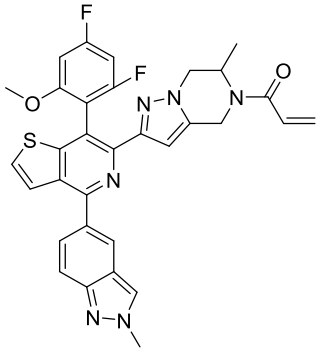
810a		
811		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 2,2, 9,3 Hz, 2H), 6,27 (dd, J = 1,7, 16,7 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,16-4,23 (m, 2H), 4,01-4,14 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
811a		
812		LCMS m/z [M+1]: 627,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 - 7,96 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 2H), 6,80 - 6,91 (m, 2H), 6,65 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,23 - 6,32 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,58 (s, 3H), 4,23 - 4,36 (m, 4H), 4,01 - 4,11 (m, 3H), 3,83 - 3,92 (m, 1H), 3,53 -

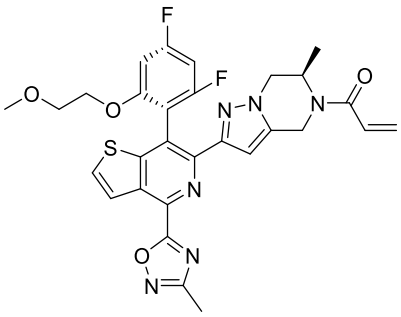
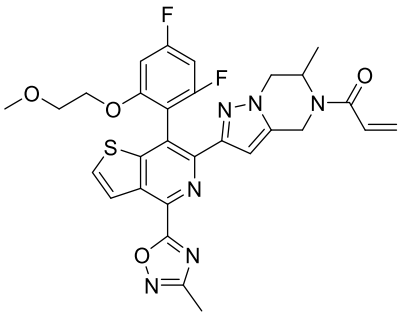
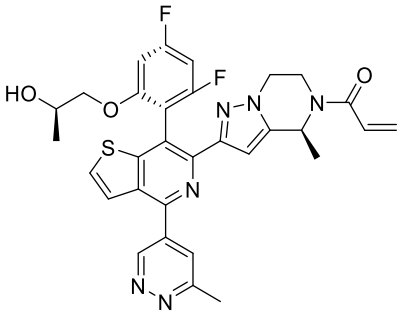
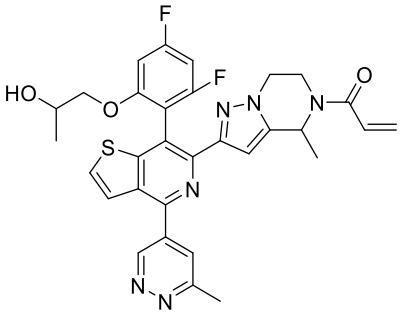
		3,63 (m, 2H), 1,28 – 1,33 (m, 3H).
813		LCMS m/z [M+1]: 657,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,64 – 6,91 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,41 - 5,76 (m, 1H), 4,00 - 4,25 (m, 4H), 3,70-3,95 (m, 2H), 3,38 - 3,49 (m, 5H), 3,17 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,32-1,60 (m, 3H).
813a		
814		LCMS m/z [M+1]: 657,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,69 – 6,91 (m, 3H), 6,13 – 6,32 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 0,8, 10,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,94 – 4,18 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,34 - 3,48 (m, 5H), 3,17 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

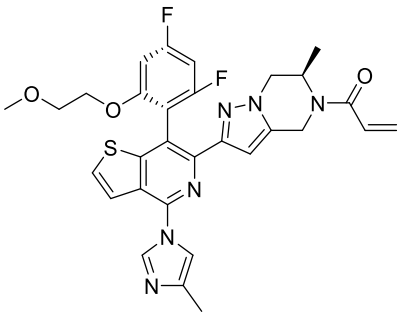
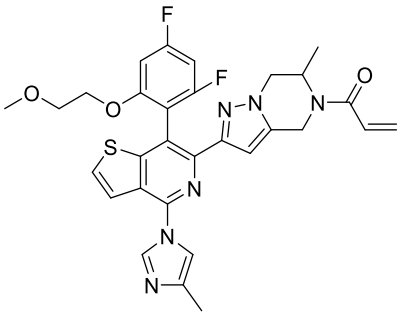
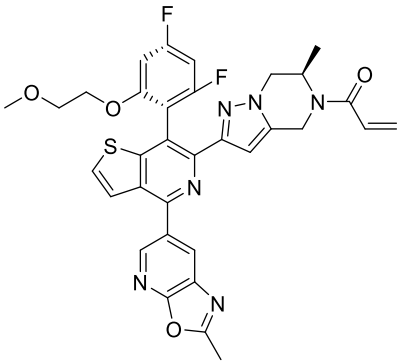
814a		
815		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62-7,75 (m, 3H), 6,73-6,93 (m, 2H), 6,65 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 4,11 (dd, J = 14,0, 3,9 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 9,4, 6,1 Hz, 1H), 3,71 – 3,88 (m, 3H), 1,23-1,35 (m, 3H), 0,90 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
815a		
816		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95-8,01(m, 3H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,70-6,96 (m, 3H), 6,28 (dd, J =1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,10-5,24 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,00-4,20 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (t, J =

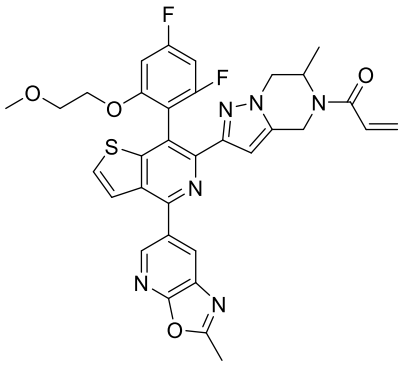
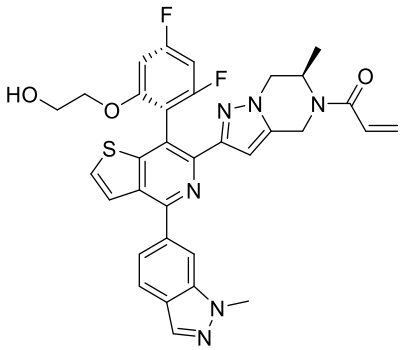
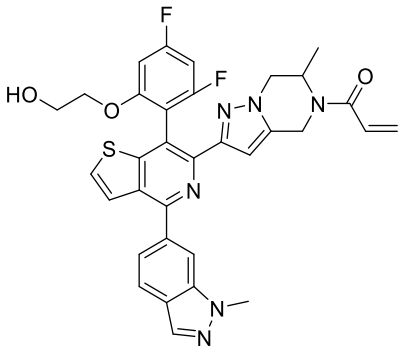
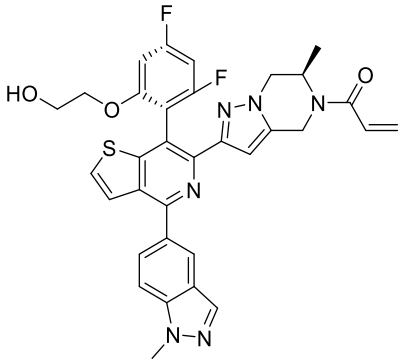
		4,8 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
816a		
817		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70-7,02 (m, 3H), 6,28 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz 1H), 5,10-5,24 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,25-4,40 (m, 2H), 4,00-4,20 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
817a		

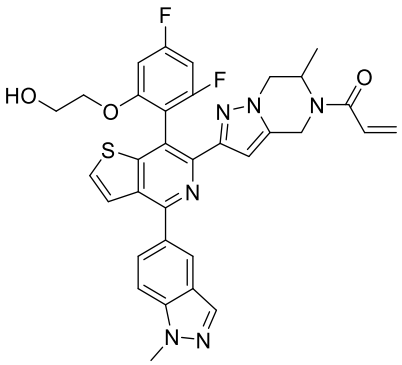
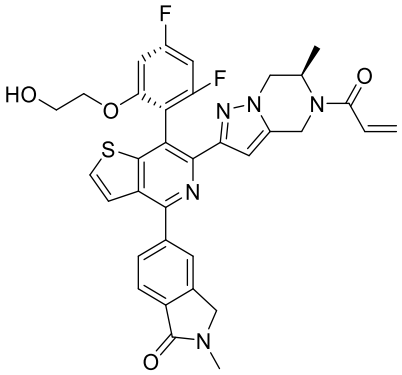
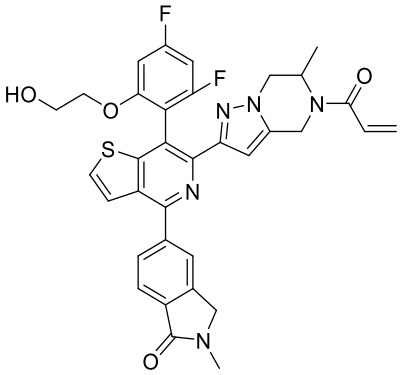
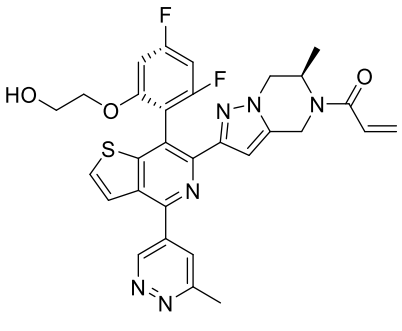
818		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9,25 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,74-6,94 (m, 3H), 6,20-6,30 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 1,6 , 10,4 Hz, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 4,40 (s, 3H), 4,00-4,30 (m, 4H), 3,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
818a		
819		LCMS m/z [M+1]: 577,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H),6,78-6,91 (m, 2H), 6,62-6,75 (m, 1H), 6,30 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,53-4,66 (m, 2H), 4,30-4,40 (m, 1H), 3,77-4,12 (m, 7H), 3,46-3,57 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 3H).
819a		

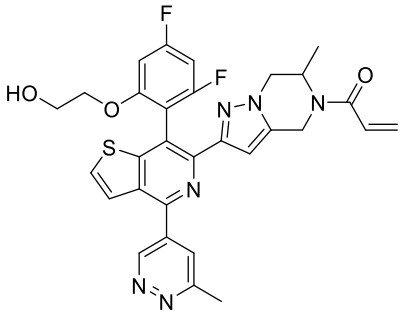
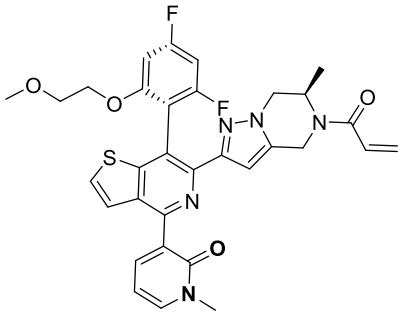
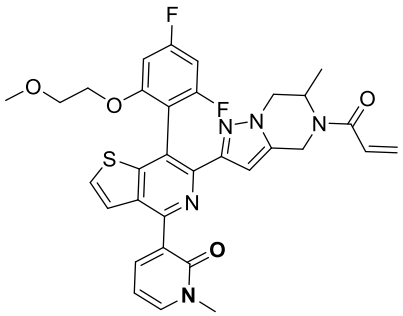
820		LCMS m/z [M+1]: 547,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,74-6,87 (m, 2H), 6,62-6,70 (m, 1H), 6,27 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,02-5,21 (m, 1H), 4,16-4,30 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
820a		
821		LCMS m/z [M+1]: 597,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,45-8,48 (m, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85-7,95 (m, 3H), 6,94-7,01 (m, 1H), 6,73-6,89 (m, 2H), 6,28 (dd, J = 1,7, 16,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,09-5,21 (m, 1H), 4,25-4,34 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
821a		

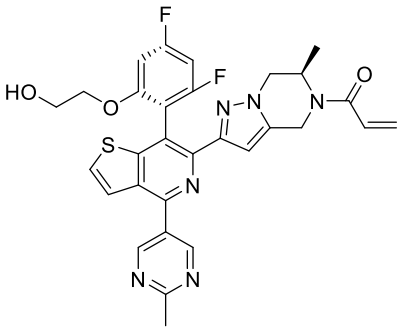
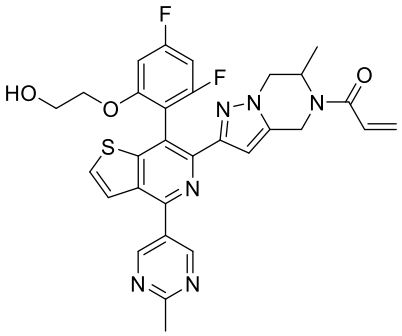
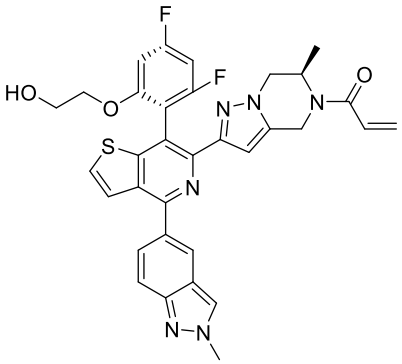
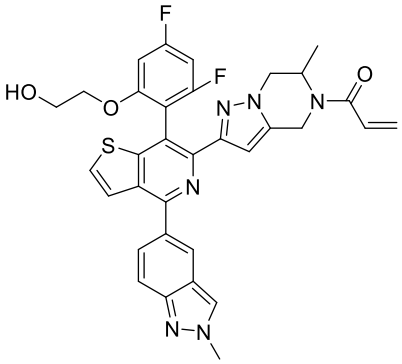
822		LCMS m/z [M+1]: 593,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,66-6,89 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,22-6,32 (m, 1H), 5,77-5,85 (m, 1H), 4,99-5,36 (m, 2H), 4,12-4,48 (m, 1H), 3,89-4,1 (m, 3H), 3,37 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,1-1,25 (m, 3H).
822a		
823		LCMS m/z [M+1]: 603,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 5,8, 16,4 Hz, 2H), 6,71-6,93 (m, 3H), 6,21-6,38 (m, 2H), 5,41-5,88 (m, 2H), 3,89-4,51 (m, 3H), 3,6-3,86 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
823a		

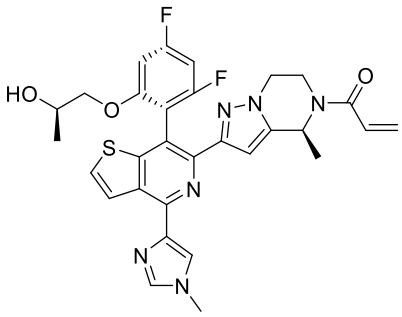
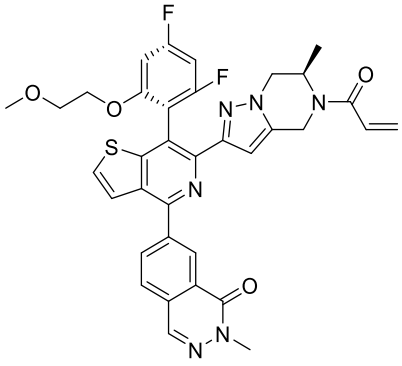
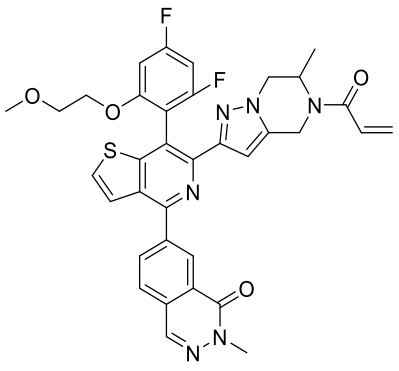
824		LCMS m/z [M+1]: 591,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,72-6,82 (m, 2H), 6,19-6,32 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,08-5,20 (m, 1H), 4,18-4,30 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,38 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02-3,05 (m, 3H), 2,51-2,55 (m, 3H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
824a		
825		LCMS m/z [M+1]: 643,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,77 (m, 2H), 6,74 – 6,67 (m, 1H), 6,32 – 6,21 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 5,34 – 5,04 (m, 2H), 4,69 – 4,36 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

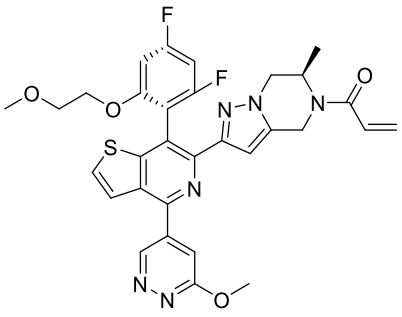
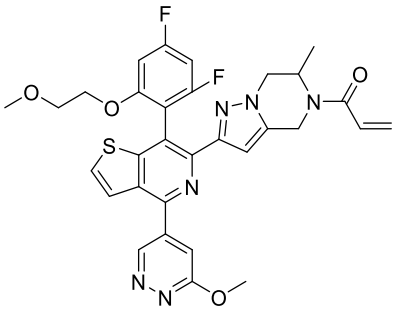
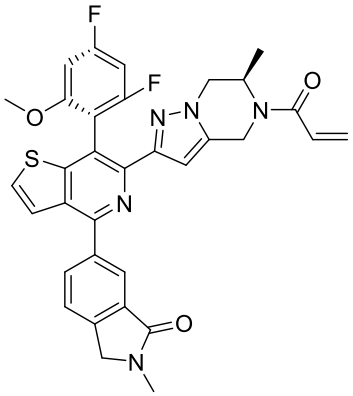
825a		
826		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 3H), 6,93 – 6,75 (m, 2H), 6,73 – 6,65 (m, 1H), 6,32 – 6,21 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,38 – 5,05 (m, 2H), 4,70 – 4,35 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,15 – 4,09 (m, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 2H), 3,66 – 3,50 (m, 2H), 1,16 (s, 3H).
826a		
827		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 11,4, 7,2 Hz, 2H), 7,01 - 6,82 (m, 3H), 6,28 (dd, J = 16,6, 1,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,11 – 3,96 (m, 2H), 3,60 (t, J

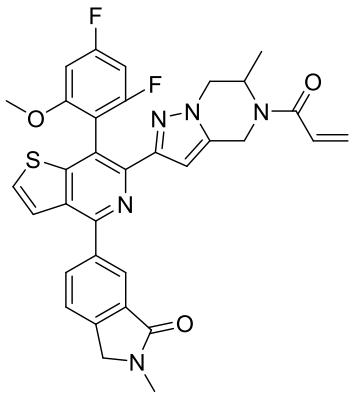
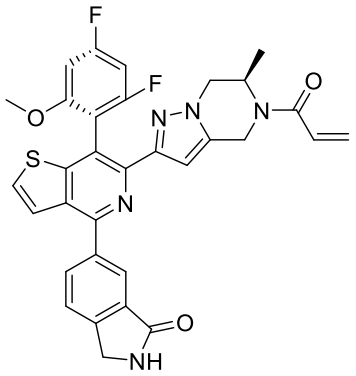
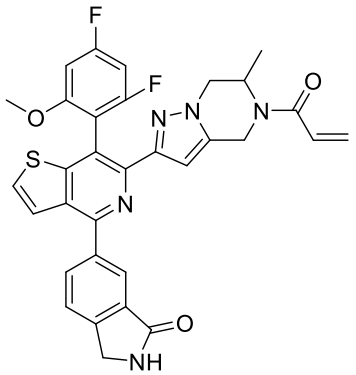
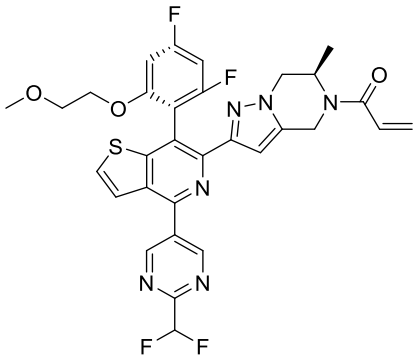
		= 4,6 Hz, 2H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
827a		
828		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88-6,66 (m, 3H), 6,31-6,24 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,09 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,64-3,46 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,28 (s, 1H), 1,17 (t, J = 8,8 Hz, 3H).
828a		
829		LCMS m/z [M+1]: 588,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,67 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 6,94 – 6,76 (m, 2H), 6,71 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,33 – 6,22 (m, 2H), 5,81

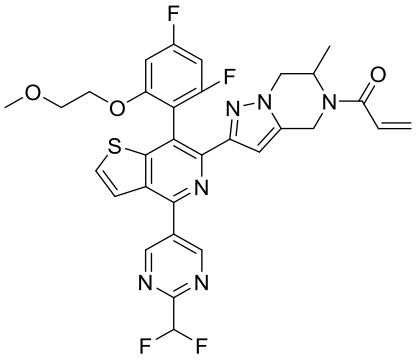
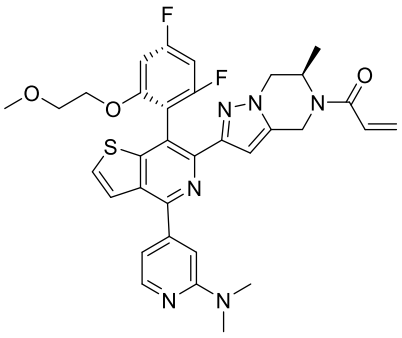
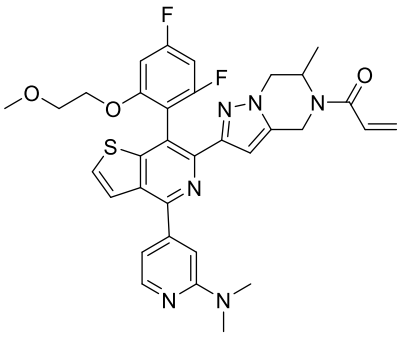
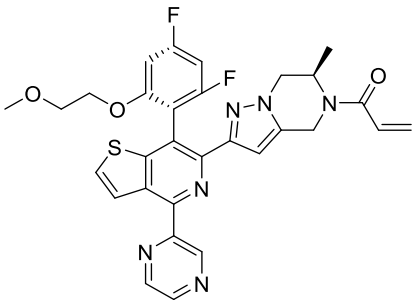
		(dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,84 – 4,53 (m, 1H), 4,56 – 4,15 (m, 2H), 4,10 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,04 – 3,88 (m, 2H), 3,62 – 3,45 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,17 (d, J = 5,4 Hz, 3H).
829a		
830		LCMS m/z [M+1]: 618,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 8,26 – 8,18 (m, 3H), 7,08 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,88 – 6,70 (m, 2H), 6,28 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,52 – 5,03 (m, 2H), 4,68 – 4,30 (m, 3H), 4,23 – 4,04 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,40 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
830a		

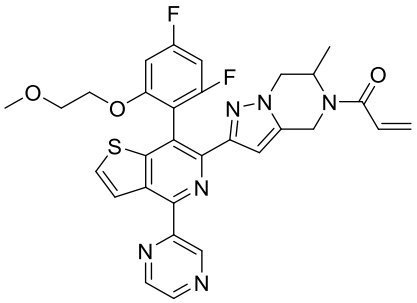
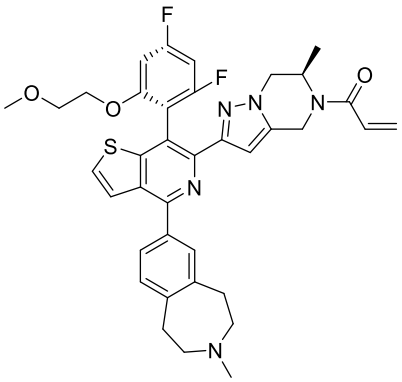
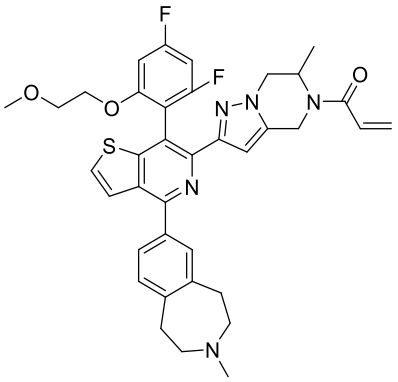
831		LCMS m/z [M+1]: 588,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 2H), 7,84 (d, J = 5,3, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, 1H), 6,93-6,75 (m, 2H), 6,74-6,64 (m, 1H), 6,35-6,19 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,40-5,03 (m, 2H), 4,74-4,34 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,63-3,44 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).
831a		
832		LCMS m/z [M+1]: 626,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,85 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,72-6,63 (m, 1H), 6,27 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 5,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,37-5,05 (m, 2H), 4,71-4,35 (m, 1H), 4,31-4,15 (m, 4H), 4,13-4,06 (m, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,66-3,51 (m, 2H), 1,15 (s, 3H).
832a		

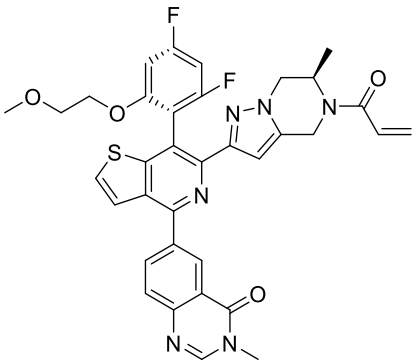
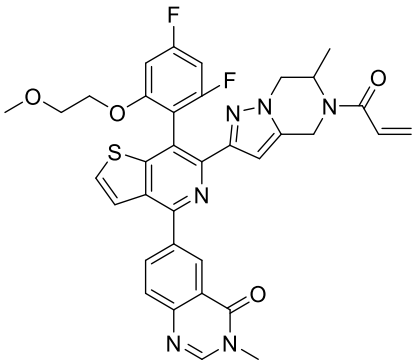
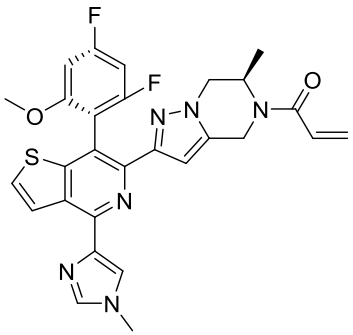
833		LCMS m/z [M+1]: 591,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (d, J = 5,72 Hz, 1H), 6,78-6,9 (m, 2H), 6,67-6,76 (m, 1H), 6,2-6,36 (m, 1H), 6,06-6,17 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,98 Hz, 1H), 5,45-5,72 (m, 1H), 3,98-4,51 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,64-3,75 (m, 2H), 1,34-1,55 (m, 3H), 0,85 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
834		LCMS m/z [M+1]: 669,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (m, 1H), 8,56 (dd, J = 1,64, 8,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,66-6,75 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,26 (dd, J = 1,72, 16,72 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 1,72, 10,64 Hz, 1H), 5,05-5,21 (m, 1H), 4,12-4,29 (m, 1H), 3,96-4,11 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,42 (t, J = 4,64 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,18 (d, J = 5,88 Hz, 3H).
834a		

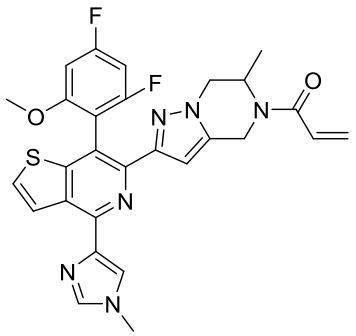
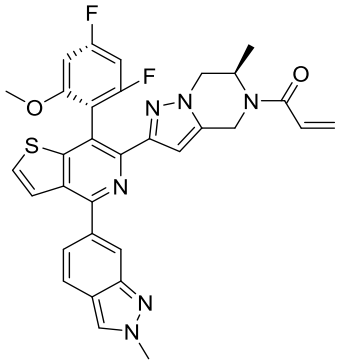
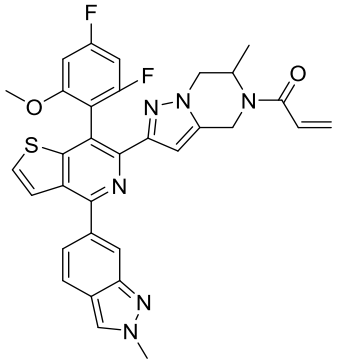
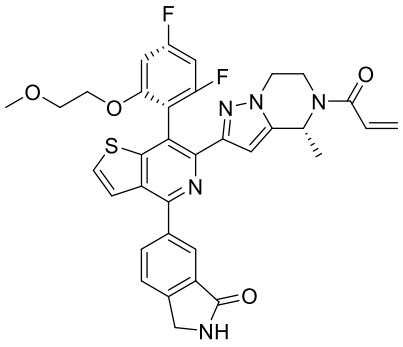
835		LCMS m/z [M+1]: 619,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,74 - 6,89 (m, 2H), 6,71 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,22 – 6,31 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 4,58 (s, 4H), 4,17 - 4,26 m, 1H), 4,05 – 4,10 (m, 1H), 3,95 - 4,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,39 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,19 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
835a		
836		LCMS m/z [M+1]: 612,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s,1H), 8,23 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H),7,86(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,73-6,86 (m, 2H), 6,27 (dd , J = 1,7, 16,7 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,15-4,31 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,30-3,31 (m, 1H), 3,29-3,30 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

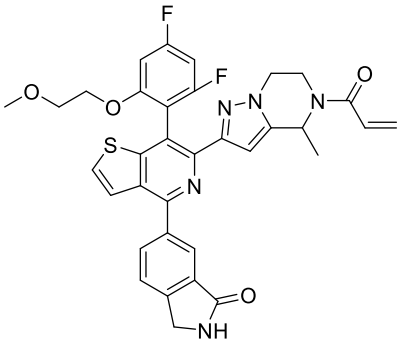
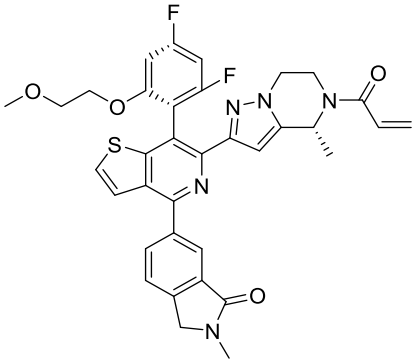
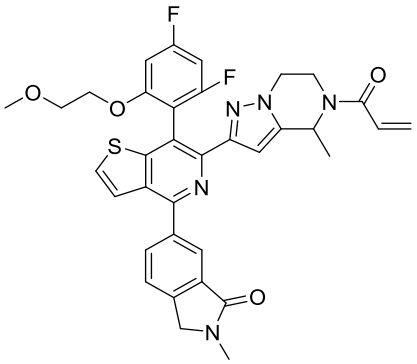
836a		
837		LCMS m/z [M+1]: 598,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,72-6,88 (m, 2H), 6,27 (dd, J = 1,7, 16,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,81 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,05-5,21 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,16-4,33 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
837a		
838		LCMS m/z [M+1]: 638,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,55 (s, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,06-6,66 (m, 4H), 6,32-6,21 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,40-5,00 (m, 2H), 4,72- 4,35 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,7 Hz, 2H),

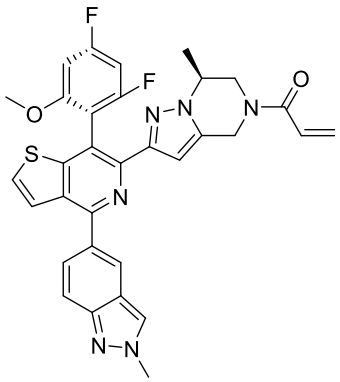
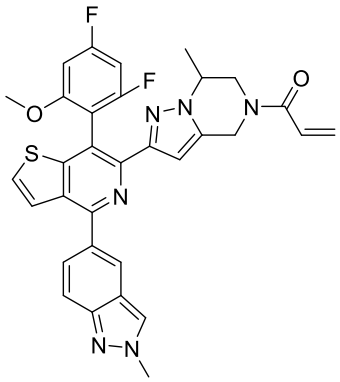
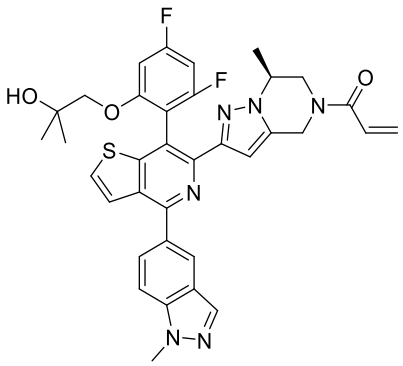
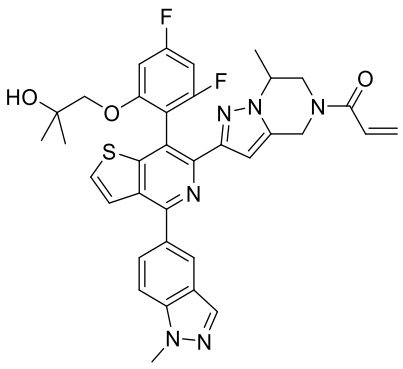
		3,04 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).
838a		
839		LCMS m/z [M+1]: 631,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,3, 1,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,72 – 6,63 (m, 1H), 6,30 – 6,19 (m, 2H), 5,86 – 5,76 (m, 1H), 5,37 – 5,05 (m, 2H), 4,74 – 4,32 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 3,04 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).
839a		
840		LCMS m/z [M+1]: 588,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,82 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,72 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,28 (d, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H),

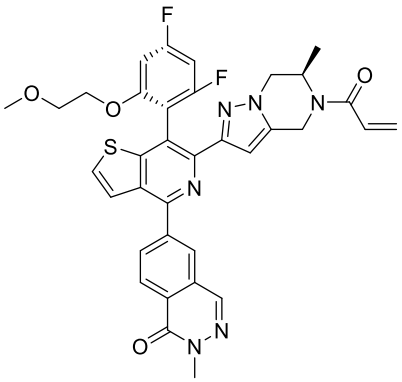
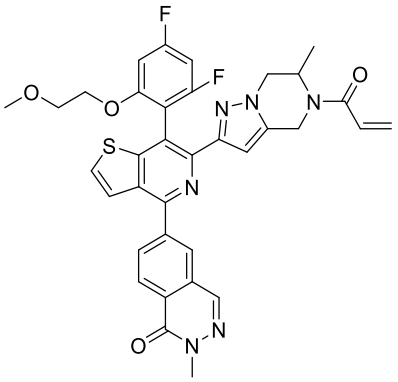
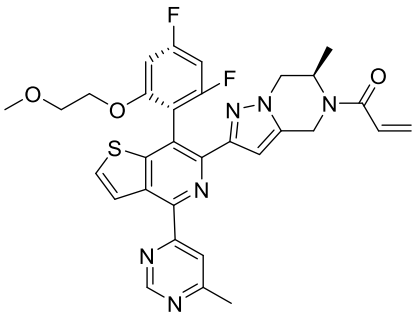
		5,42 – 5,10 (m, 2H), 4,70 – 4,38 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 2H), 3,99 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).
840a		
841		LCMS m/z [M+1]: 670,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,91 (m, 3H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,71-6,86 (m, 2H), 6,28 (dd, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 6,13-6,21 (m, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,07-5,21 (m, 1H), 4,22-4,32 (m, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,99-4,13 (m, 2H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,34-3,48 (m, 4H), 3,11-3,28 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
841a		

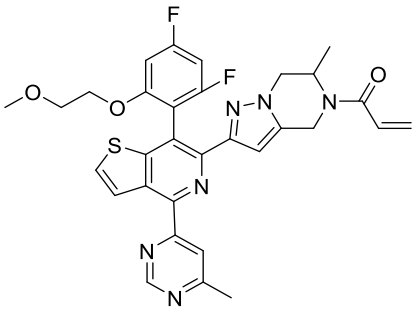
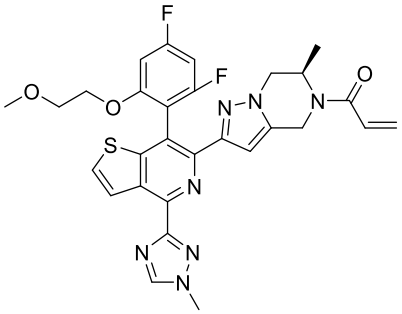
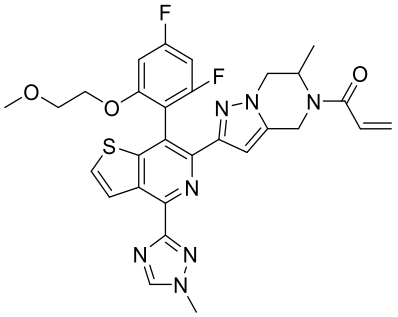
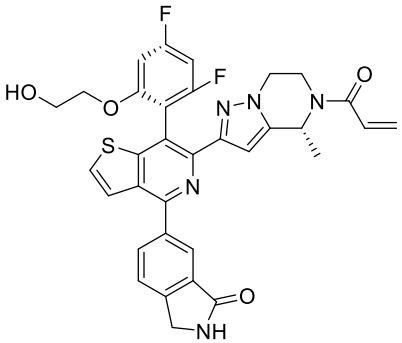
842		LCMS m/z [M+1]: 669,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 20,7, 5,6 Hz, 2H), 6,74-6,89 (m, 2H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,23-6,34 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,08-5,20 (m, 1H), 4,33-4,73 (m, 2H), 4,14-4,27 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,43 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
842a		
843		LCMS m/z [M+1]: 547,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,75-6,91 (m, 2H), 6,64-6,68 (m, 1H), 6,27 (dd, J = 1,7, 16,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,09-5,13 (m, 1H), 4,23-4,25 (m, 1H), 4,11 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,17-1,18 (m, 3H).

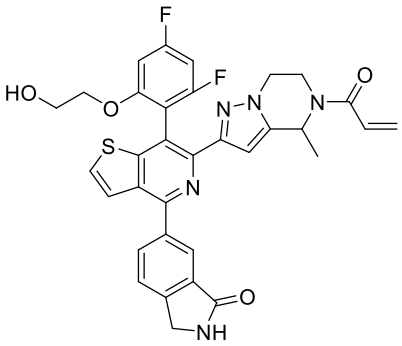
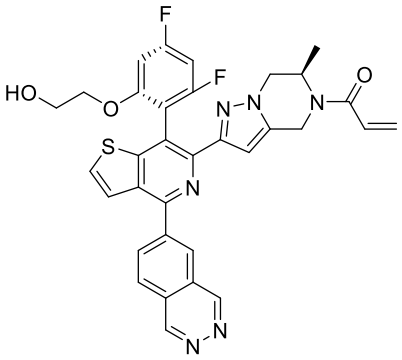
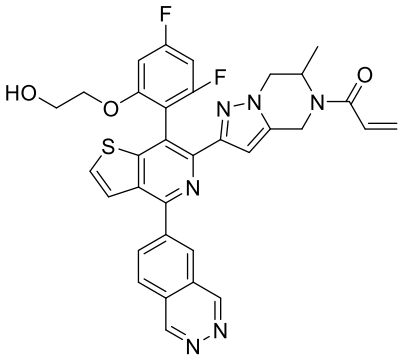
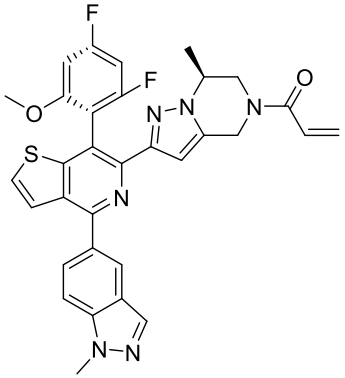
843a		
844		LCMS m/z [M+1]: 597,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 3H), 6,81 (d, J = 10,56 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 8,92 Hz, 1H), 6,23-6,28 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,02-5,25 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,18-4,27 (m, 4H), 4,09 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,14-1,24 (m, 3H).
844a		
845		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,20-6,35 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,55-5,75 (m, 1H), 4,58-4,63 (m, 3H), 4,35-4,47 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,96-4,12 (m, 3H), 3,65-3,86 (m, 1H) 3,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H),

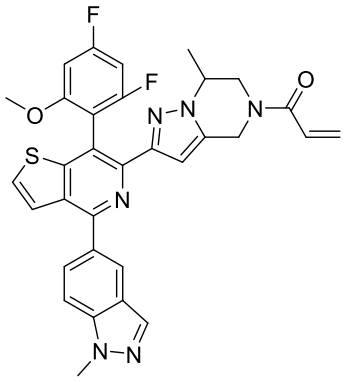
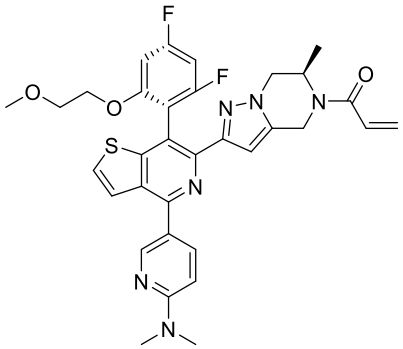
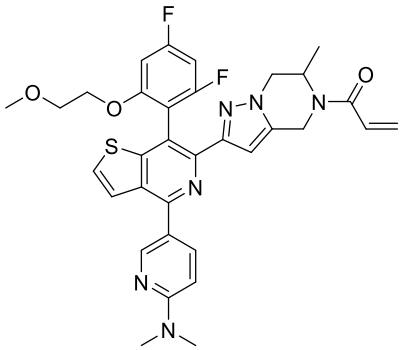
		3,03 (s, 3H), 1,35-1,58 (s, 3H).
845a		
846		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 6,72 (td, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,46-5,77 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,17 (dd, J = 2,8, 12,4 Hz, 1H), 3,96-4,12 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H).
846a		

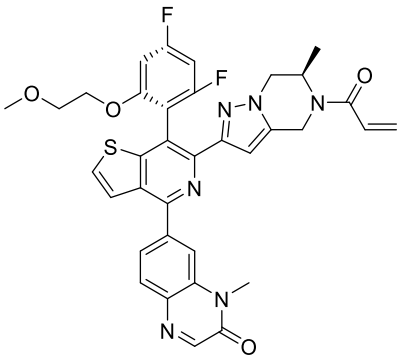
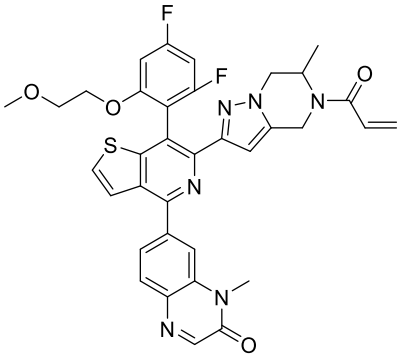
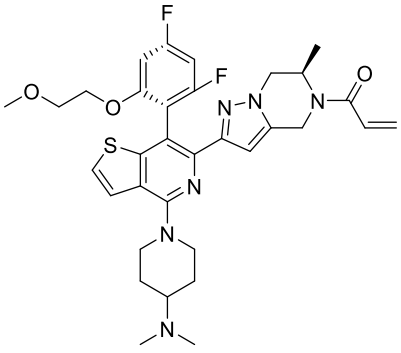
847		LCMS m/z [M+1]: 597,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 6,91 – 6,74 (m, 2H), 6,70 – 6,60 (m, 1H), 6,36 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 6,32 – 6,20 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 4,10 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,89 – 3,78 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).
847a		
848		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 6,74-6,89 (m, 2H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,23-6,33 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,06-5,18 (m, 1H), 4,31-4,72 (m, 2H), 4,04-4,28 (m, 5H), 3,65-3,77 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,80-0,93 (m, 6H).
848a		

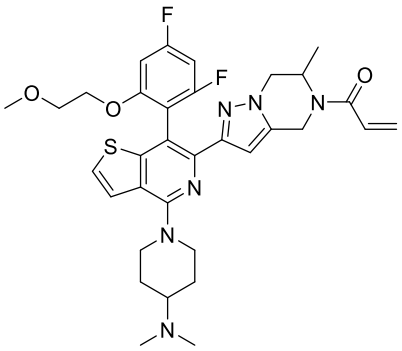
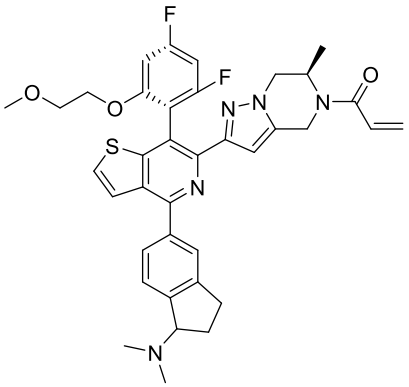
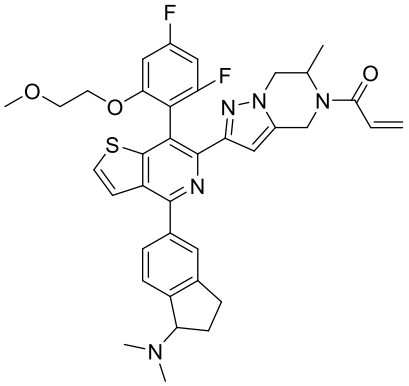
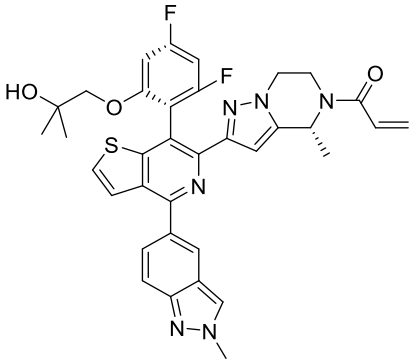
849		LCMS m/z [M+1]: 669,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45-8,58 (m, 4H), 7,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,66-6,95 (m, 3H), 6,23 - 6,31 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 4,58 (s, 4H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,43 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,19 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
849a		
850		LCMS m/z [M+1]: 602,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,76 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,28 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,40 – 5,01 (m, 2H), 4,55 – 4,15 (m, 2H), 4,12 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,38 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 9,8 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

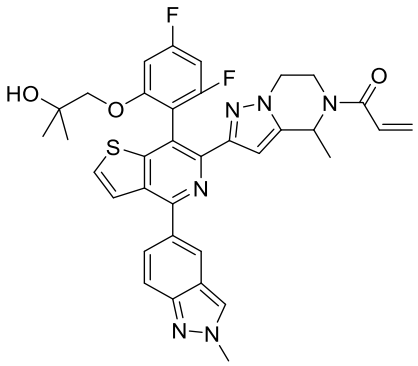
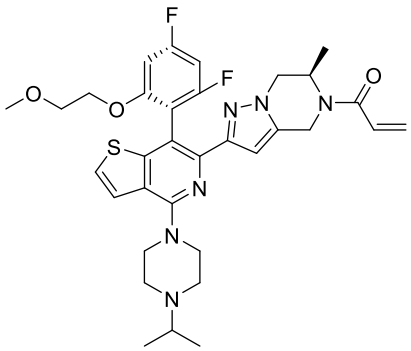
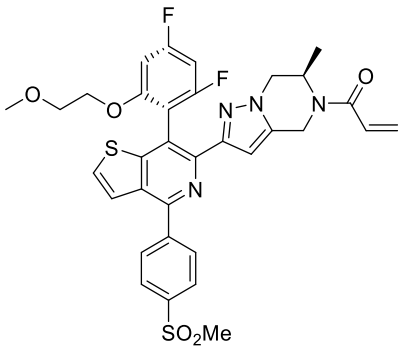
850a		
851		LCMS m/z [M+1]: 592,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.,88 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,27 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,11-5,22 (m, 1H), 4,23-4,27 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,02-4,11 (m, 2H), 3,38 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,11-1,25 (m, 3H).
851a		
852		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,27 (dd, J=8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J=16,8, 10,6 Hz, 2H), 6,61-6,68 (m 1H), 6,29 (s, 2H), 5,81 (d, J=12,0 Hz, 1H), 5,43-5,68 (m, 1H), 4,60 (d, J=4,0 Hz, 3H), 4,12-4,22 (m, 1H), 3,91-4,08 (m, 3H), 3,50-3,64 (m, 2H), 1,40-1,56 (m, 3H).

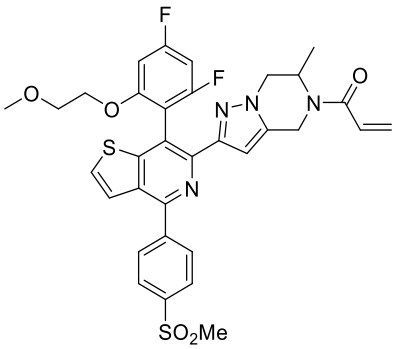
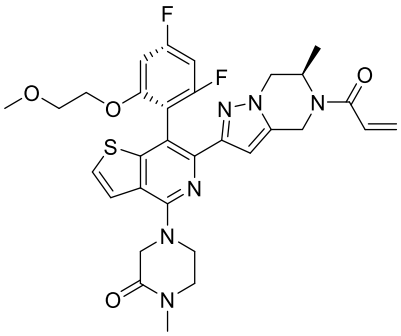
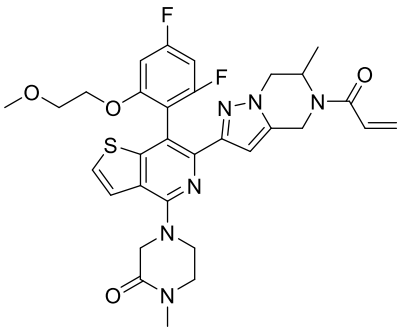
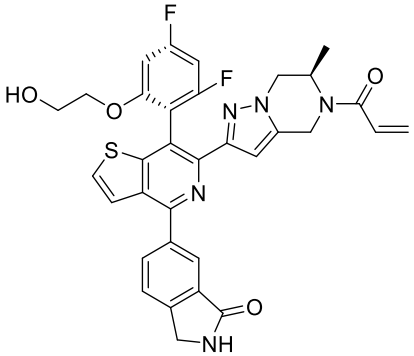
852a		
853		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 9,06 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 20,8, 5,6 Hz, 2H), 6,94 – 6,72 (m, 3H), 6,30 (dd, J = 16,6, 1,8 Hz, 2H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,14 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,60 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 1H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
853a		
854		LCMS m/z [M+1]: 597,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 20,8, 7,2 Hz, 2H), 6,86 – 6,64 (m, 3H), 6,21 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 27,0 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,09 (s, 3H),

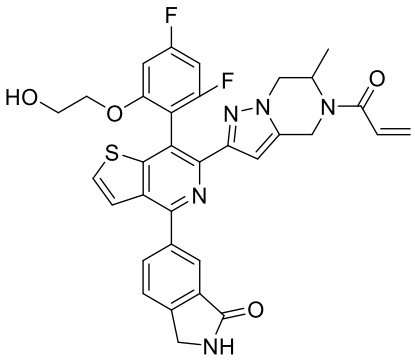
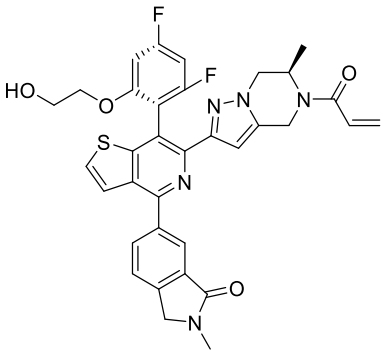
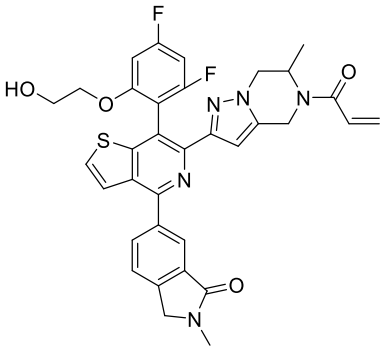
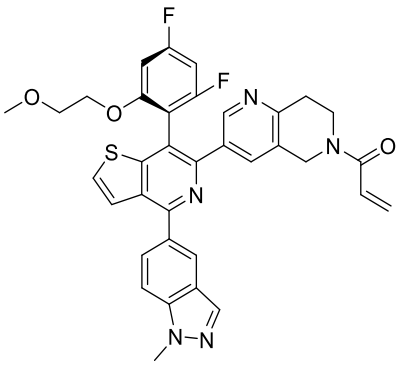
		3,83 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,34 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 16,8 Hz, 2H).
854a		
855		LCMS m/z [M+1]: 631,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,71 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,85 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 6,68 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,30 – 6,21 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,29 (d, J = 69,5 Hz, 2H), 4,14 – 4,02 (m, 2H), 4,02 – 3,94 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,21 (d, J = 10,3 Hz, 6H), 3,03 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).
855a		

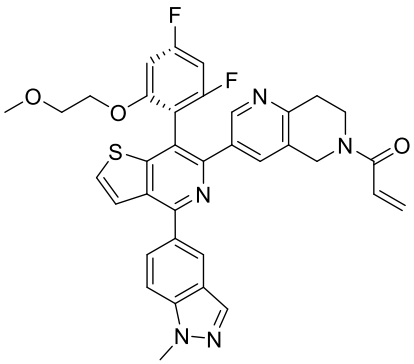
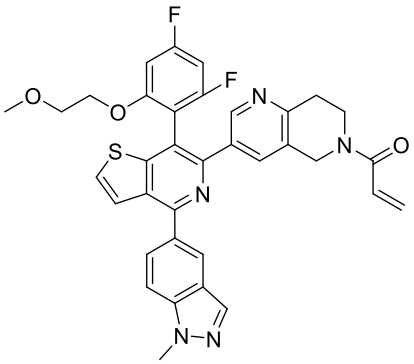
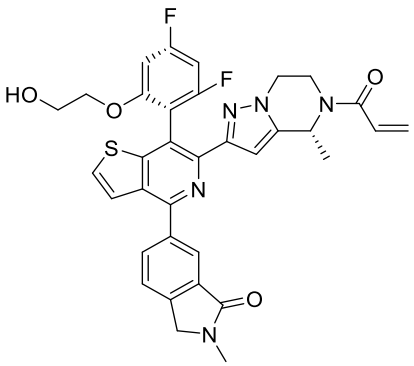
856		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,74 (td, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,08-5,26 (m, 2H), 4,20-4,45 (m, 2H), 4,08-4,19 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,21 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
856a		
857		LCMS m/z [M+1]: 637,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54-7,73 (m, 2H), 6,66-6,87 (m, 2H), 6,63 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 4,98-5,08 (m, 1H), 4,40 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 4,04-4,20 (m, 2H), 3,87 - 4,03 (m, 2H), 3,43 - 3,55 (m, 1H), 3,26 - 3,36 (m, 3H), 3,19 - 3,25 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 2,21 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,88-2,08 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

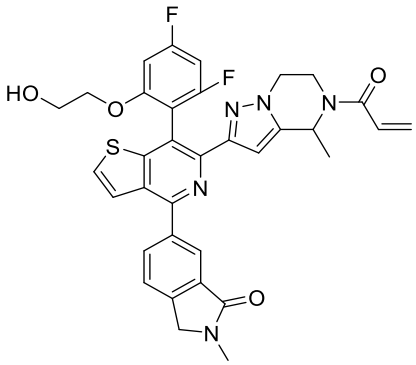
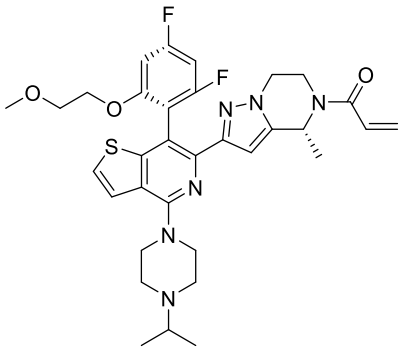
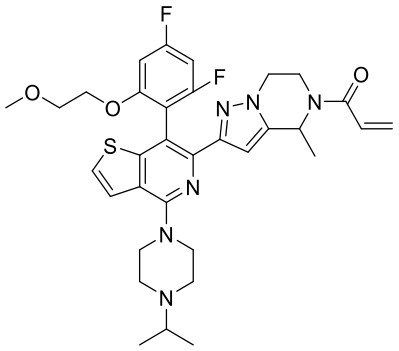
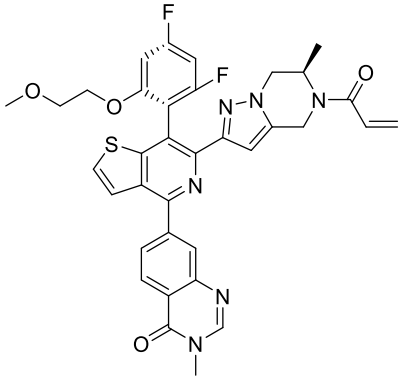
857a		
858		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s,1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,74-6,92 (m, 3H), 6,18-6,30 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 4,90-5,45 (m, 3H), 4,20-4,70 (m, 2H), 4,00-4,20 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,50-2,70 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
858a		
859		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77-7,86 (m, 3H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,68-6,81 (m, 2H), 6,20 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,74 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,34-5,68 (m, 1H), 4,18-4,45

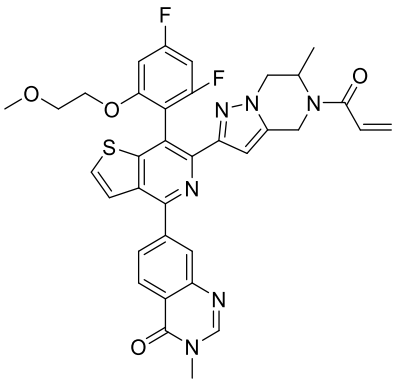
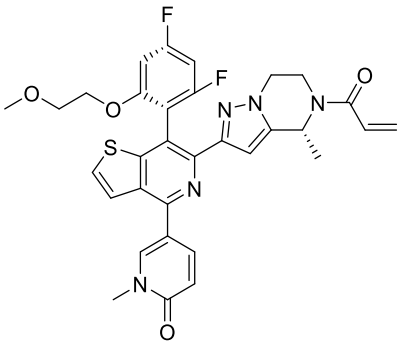
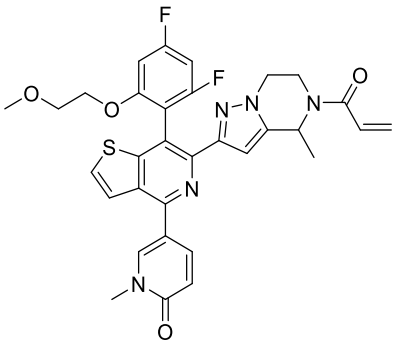
		(m, 5H), 3,96-4,14 (m, 1H), 3,54-3,78 (m, 3H), 1,25-1,41(m, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,79 (d, J = 5,2 Hz, 3H).
859a		
860		LCMS m/z [M+1]: 637,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61-7,69 (m, 2H), 6,72-6,87 (m, 2H), 6,63-6,71 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 1,7, 16,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,03-5,19 (m, 1H), 4,15-4,28 (m, 1H), 3,94-4,13 (m, 3H), 3,42-3,71 (m, 6H), 3,39 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
861		LCMS m/z [M+1]: 665,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16-8,24 (m, 4H), 7,90 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 6,27 (dd, J=1,7, 16,7 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,80 (dd, J=1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,02-5,32 (m, 1H), 4,19-4,30 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 2H), 3,96-4,05 (m, 1H), 3,42 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,18 (d, J=6,4 Hz, 3H).

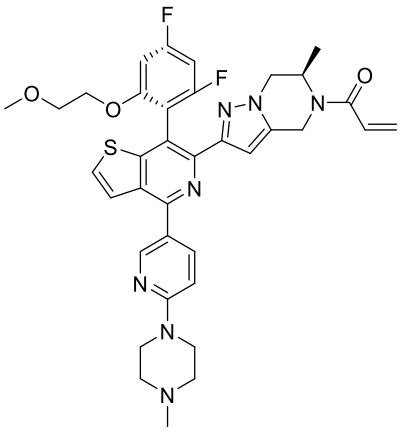
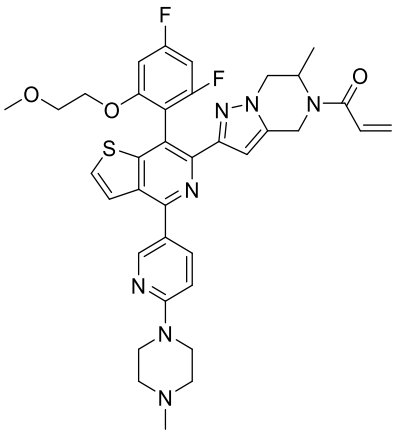
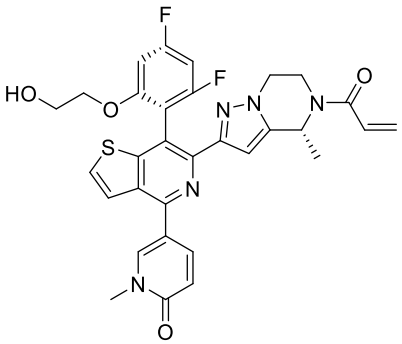
861a		
862		LCMS m/z [M+1]: 623,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (dd, J = 5,7, 11,6 Hz, 2H), 6,85-6,90 (m, 2H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 1,8, 16,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,06-5,20 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,18-4,30 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 3H), 3,95-4,08 (m, 2H), 3,68 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
862a		
863		LCMS m/z [M+1]: 628,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 31,2, 5,6 Hz, 2H), 6,89-6,68 (m, 3H), 6,35-6,23 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,12-3,99 (m, 3H), 3,62-3,57 (m, 2H), 1,18 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

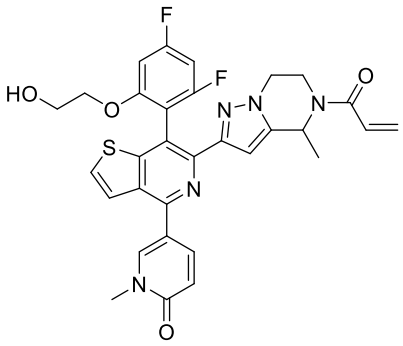
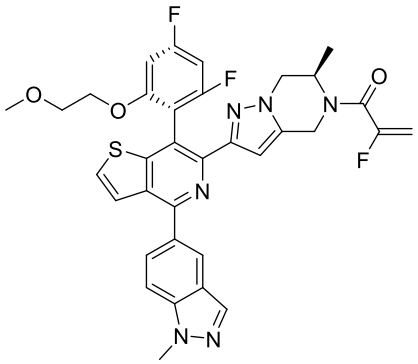
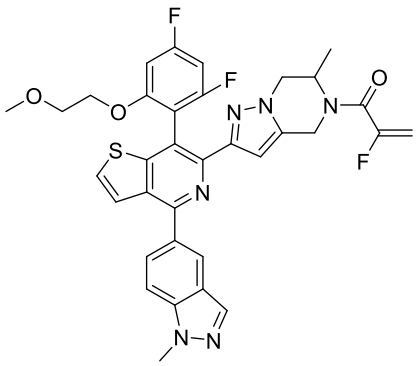
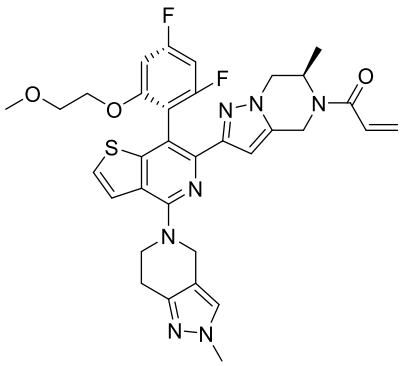
863a		
864		LCMS m/z [M+1]: 643,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,85-7,67 (m, 3H), 6,89-6,68 (m, 3H), 6,38-6,24 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,21 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,13-3,96 (m, 3H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,29 (s, 2H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
864a		
865		LCMS m/z [M+1]: 638,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 3H), 6,97 – 6,78 (m, 2H), 6,75 – 6,64 (m, 1H), 6,32 – 6,22 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 21,4 Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,56 – 3,45 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,07 – 2,97 (m, 2H).

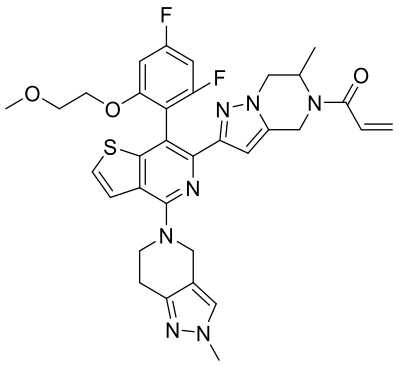
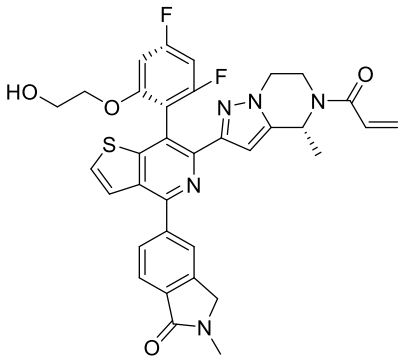
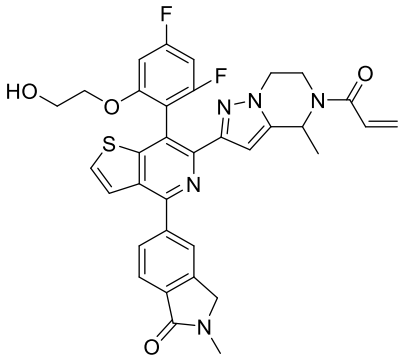
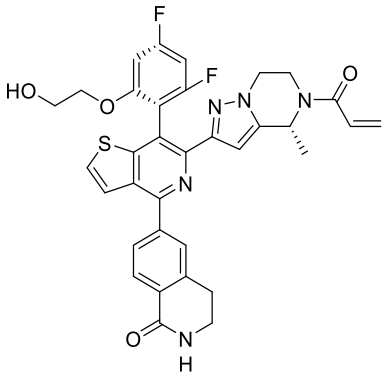
866		LCMS m/z [M+1]: 638,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 3H), 6,96 – 6,79 (m, 2H), 6,76 – 6,63 (m, 1H), 6,33 – 6,20 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 21,4 Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,13 – 4,04 (m, 2H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,10 – 2,93 (m, 2H).
866a		
867		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,18-8,27 (m, 1H), 7,74-7,87 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 2,0, 5,8 Hz, 1H), 6,79-6,95 (m, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,15-6,35 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,38-5,71 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,29-4,49 (m, 1H), 4,11-4,24 (m, 1H), 3,92-4,08 (m, 3H), 3,46-3,75 (m, 3H), 3,23-3,28 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,31-1,48 (m, 3H).

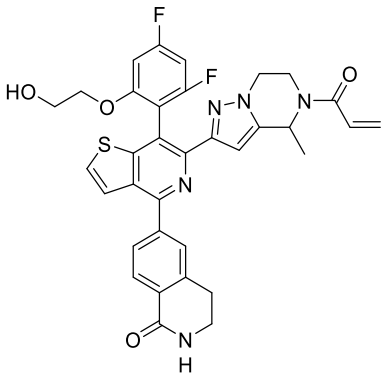
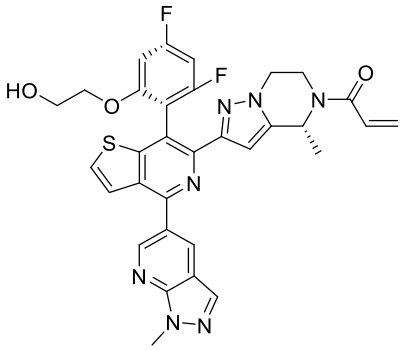
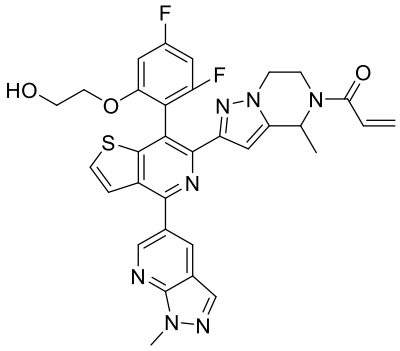
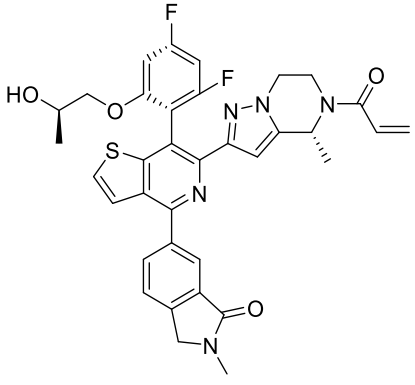
867a		
868		LCMS m/z [M+1]: 637,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61-7,66 (m, 2H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,63-6,68 (m, 1H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,81-5,84 (m, 1H), 5,46-5,68 (m, 1H),4,42 (s, 2H), 4,15-4,18 (m, 1H), 3,96-4,07 (m, 3H), 3,59-3,64 (m, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,39-3,41 (m, 2H), 3,30-3,31 (m, 3H), 3,28-3,29 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,31-1,45 (m, 3H)
868a		
869		LCMS m/z [M+1]: 669,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,3, Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,75-6,92 (m, 2H), 6,70 (td, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,27 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 4,99 - 5,24 (m, 1H), 4,88 - 4,96

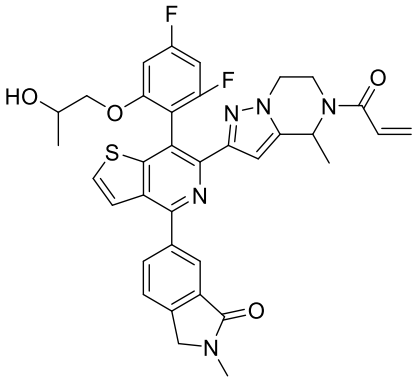
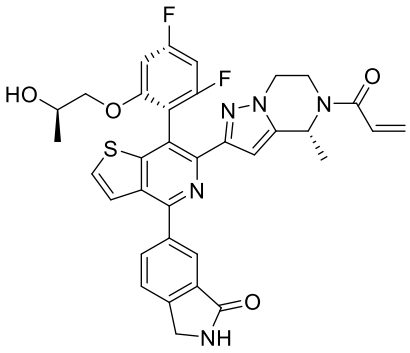
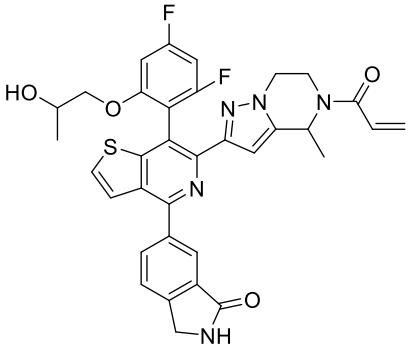
		(m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,95 – 4,31 (m, 4H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
869a		
870		LCMS m/z [M+1]: 618,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 2,4, 9,4 Hz, 1H), 7,75 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,67-6,74 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,4, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,72 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,39-4,42 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 3,0, 12,6 Hz, 1H), 3,09-3,98 (m, 3H), 3,40 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,33-1,51 (m, 3H)
870a		

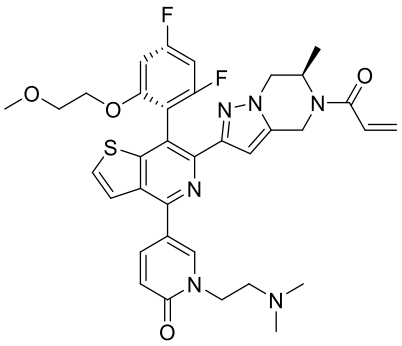
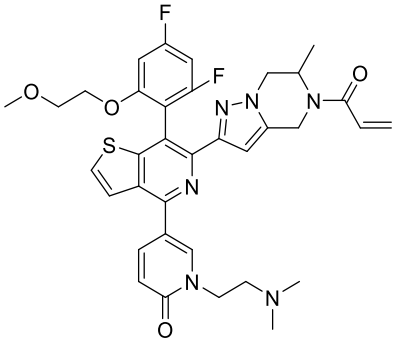
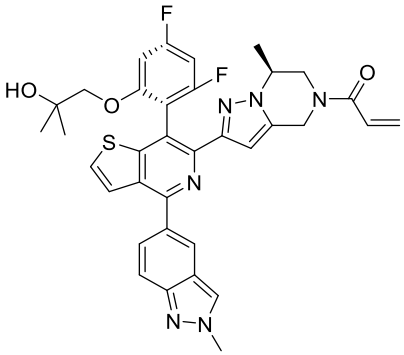
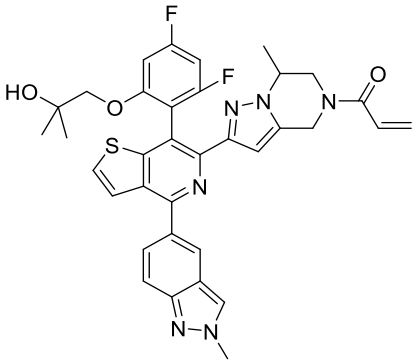
871		LCMS m/z [M+1]: 686,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,79 (td, J = 2,8, 9,2 Hz, 2H), 6,28 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 4,89 – 5,27 (m, 1H), 3,97 – 4,49 (m, 4H), 3,48 – 3,76 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
871a		
872		LCMS m/z [M+1]: 604,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,46 (m, 1H), 8,19 - 8,28 (m, 1H), 7,67 - 7,82 (m, 2H), 6,62 – 6,92 (m, 4H), 6,20 - 6,33 (m, 1H), 6,11 -6,17 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,86 – 4,13 (m, 4H), 3,73 (d, J = 2,5 Hz, 4H), 3,44 - 3,63 (m, 4H), 1,31-1,48 (m, 3H).

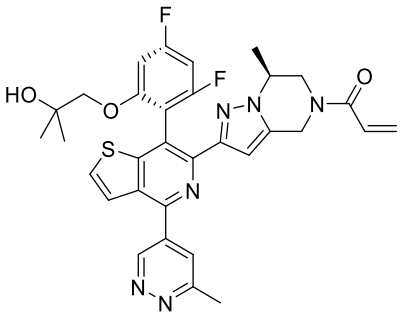
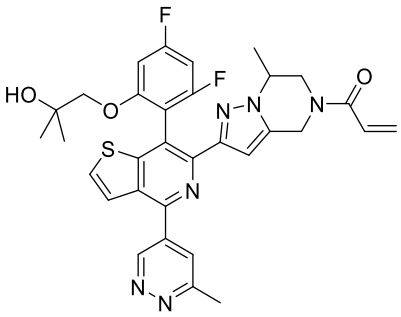
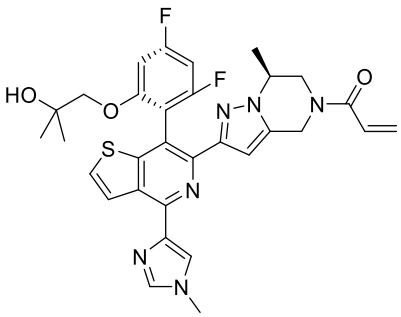
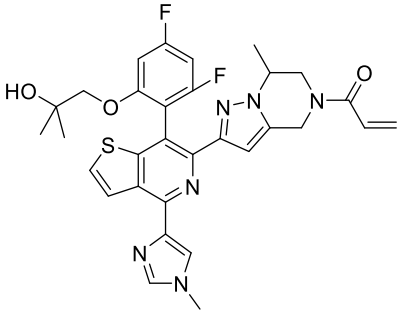
872a		
873		LCMS m/z [M+1]: 659,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,78 (m, 3H), 6,85 (d, J = 11,2, 1H), 6,69 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,21 – 5,37 (m, 2H), 5,12 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,66 (m, 2H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,96 – 4,13 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
873a		
874		LCMS m/z [M+1]: 646,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,71-6,93 (m, 2H), 6,28 (dd, J = 1,6, 16,4 Hz, 1H), 5,78-5,86 (m, 2H), 5,10-5,21 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,22-4,50 (m, 5H), 4,04-4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,18

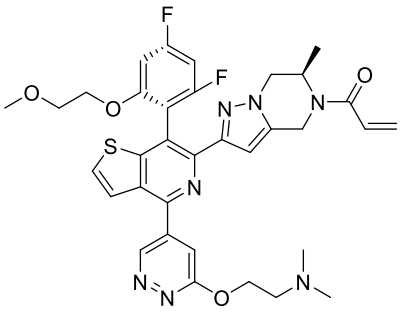
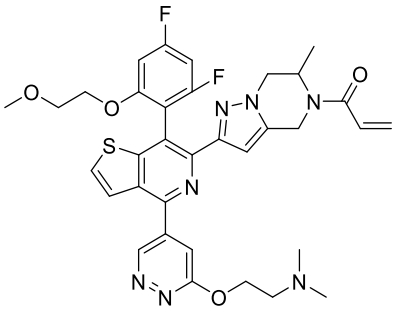
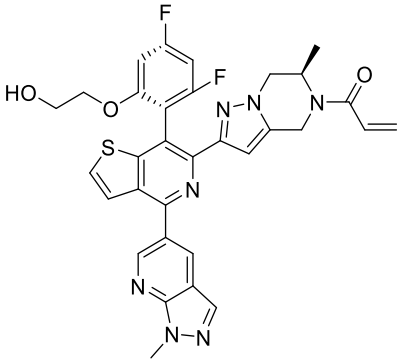
		(t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
874a		
875		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77-7,88 (m, 1H), 7,67-7,74 (m, 1H), 6,63-6,96 (m, 3H), 6,17-6,35 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,43-5,77 (m, 1H), 3,91-4,25 (m, 4H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,38-1,55 (m, 3H).
875a		
876		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (m, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H),7,93-7,98 (m, 2H), 7,77-7,80 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 6,75-6,87 (m, 2H), 6,27-6,31 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,81(d, J =10,6 Hz, 1H), 5,40-5,71 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,01-4,08 (m, 3H), 3,71-3,85 (m,

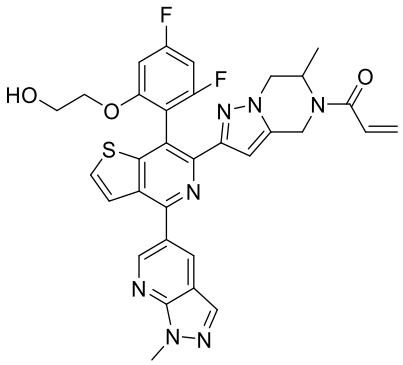
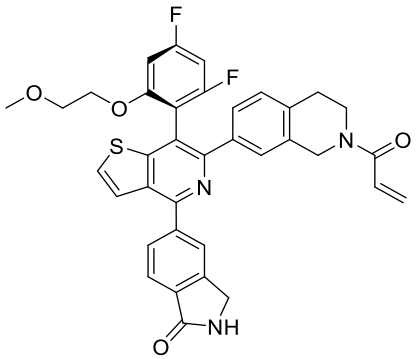
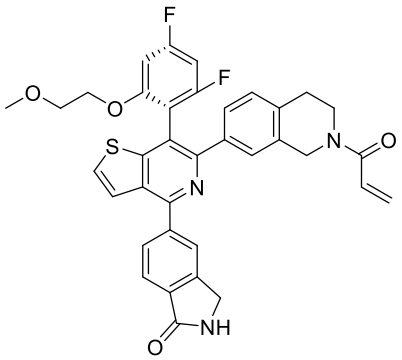
		1H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,15-3,19 (m, 2H), 1,26-1,50 (m, 3H).
876a		
877		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,74-6,87 (m, 2H), 6,29 (d, J=16,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (dd, J=1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,71 (m, 1H), 4,27-4,44 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,02-4,07 (m, 3H), 3,56-3,60 (m, 3H), 1,33-1,51 (m, 3H).
877a		
878		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,76-6,87 (m, 2H), 6,29 (d, 16,2 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (dd,

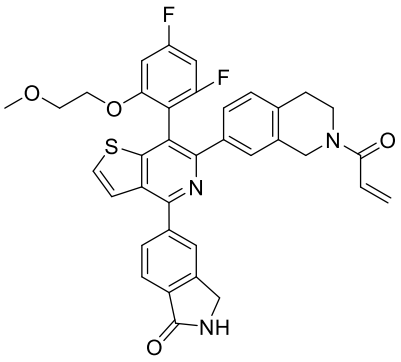
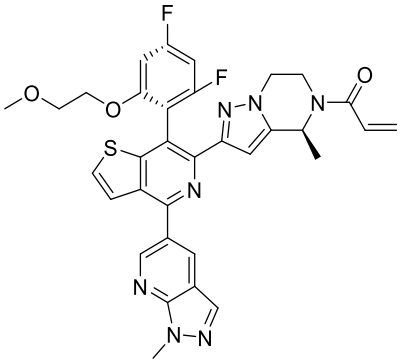
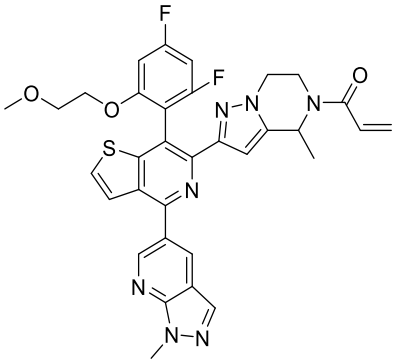
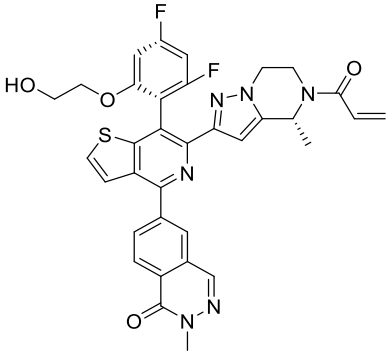
		J=1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,70 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,25-4,29 (m, 1H), 4,10-4,12 (m, 1H), 3,86-3,88 (m, 2H), 3,73-3,77 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,33-1,51 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
878a		
879		LCMS m/z [M+1]: 642,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75-6,87 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,72 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,10-4,46 (m, 3H), 3,83-3,88 (m, 2H), 3,73-3,77 (m, 1H), 1,33-1,51 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
879a		

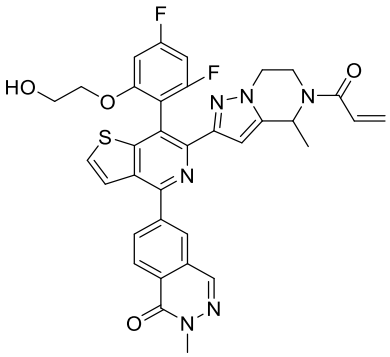
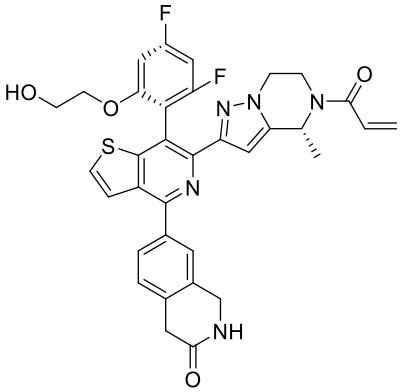
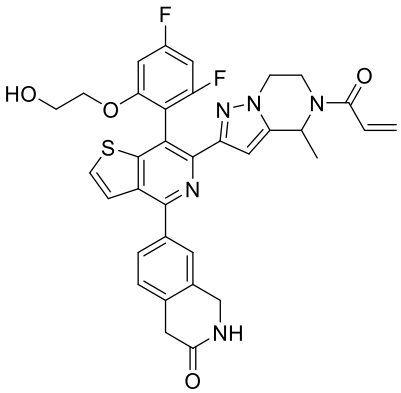
880		LCMS m/z [M+1]: 675,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34-8,5 (m, 1H), 8,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 6,61-6,93 (m, 4H), 6,23-6,32 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,76-5,86 (m, 1H), 5,03-5,31 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,18-4,42 (m, 3H), 3,93-4,17 (m, 3H), 3,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,85-3,02 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 1,2 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
880a		
881		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 6,76-6,92 (m, 2H), 6,62-6,70 (m, 1H), 6,41-6,48 (m, 1H), 6,22-6,32 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,22-4,33 (m, 4H), 4,07-4,14 (m, 1H), 3,68-3,86 (m, 3H), 1,26-1,35 (m, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).
881a		

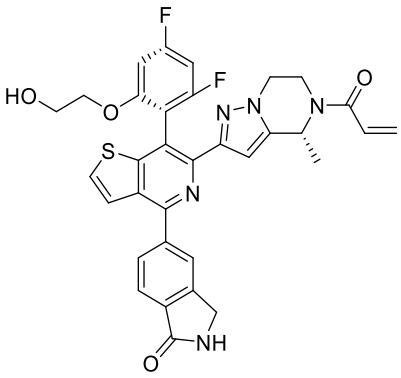
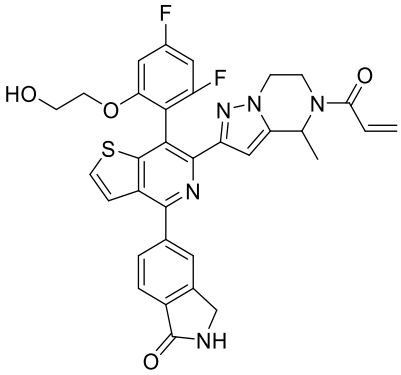
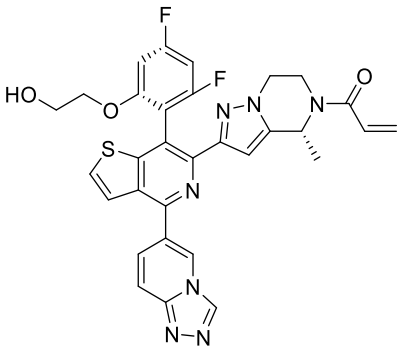
882		LCMS m/z [M+1]: 617,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,79-7,88 (m, 2H), 6,77-6,92 (m, 2H), 6,64-6,73 (m, 1H), 6,47-6,57 (m, 1H), 6,23-6,34 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,3 Hz, 1H), 4,89-4,95 (m, 1H), 4,21-4,33 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 14,0, 4,1 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 14,1, 6,3 Hz, 1H), 3,73 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,27-1,35 (m, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).
882a		
883		LCMS m/z [M+1]: 605,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,95-8,03 (m, 2H), 6,77-6,94 (m, 3H), 6,25-6,36 (m, 1H), 5,90-6,02 (m, 1H), 5,80-5,88 (m, 1H), 4,92-5,00 (m, 1H), 4,61-4,80 (m, 1H), 4,47-4,57 (m, 1H), 3,91-4,22 (m, 5H), 3,68 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,76 (s, 6H).
883a		

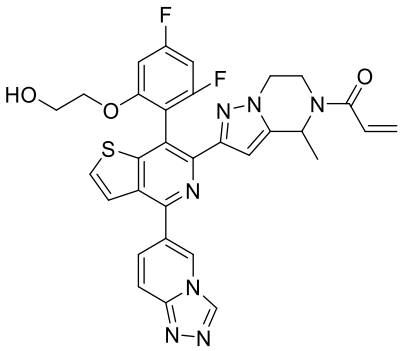
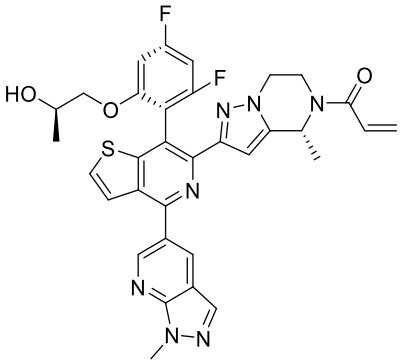
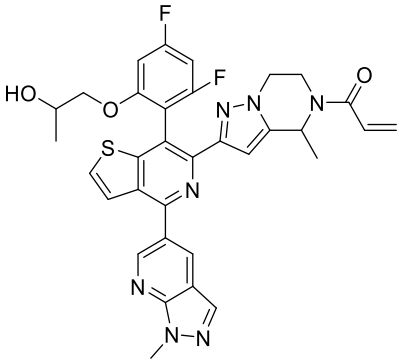
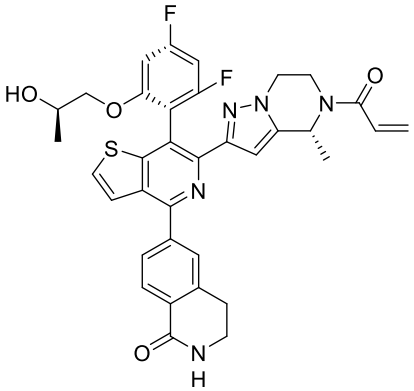
884		LCMS m/z [M+1]: 676,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,24-6,33 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 5,15-5,21 (m, 2H), 4,46 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,95-4,13 (m, 4H), 3,39 (t, J = 4,8 Hz, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 (s, 6H), 1,15-1,24 (m, 3H).
884a		
885		LCMS m/z [M+1]: 627,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,6, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 6,97-6,79 (m, 2H), 6,72 (t, J = 9,2, 1H), 6,34-6,24 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,37-5,07 (m, 2H), 4,73-4,37 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 4H), 4,13 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,08-3,94 (m, 2H), 3,66-3,53 (m, 2H), 1,25-1,12 (m, 3H).

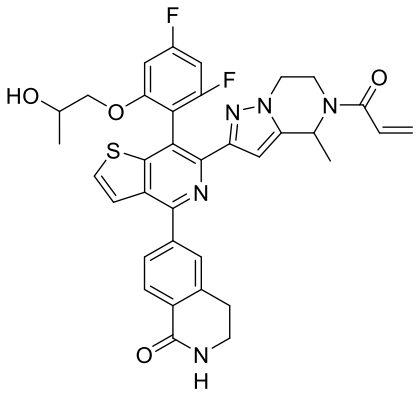
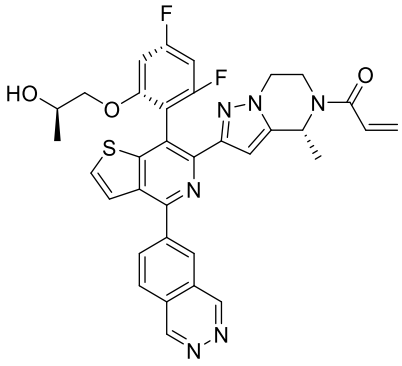
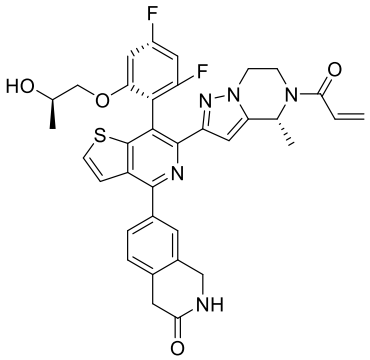
885a		
886		LCMS m/z [M+1]: 638,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78(d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,64-6,65 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,78 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,83-4,09 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,89-2,95 (m, 2H).
887		LCMS m/z [M+1]: 638,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,64-6,65 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,78 (dd, J = 1,8, 10,5Hz, 1H), 4,74 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,83-4,09 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,89-2,95 (m, 2H).

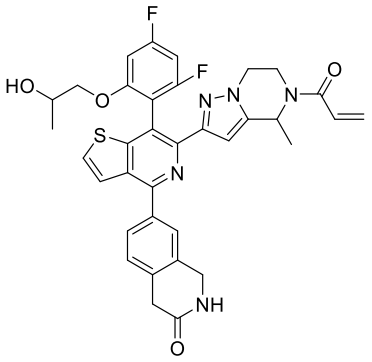
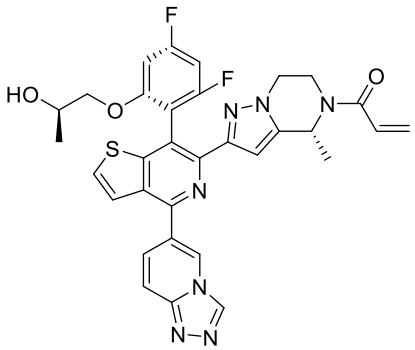
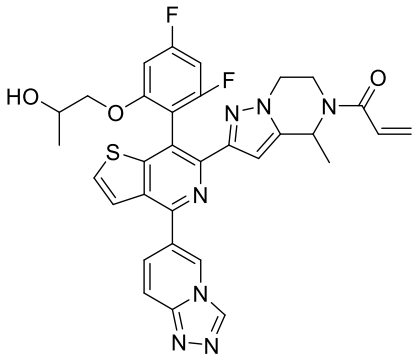
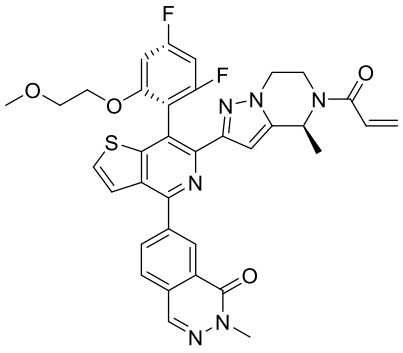
887a		
888		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,89 (m, 2H), 6,73 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,18 - 6,32 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 5,40 - 5,64 (m, 1H), 4,31 - 4,52 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 4H), 3,95 – 4,10 (m, 3H), 3,64 – 3,85 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,40-1,51 (m, 3H).
888a		
889		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43-8,56 (m, 4H), 7,81 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,79-6,91 (m, 2H), 6,70 (td, J=2,0, 9,2 Hz, 1H), 6,22-6,35 (m, 2H), 5,82 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,46-5,76 (m, 1H), 4,19 (dd, J=2,8, 12,8 Hz, 1H), 3,96-4,06 (m, 3H), 3,88 (s,

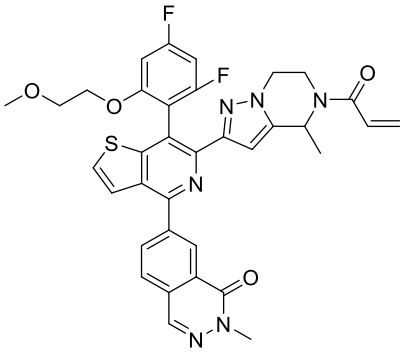
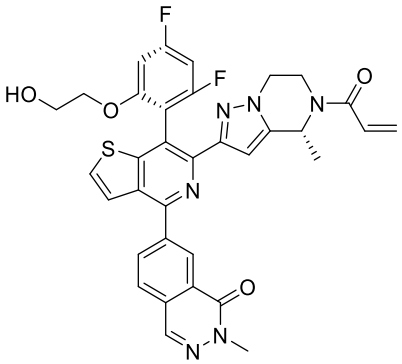
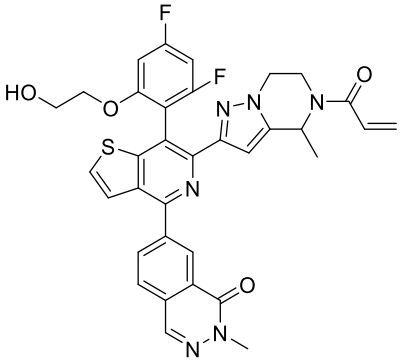
		3H), 3,50-3,63 (m, 2H), 1,35-1,55 (m, 3H).
889a		
890		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, J=6,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,75-6,90 (m, 2H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, J=2,0, 10,8 Hz, 1H), 5,40-5,80 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,30-4,40 (m, 1H), 3,90-4,25 (m, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 1,42 (d, J=5,2 Hz, 3H).
890a		

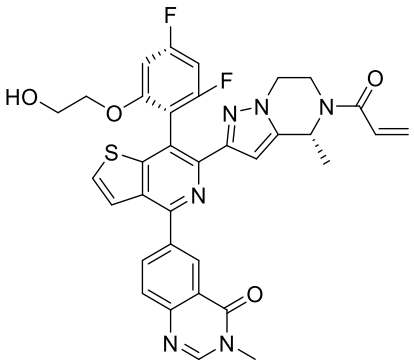
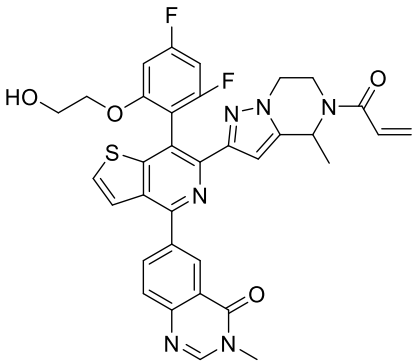
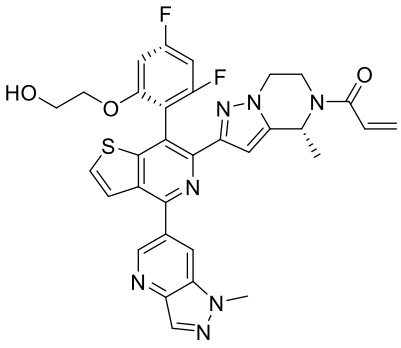
891		LCMS m/z [M+1]: 628,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,09-8,13 (m, 1H), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 6,65-6,72 (m, 1H), 6,20-6,33 (m, 2H), 5,78-5,84 (m, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 4,55-4,63 (m, 4H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 2H), 3,51-3,63 (m, 2H), 1,39-1,54 (m, 3H).
891a		
892		LCMS m/z [M+1]: 614,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,47 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,51 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 6,80-6,95 (m, 2H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,20-6,35 (m, 2H), 5,82 (dd, J=1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,25-4,50 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 3,95-4,15 (m, 3H), 3,45-3,65 (m, 2H), 1,45 (d, J=5,2 Hz, 3H).

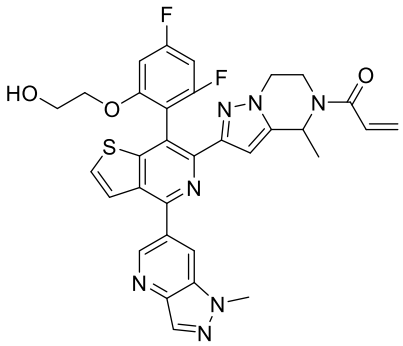
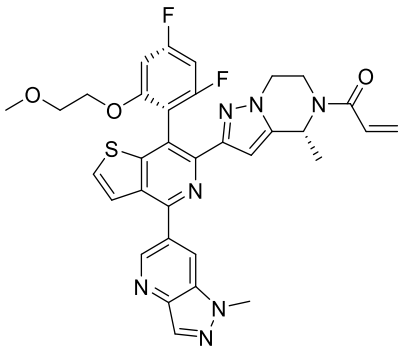
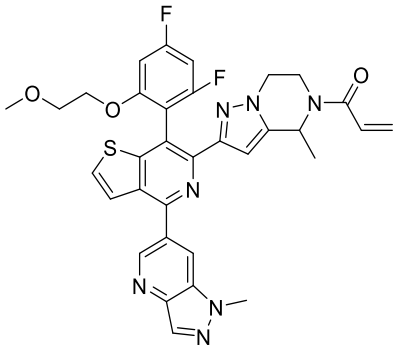
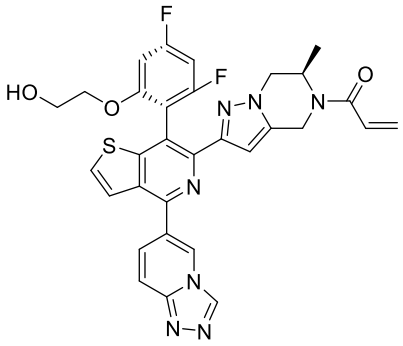
892a		
893		LCMS m/z [M+1]: 642,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,19-6,35 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 1,3, 10,7 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 4H), 3,69-3,91 (m, 4H), 1,36-1,56 (m, 3H), 0,90 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
893a		
894		LCMS m/z [M+1]: 656,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 3H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,29 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,45-5,70 (m, 1H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,0-4,18 (m, 1H), 3,70-3,89 (m, 4H), 3,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,16

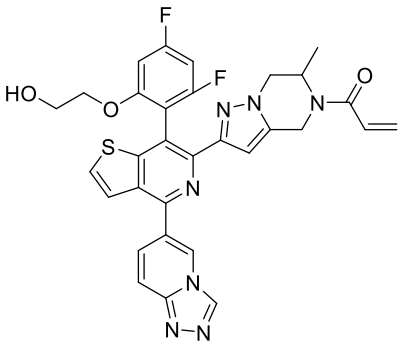
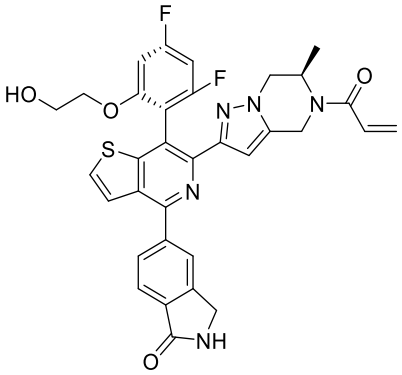
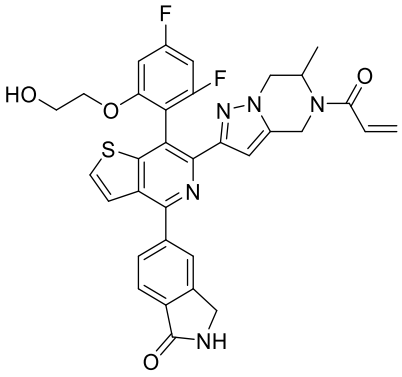
		(t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,35-1,55 (m, 3H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
894a		
895		LCMS m/z [M+1]: 639,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,08 (d, J=7,8 Hz, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,99 (dd, J=1,5, 8,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J=11,5 Hz, 1H), 6,83 (t, J=6,2 Hz, 1H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,23-6,35 (m, 2H), 5,82 (d, J=10,5 Hz, 1H), 5,48-5,76 (m, 1H), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,03-4,14 (m, 1H), 3,87-3,91 (m, 1H), 3,70-3,83 (m, 3H), 1,40-1,55 (m, 3H), 0,89 (d, J=6,3 Hz, 3H).
896		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,88 (m, 2H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 6,78-6,88 (m, 2H), 6,64-6,71 (m, 1H), 6,17-6,34 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 1,4, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 4,55-4,64 (m, 5H), 4,15-4,21 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 4H), 1,36-1,55 (m, 3H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

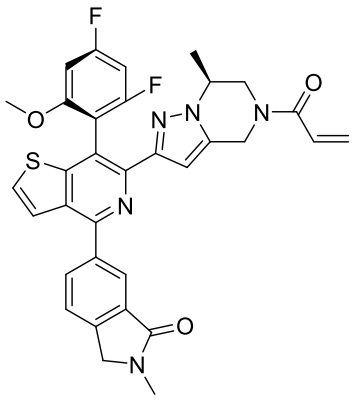
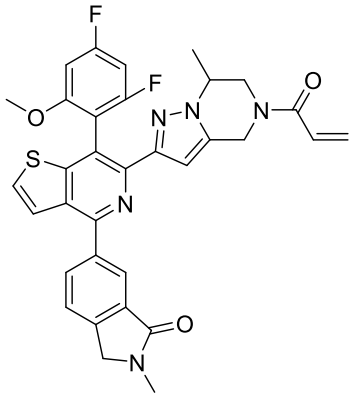
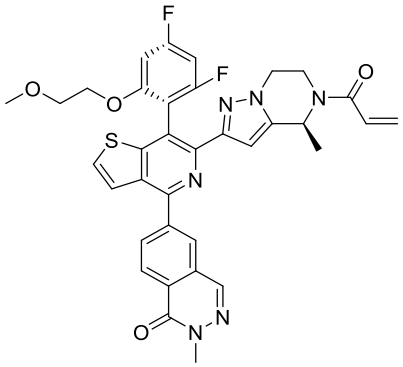
896a		
897		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H), 6,80-6,89 (m, 2H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,25-6,35 (m, 2H), 5,82 (dd, J=1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,48-5,78 (m, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H), 3,90-4,14 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 3,76-3,79 (m, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 3H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H).
897a		
898		LCMS m/z [M+1]: 669,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,9 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,26-6,31 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,15-4,19 (m, 1H), 3,95-4,09

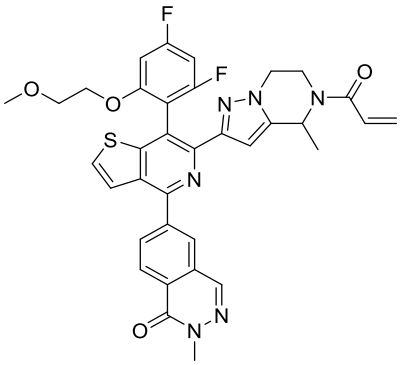
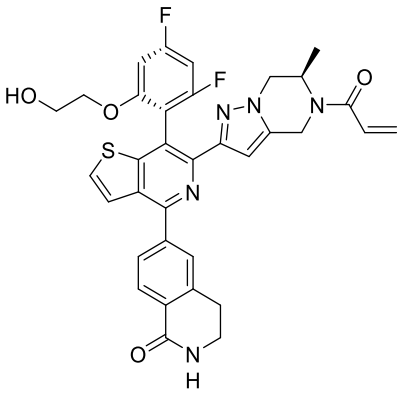
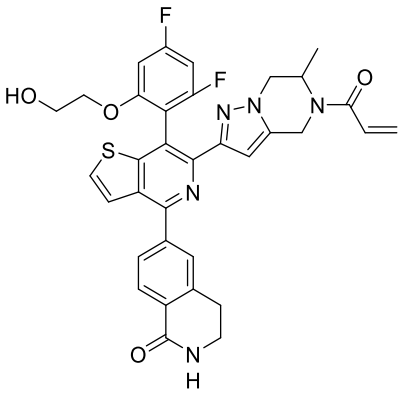
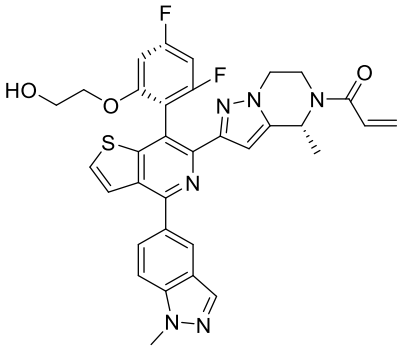
		(m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,39-1,57 (m, 3H).
898a		
899		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87-8,92 (m, 1H), 8,54 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 8,47-8,50 (m, 1H), 8,12-8,17 (m, 1H), 7,94-7,98 (m, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 6,72-6,89 (m, 2H), 6,23-6,33 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6 Hz, 10,6 Hz, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,52-3,64 (m, 2H), 1,35-1,55 (m, 3H).
899a		

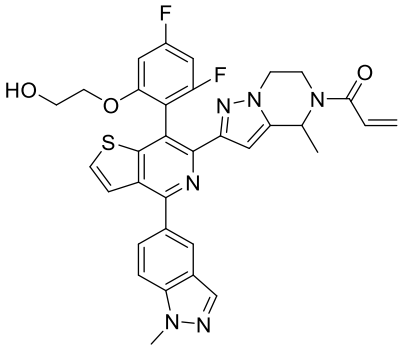
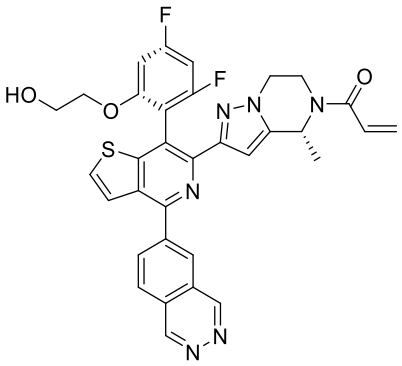
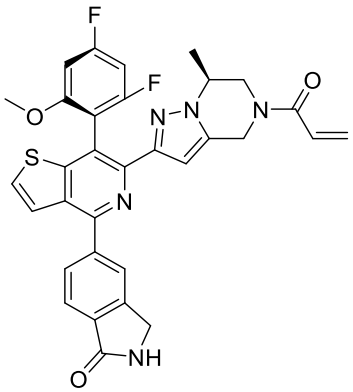
900		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,45-8,50 (m, 2H), 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,79-6,89 (m, 1H), 6,76 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,23-6,36 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,63-5,76 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 3,98-4,12 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 2H), 1,38-1,51 (m, 3H).
900a		
901		LCMS m/z [M+1]: 628,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15-9,18 (m, 1H), 8,82-8,86 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79-7,86 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,72-6,87 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 5,47-5,72 (m, 1H), 4,89-4,98 (m, 1H), 4,36-4,50 (m, 1H), 4,26-4,29 (m, 1H), 4,24-4,26 (m, 3H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,02-4,05 (m, 2H), 3,65-3,88 (m, 1H), 3,50-3,65 (m, 2H), 1,38-1,49 (m, 3H).

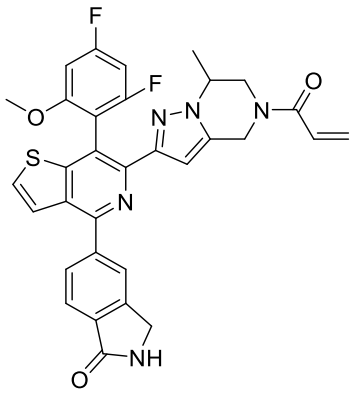
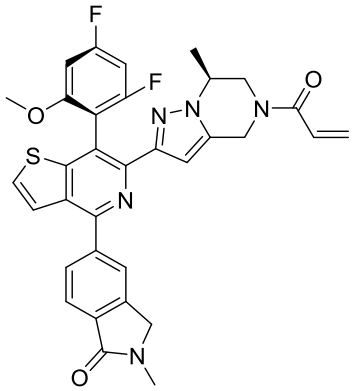
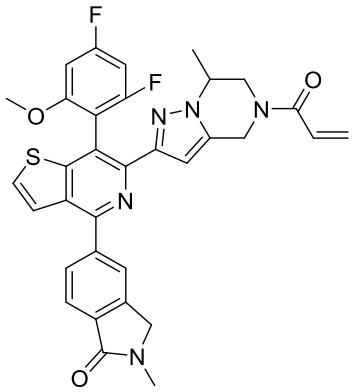
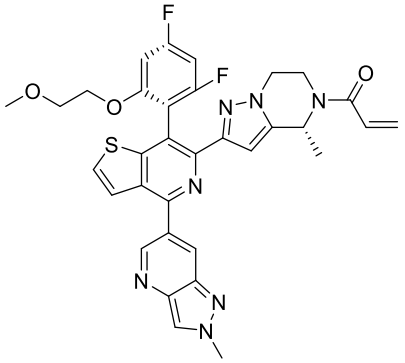
901a		
902		LCMS m/z [M+1]: 642,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H), 6,71-6,91 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,46-5,72 (m, 1H), 4,36-4,48 (m, 1H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,21-4,24 (m, 3H), 4,11 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,94-4,07 (m, 1H), 3,62-3,83 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,34-1,51 (m, 3H).
902a		
903		LCMS m/z [M+1]: 614,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,51 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,91 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 6,99-6,71 (m, 3H), 6,30 (dd, J = 16,6, 1,8 Hz, 2H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,41

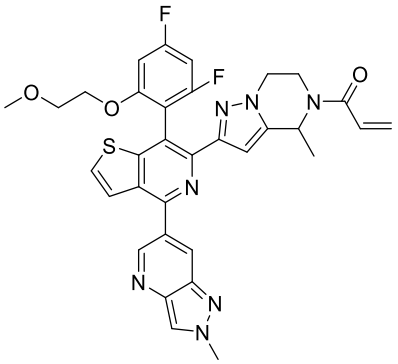
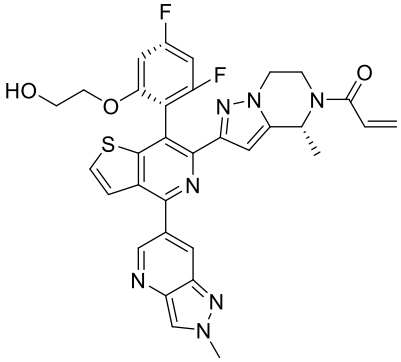
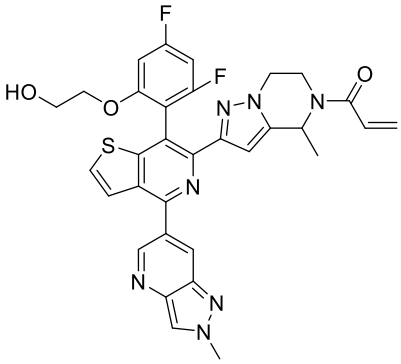
		(s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,14 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,09-3,94 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 2H), 1,20 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
903a		
904		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78 – 6,57 (m, 3H), 6,22 – 6,14 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,04 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,00 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,93 – 3,88 (m, 2H), 3,50 – 3,46 (m, 2H), 1,06 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
904a		

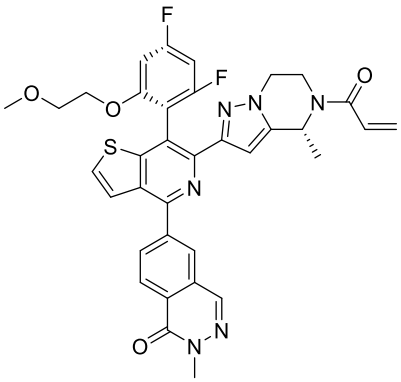
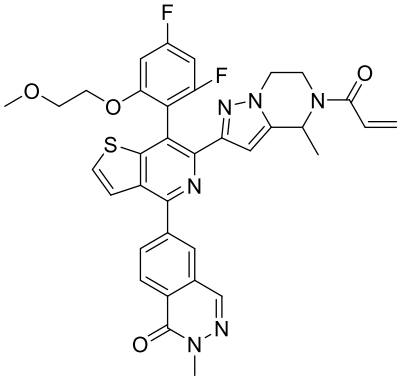
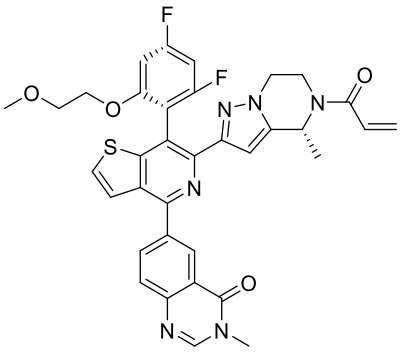
905		LCMS m/z [M+1]: 612,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 26,8, 5,6 Hz, 2H), 6,89 – 6,68 (m, 3H), 6,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,32 – 4,27 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 13,8, 4,0 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 14,0, 6,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,34 - 1,30 (m, 3H).
905a		
906		LCMS m/z [M+1]: 669,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,32 – 8,39 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,55 – 6,68 (m, 3H), 6,31 - 6,45 (m, 1H), 6,10 - 6,29 (m, 1H), 5,79 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 4,90 - 5,30 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,95 - 4,10 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,42 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,40-1,51 (m, 3H).

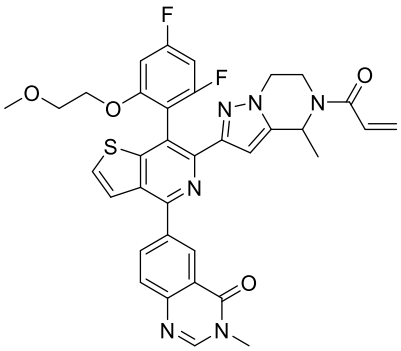
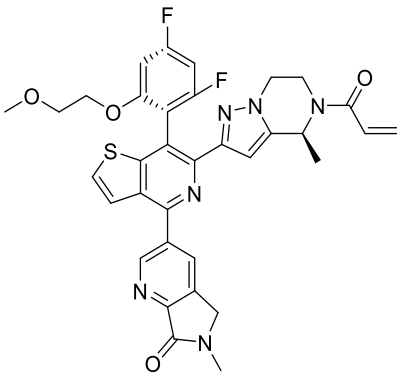
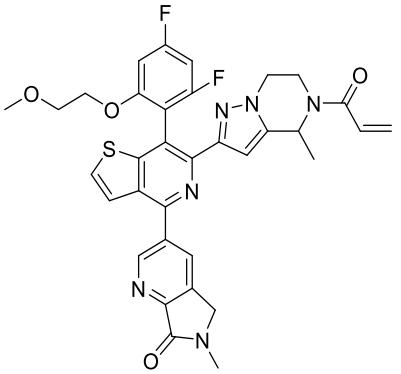
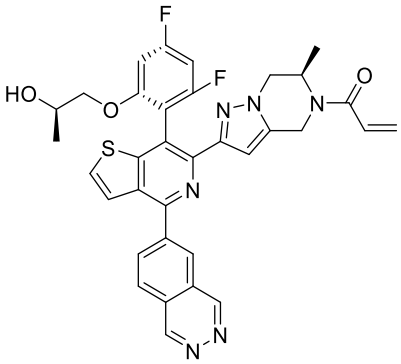
906a		
907		LCMS m/z [M+1]: 641,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 – 7,91 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,71 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 15,9, 2,7 Hz, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 62,2 Hz, 2H), 4,66 – 4,15 (m, 2H), 4,11 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,07 – 3,95 (m, 2H), 3,66 – 3,53 (m, 4H), 3,16 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 10,0 Hz, 3H).
907a		
908		LCMS m/z [M+1]: 626,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,59-7,82 (m, 3H), 6,75-6,97 (m, 2H), 6,68 (td, J=2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,13-6,37 (m, 2H), 5,81 (d, J=10,6 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 3,91-4,37 (m, 6H), 3,48-3,81 (m,

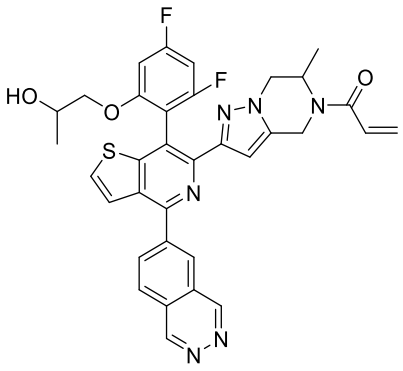
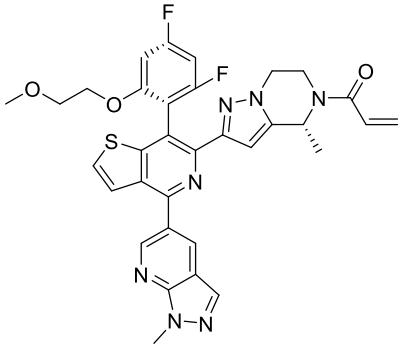
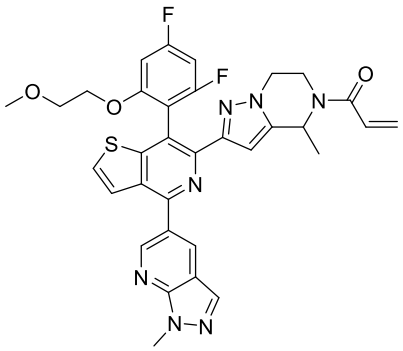
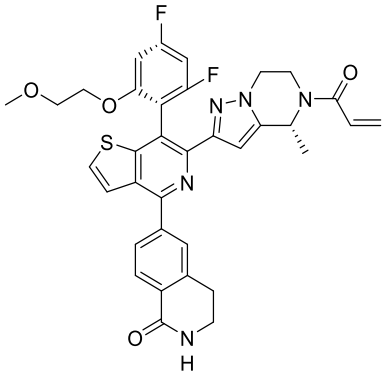
		3H), 1,31-1,60 (m, 3H).
908a		
909		LCMS m/z [M+1]: 625,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,06 (d, J=8,0 Hz 1H), 9,04 (s, 1H), 8,96 (dd, J=1,5, 8,5 Hz 1H), 8,63 (d, J=8,5 Hz 1H), 7,90 (d, J=5,6 Hz 1H), 7,84 (d, J=5,6 Hz 1H), 6,78-6,96 (m, 2H), 6,67-6,77 (m, 1H), 6,21-6,34 (m, 2H), 5,82 (d, J =12,1 Hz 1H), 5,40-5,75 (m, 2H), 4,33-4,47 (m, 1H), 4,15-4,29 (m, 2H), 3,95-4,11 (m, 3H), 3,45-3,63 (m, 3H), 1,38-1,59 (m, 3H).
910		LCMS m/z [M+1]: 597,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,93-6,79 (m, 2H), 6,73 (td, J=9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,31 (dd, J=16,2, 6,3 Hz, 1H), 5,84 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,14 (dd, J=14,3, 3,5 Hz, 1H), 3,86 (dd, J=13,7, 6,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,0 Hz, 3H).

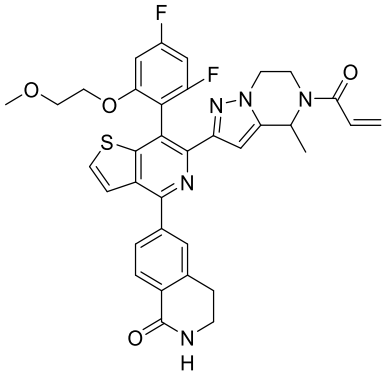
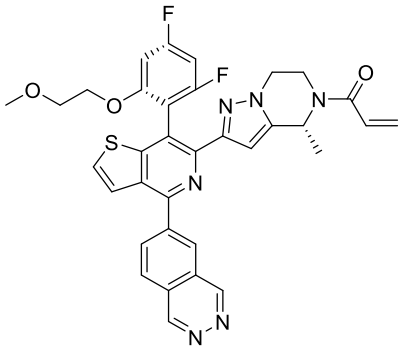
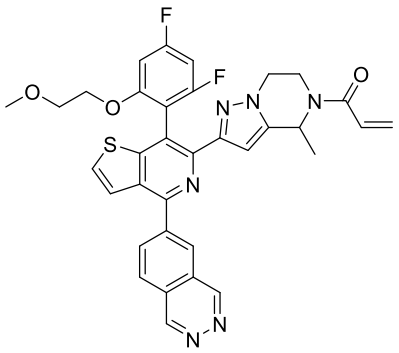
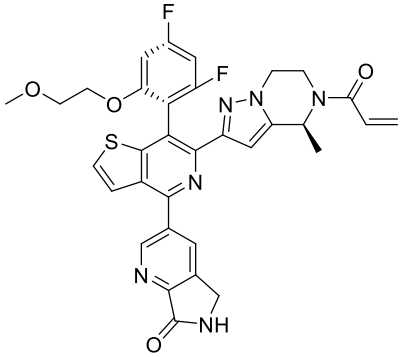
910a		
911		LCMS m/z [M+1]: 611,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,94-6,78 (m, 2H), 6,73 (t, J = 9,2, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,31 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,39-1,32 (m, 3H).
911a		
912		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,78-6,86 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 1H), 6,24-6,33 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,78-5,85 (m,

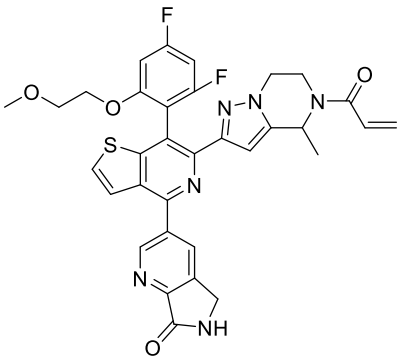
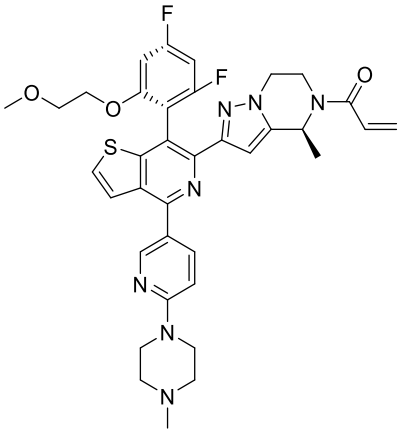
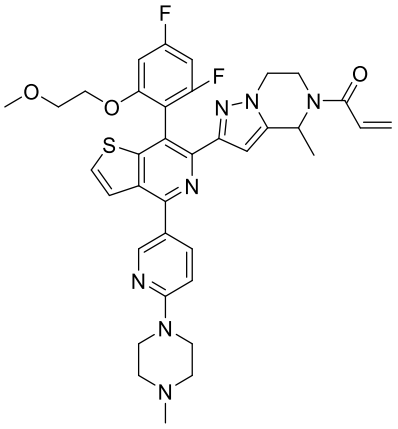
		1H), 5,47-5,71 (m, 1H), 4,89-4,94 (m, 2H), 4,39 (s, 3H), 4,21-4,27 (m, 1H), 4,03-4,15 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,37-1,50 (m, 3H).
912a		
913		LCMS m/z [M+1]: 628,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,63 – 8,66 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,89 (m, 2H), 6,66 – 6,73 (m, 1H), 6,20 – 6,33 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,48 – 5,70 (m, 1H), 4,60 (s, 3H), 4,36 (s, 3H), 4,16 – 4,22 (m, 1H), 3,97 – 4,09 (m, 2H), 3,51 – 3,62 (m, 2H), 1,39 – 1,53 (m, 3H).
913a		

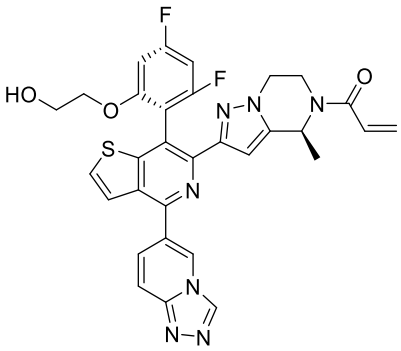
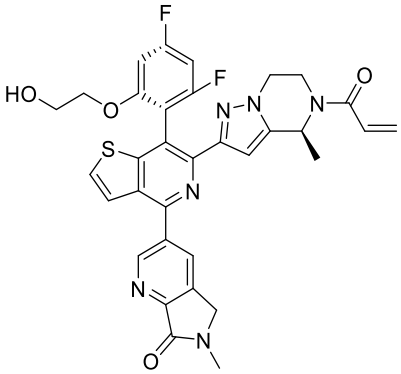
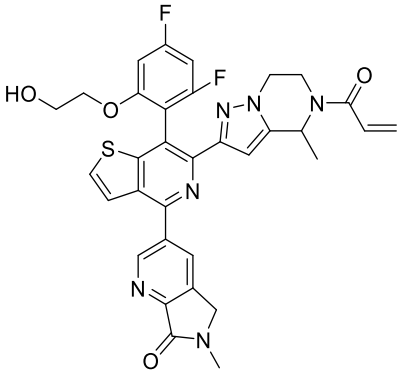
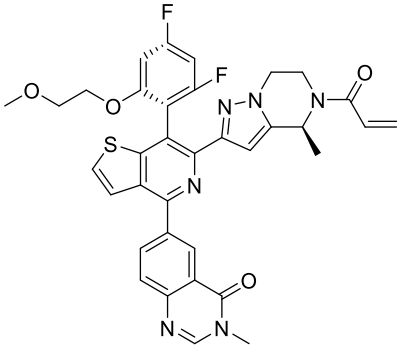
914		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42–8,56 (m, 4H),7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H),7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78–6,92 (m, 2H), 6,64-6,77 (m, 1H), 6,17-6,36 (m, 2H), 5,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,40-5,74 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 1H), 3,96-4,12 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,32-1,55 (m, 3H).
914a		
915		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46-8,53 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,91 (m, 2H), 6,66-6,75 (m, 1H), 6,21-6,35 (m, 2H), 5,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,58-5,77 (m, 1H), 4,13–4,23 (m, 1H), 3,97-4,13 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,39-1,50 (m, 3H).

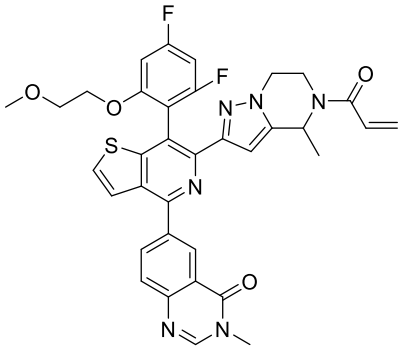
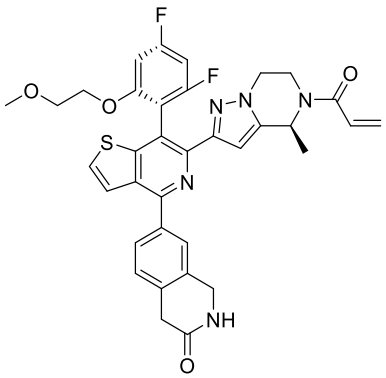
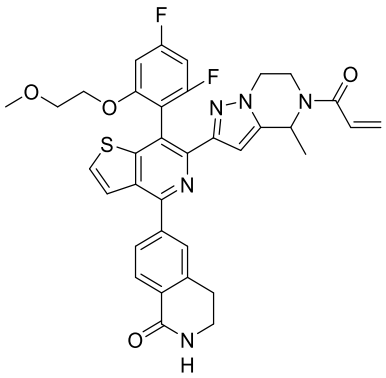
915a		
916		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28-9,30 (m, 1H), 8,63-8,65 (m, 1H), 7,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,24-6,33 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,79-5,85 (m, 1H), 5,48-5,70 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,33-4,51 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 3,98-4,16 (m, 3H), 3,65-3,84 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,31-3,33 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,37-1,51 (m, 3H).
916a		
917		LCMS m/z [M+1]: 639,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,77(s, 1H), 9,72(s, 1H), 8,78(s, 1H), 8,71 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,6, 12,8 Hz 2H), 6,69-6,94 (m, 3H), 6,25-6,31 (m,2H), 5,81 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 5,05-5,24 (m, 1H), 4,01-4,31 (m, 2H), 3,70-3,88

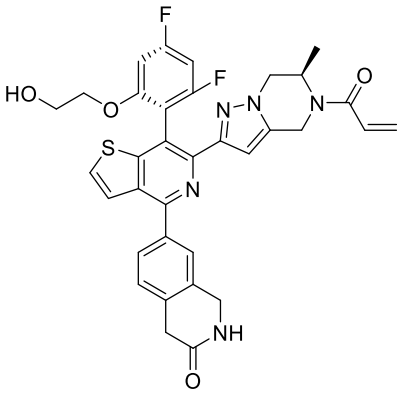
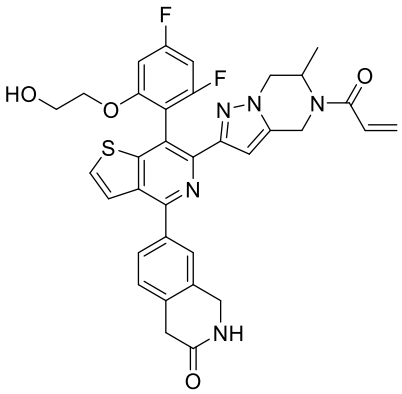
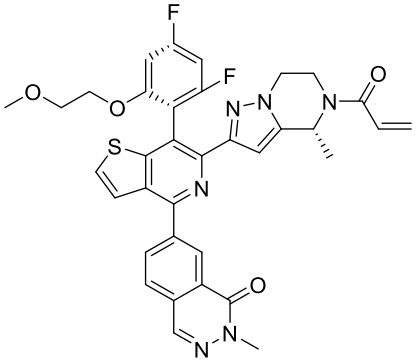
		(m, 3H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
917a		
918		LCMS m/z [M+1]: 642,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,77 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,6, 12,8 Hz 2H), 6,69-6,94 (m, 3H), 6,25-6,31 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 5,05-5,24 (m, 1H), 4,01-4,31 (m, 2H), 3,70-3,88 (m, 3H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
918a		
919		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 7,75 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,67-6,84 (m, 3H), 6,19-6,30 (m, 2H), 5,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,48-5,69 (m, 1H), 3,99-4,19 (m, 4H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 2H),

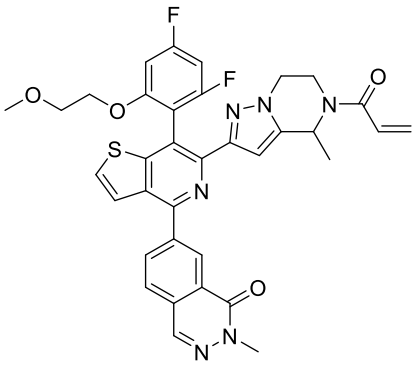
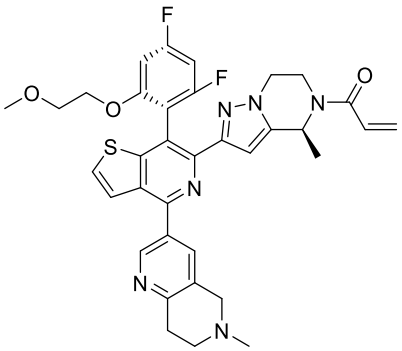
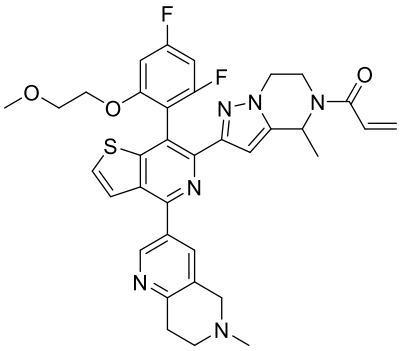
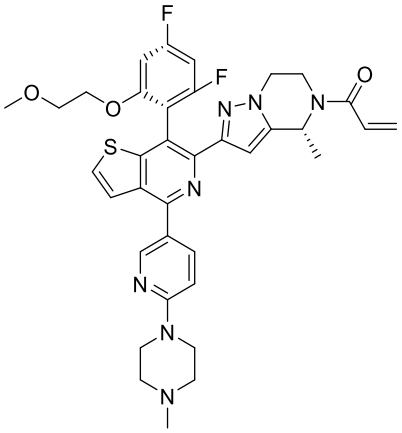
		3,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,36-1,51 (m, 3H)
919a		
920		LCMS m/z [M+1]: 639,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,04 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,93 – 8,98 (m, 1H), 8,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,94 (m, 2H), 6,74 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,22 – 6,34 (m, 2H), 5,82 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,00-4,28 (m, 4H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).
920a		
921		LCMS m/z [M+1]: 643,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,67 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,78-6,93 (m, 2H), 6,72 (td, J=9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,22-6,30 (m, 2H), 5,82 (d, J=11,8 Hz, 1H), 5,48-5,70 (m, 2H),

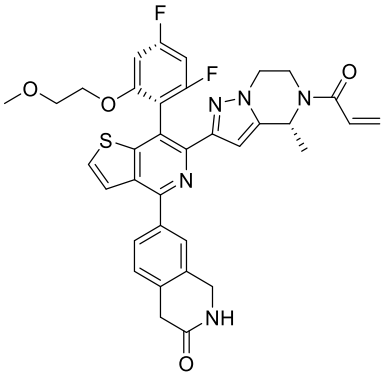
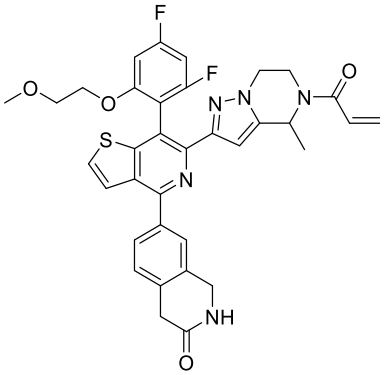
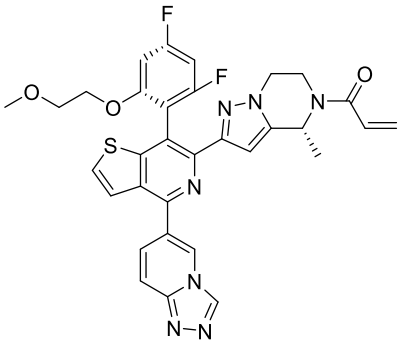
		4,66 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,14-4,23 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,42 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,33-1,52 (m, 3H).
921a		
922		LCMS m/z [M+1]: 686,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,79 – 6,96 (m, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,49-5,70 (m, 1H), 4,20 – 4,77 (m, 2H), 3,95 –4,21 (m, 3H), 3,60 (dd, J = 14,1, 7,1 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,28-3,31 (m, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,33-1,52(m, 3H)
922a		

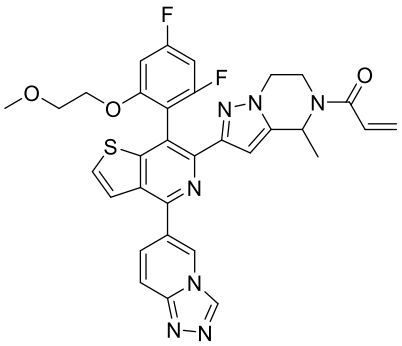
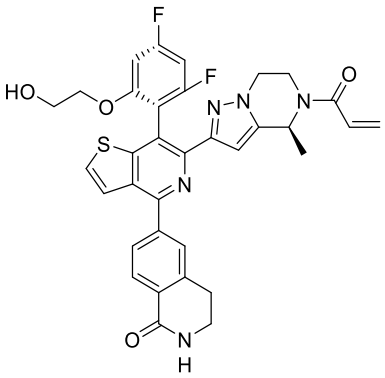
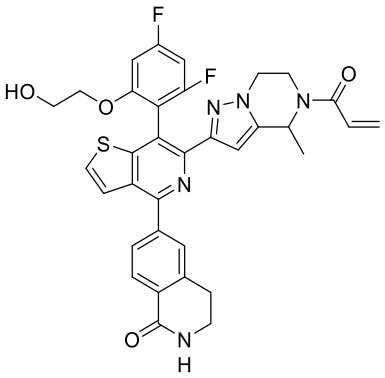
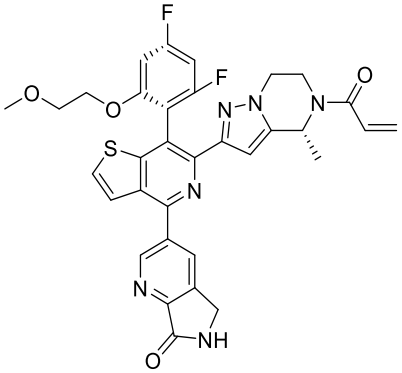
923		LCMS m/z [M+1]: 614,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,8-7,86 (m, 2H), 6,79-6,91 (m, 2H), 6,68-6,77 (m, 1H), 6,25-6,36 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,82 (d, J = 11,86 Hz, 1H), 5,38-5,78 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 3,88-4,11 (m, 3H), 3,45-3,82 (m, 3H), 1,44 (s, 3H).
924		LCMS m/z [M+1]: 643,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,3 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,89 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,7-6,94 (m, 3H), 6,22-6,37 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 5,77-5,86 (m, 1H), 5,42-5,76 (m, 1H),4,69 (s, 2H), 4,3-4,53 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 3,88-4,15 (m, 3H), 3,38-3,85 (m, 3H), 3,31-3,33 (m, 3H), 1,44 (s, 3H).
924a		
925		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,89 (m, 2H), 6,69-6,76 (m,

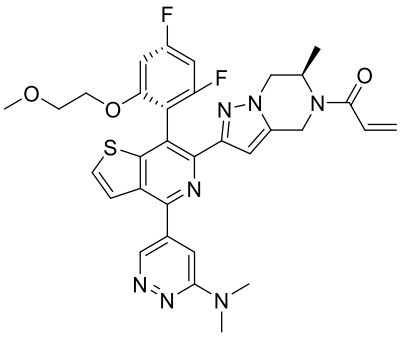
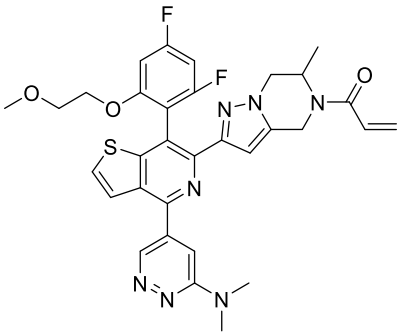
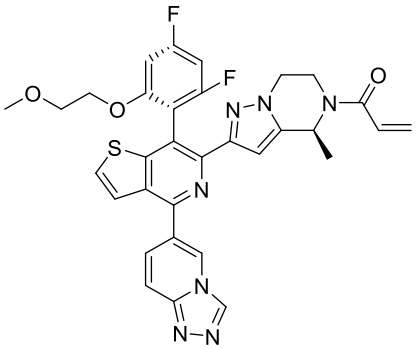
		1H), 6,23-6,35 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,60-5,77 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 3,0, 12,0 Hz, 1H), 3,95-4,11 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,40-1,55 (m, 3H).
925a		
926		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,93 (m, 3H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75-6,94 (m, 3H), 6,24-6,35 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,63-5,78 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,23-4,30 (m, 1H), 3,98-4,13 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,38-1,49 (m, 3H).
926a		

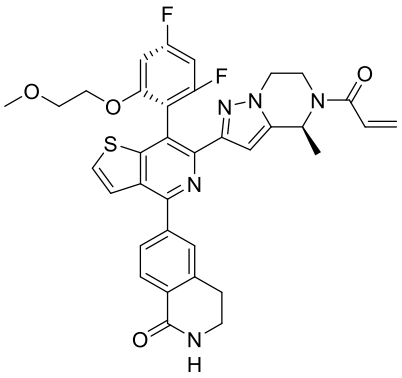
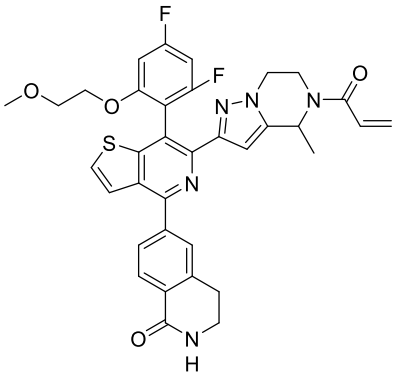
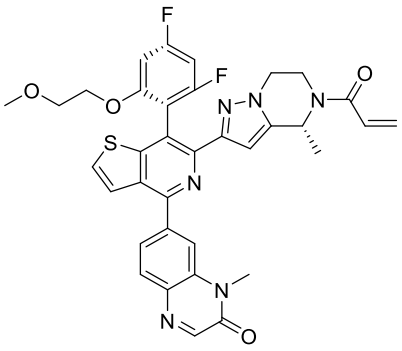
927		LCMS m/z [M+1]: 641,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,34 – 6,21 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,32 (d, J = 55,7 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 1,17 (d, J = 5,7 Hz, 3H).
927a		
928		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 6,71 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,23-6,34 (m, 2H), 5,82 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,42-5,76 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 3,99-4,12 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,37-1,53 (m, 3H).

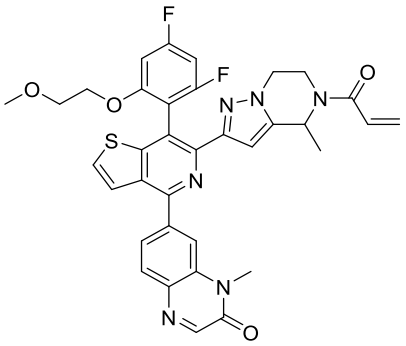
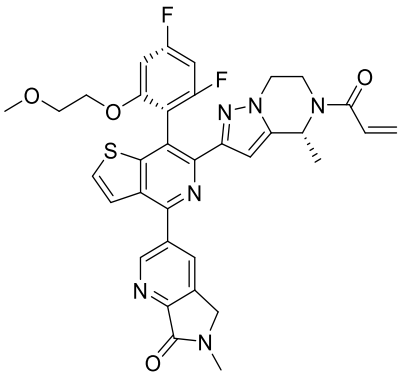
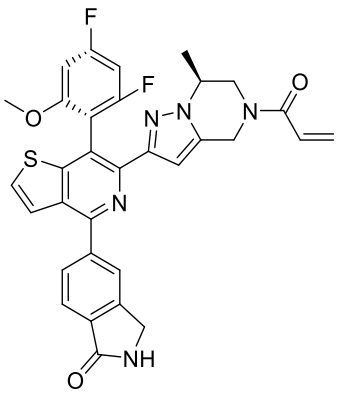
928a		
929		LCMS m/z [M+1]: 657,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33-8,36 (m, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,91 (m, 2H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,23-6,35 (m, 1H), 6,13-6,20 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,75 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,95-4,14 (m, 3H), 3,36-3,90 (m, 7H), 3,16 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,37-1,55 (m, 3H).
929a		
930		LCMS m/z [M+1]: 686,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, J = 2,5, 1H), 8,30 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 6,72-6,90 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,9, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,75 (m, 1H), 4,03-4,52(m, 5H),

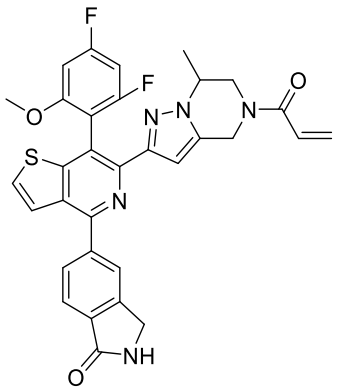
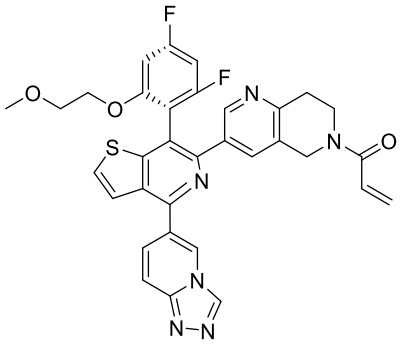
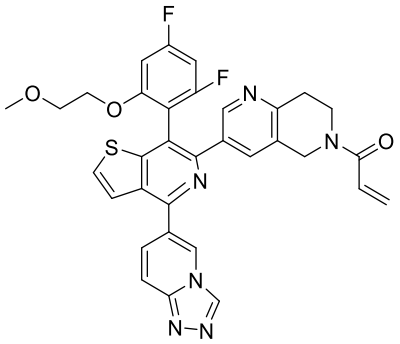
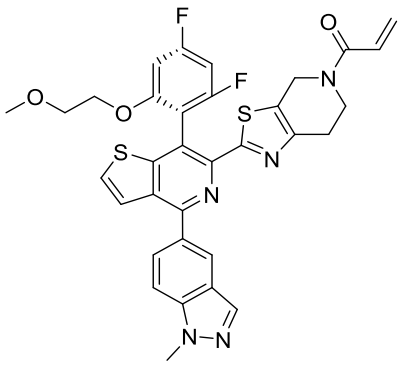
		3,46-3,81 (m, 4H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,32-1,58(m, 3H).
931		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,87-7,92 (m, 2H), 7,77 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 6,74-6,89 (m, 2H), 6,24-6,33 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (dd, J=1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,78 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,25-4,32 (m, 1H), 4,04-4,17 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,44 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,36-1,52 (m, 3H).
931a		
932		LCMS m/z [M+1]: 628,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,48 (s, 1H), 9,36-9,39 (m, 1H), 8,54-8,59 (m, 1H), 8,10-8,15 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 5,6, 10,4 Hz, 2H), 6,79-6,94 (m, 2H), 6,68-6,77 (m, 1H), 6,23-6,35 (m, 1H), 6,17-6,22 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 1,64, 10,6 Hz, 1H), 5,44-5,76 (m, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 3,68-4,15 (m, 4H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02-3,05 (m, 3H), 1,38-1,55 (m, 3H).

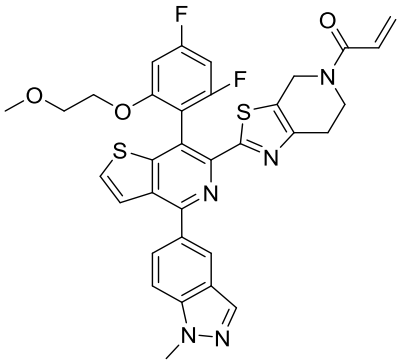
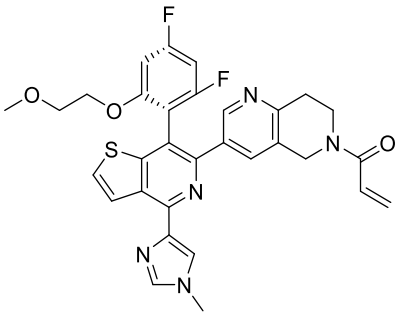
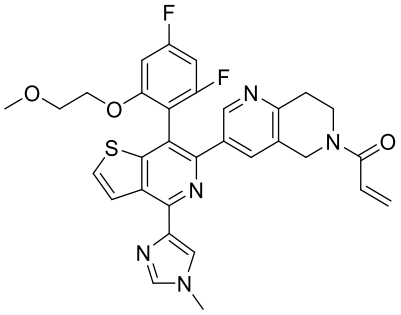
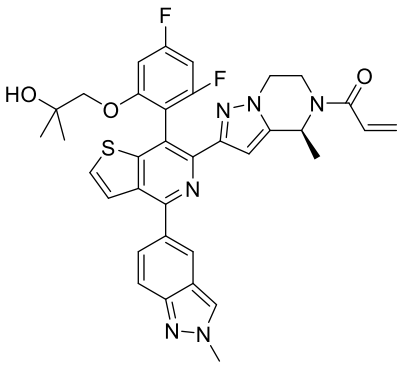
932a		
933		LCMS m/z [M+1]: 642,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,89 (m, 2H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,21-6,37 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,77 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 3,87-4,14 (m, 3H), 3,46-3,83 (m, 5H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,36-1,54 (m, 3H).
933a		
934		LCMS m/z [M+1]: 643,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78–6,95 (m, 2H), 6,66-6,78 (m, 1H), 6,14-6,37 (m, 2H), 5,82 (d, J =10,4 Hz, 1H), 5,44-5,74 (m, 1H), 4,66 (s, 3H), 4,14–4,21 (m, 1H), 3,95-4,13 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,40-1,51 (m, 3H).

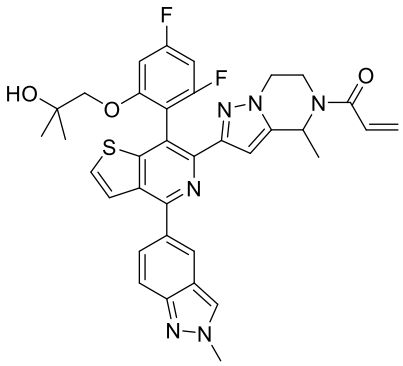
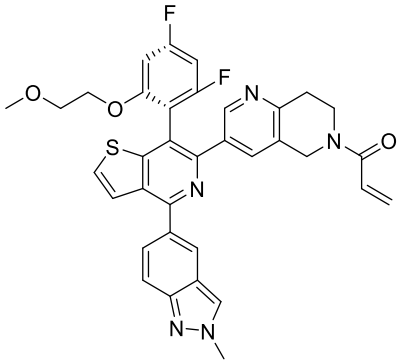
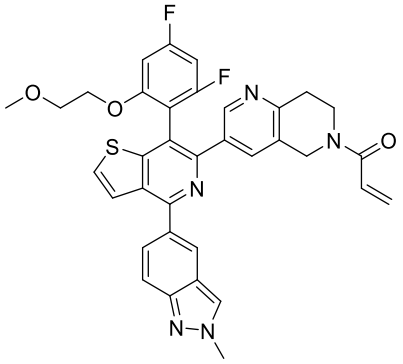
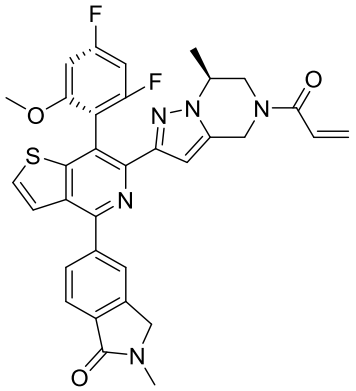
935		LCMS m/z [M+1]: 632,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,71-6,83 (m, 2H), 6,27 (dd, J=1,8, 16,2 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,81 (dd, J=1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,12-5,15 (m, 2H), 4,25-4,39 (m, 2H), 4,12-4,15 (m, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,44 (s, 6H), 3,39 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,4 Hz, 3H).
935a		
936		LCMS m/z [M+1]: 628,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,50 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,83-7,89 (m, 2H), 6,79-6,91 (m, 2H), 6,70-6,78 (m, 1H), 6,21-6,34 (m, 2H), 5,79-5,85 (m, 1H), 5,44-5,73 (m, 1H), 4,32-4,54 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 3,95-4,12 (m, 3H), 3,61-3,84 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,35-1,50 (m, 3H).

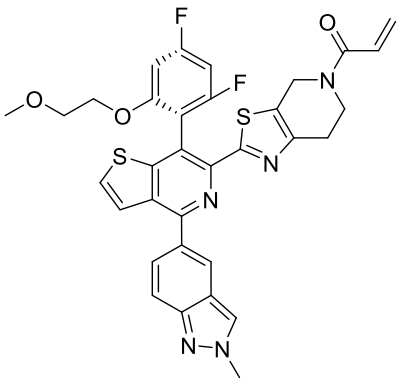
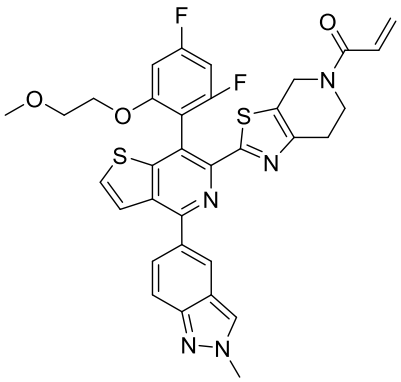
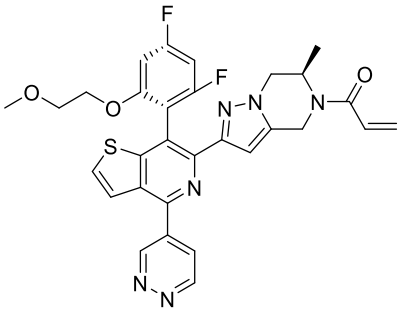
937		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 6,54-6,67 (m, 3H), 6,31-6,44 (m, 1H), 6,17-6,27 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,79 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,86-5,38 (m, 1H), 4,14-4,28 (m, 1H), 3,93-4,10 (m, 3H), 3,60-3,69 (m, 2H), 3,41 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,14 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,35-1,50 (m, 3H).
937a		
938		LCMS m/z [M+1]: 669,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04-8,09 (m, 1H), 7,90-7,99 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 6,73-6,89 (m, 2H), 6,26-6,35 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,42-5,76 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 3,94-4,17 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,36-3,50 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).

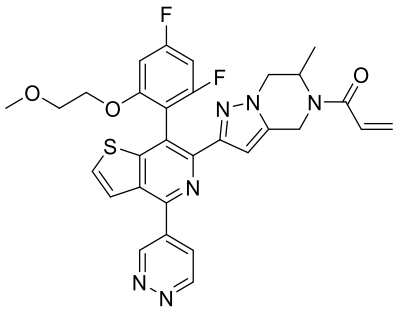
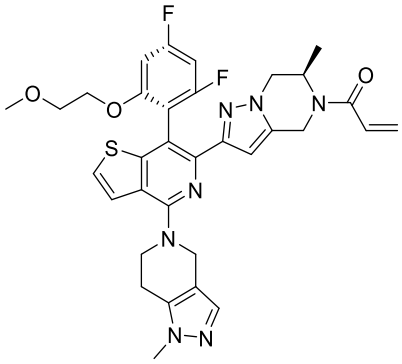
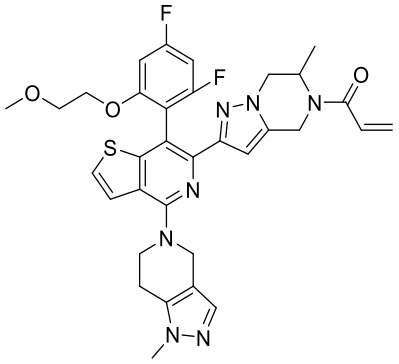
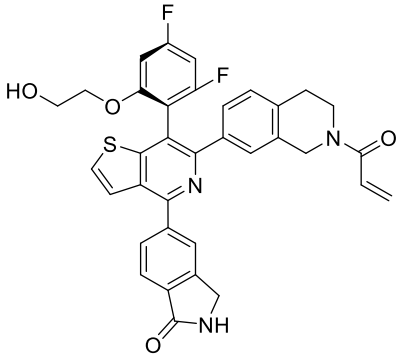
938a		
939		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,79–6,91 (m, 2H), 6,66-6,76 (m, 1H),6,19–6,34 (m, 2H), 5,82 (d, J=12,0 Hz, 1H), 5,52-5,75 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,96-4,13 (m, 3H), 3,42 (t, J=4,4 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,39-1,48 (m, 3H).
940		LCMS m/z [M+1]: 598,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,89 (dd, J=7,9, 2,6 Hz, 1H), 7,63 (t, J=5,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J=5,4 Hz, 1H), 6,84-6,66 (m, 2H), 6,57 (td, J=9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,29 (d, J=9,1 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=16,5, 7,1 Hz, 1H), 5,72 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,51 (d, J=3,1 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,02 (dd, J=14,3, 2,7 Hz, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,27-1,18 (m, 3H).

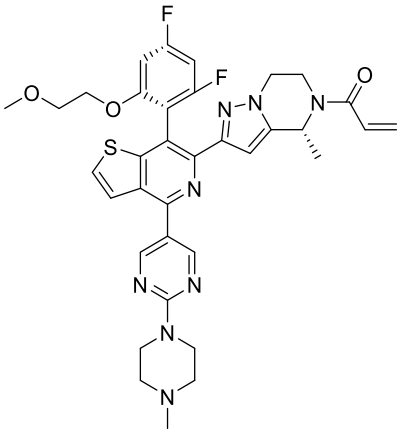
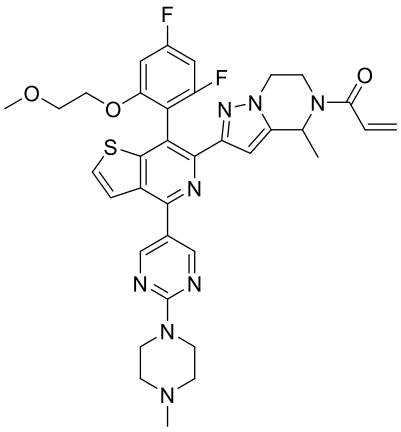
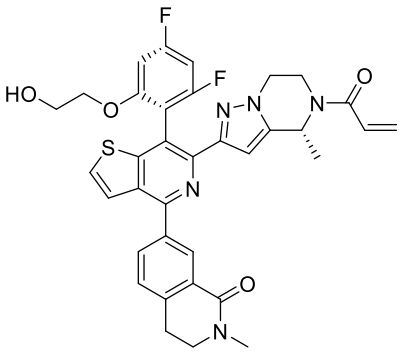
940a		
941		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,38 (m, 1H), 8,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=12,2, 5,6 Hz, 2H), 6,96-6,75 (m, 3H), 6,30 (d, J=16,4 Hz, 1H), 5,85 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,12 (t, J=4,0 Hz, 2H), 4,04 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,17 (s, 3H).
941a		
942		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 6,96-6,64 (m, 3H), 6,26 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,12-3,89 (m, 4H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,71 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,31

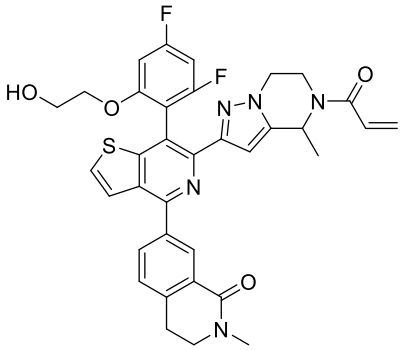
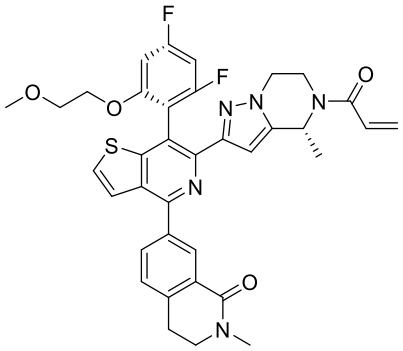
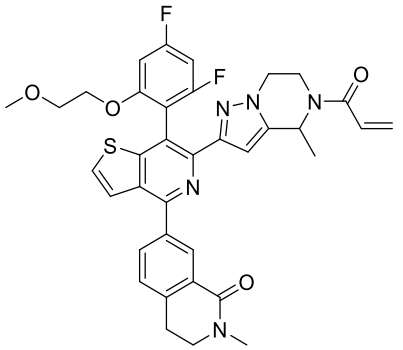
		(s, 3H).
942a		
943		LCMS m/z [M+1]: 588,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,84-6,67 (m, 2H), 6,56 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,75-4,62 (m, J = 18,8 Hz, 2H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,96-2,84 (m, 2H).
943a		
944		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01-8,08 (m, 1H), 7,85-7,93 (m, 3H), 6,96 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,78-6,89 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,45-5,75 (m, 1H), 4,38-4,58 (m, 1H), 4,27-4,37(m, 4H), 4,04-4,22 (m, 1H), 3,73-3,83 (m, 2H), 1,33-

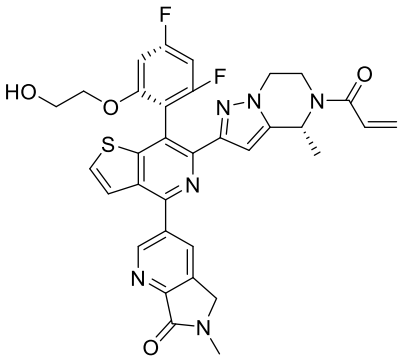
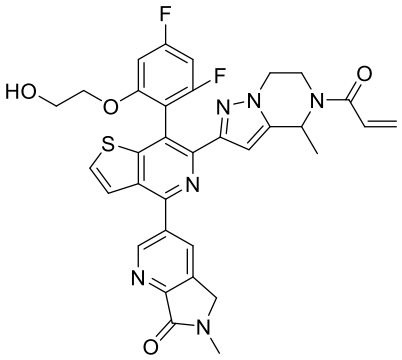
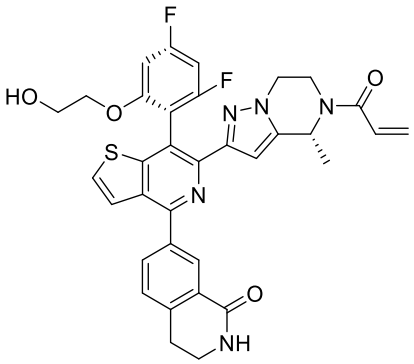
		1,51 (m, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (d, J = 4,0 Hz, 6H).
944a		
945		LCMS m/z [M+1]: 637,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 – 8,37 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,88 – 7,73 (m, 3H), 6,97 – 6,80 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,88 – 4,73 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,15 – 4,03 (m, 2H), 4,03 – 3,92 (m, 2H), 3,57 – 3,44 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,08 – 2,95 (m, 2H).
945a		
946		LCMS m/z [M+1]: 611,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,5, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,83 – 6,67 (m, 2H), 6,57 (t, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,80

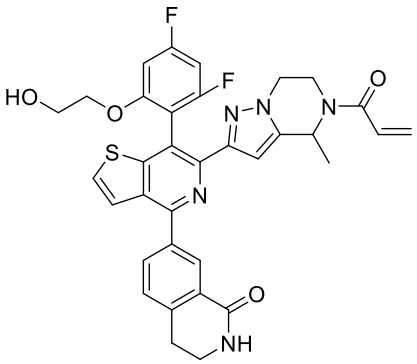
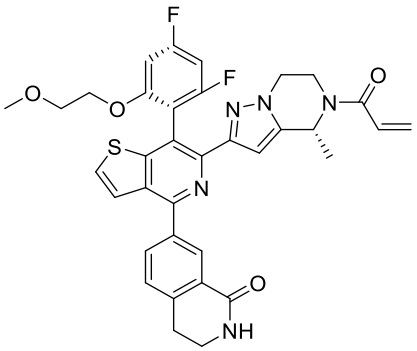
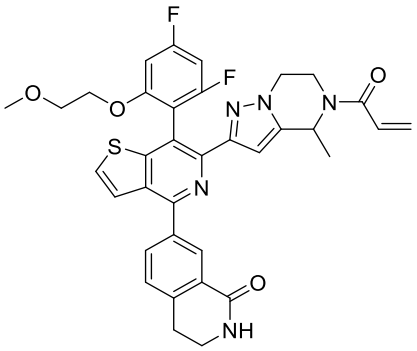
		(s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,02 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
947		LCMS m/z [M+1]: 643,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J=18,6 Hz, 2H), 8,01 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,86-7,77 (m, J=4,7 Hz, 3H), 6,85 (d, J=10,7 Hz, 2H), 6,73 (t, J=9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,26 (d, J=16,8 Hz, 1H), 5,81 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,93 (d, J=13,6 Hz, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,16-4,05 (m, 1H), 4,02-3,85 (m, 3H), 3,43-3,35 (m, 5H), 3,00 (s, 3H), 2,70 (d, J=19,2 Hz, 2H).
947a		
948		LCMS m/z [M+1]: 589,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,91 (dd, J=2,3, 1,2 Hz, 1H), 9,43 (dd, J=5,3, 1,2 Hz, 1H), 8,39 (dd, J=5,3, 2,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J=10,9 Hz, 2H), 6,75 (td, J=9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,36-6,25 (m, 2H), 5,83 (dd, J=10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,36-3,96 (m, 5H), 3,42 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,22 (d, J=5,9 Hz, 3H).

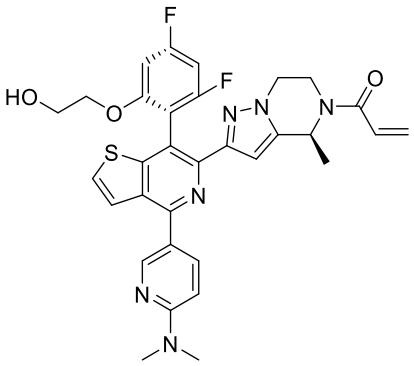
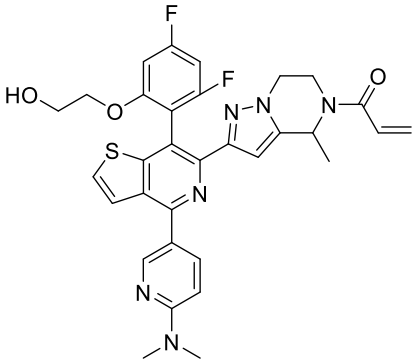
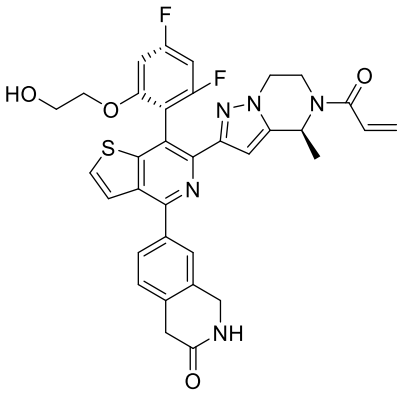
948a		
949		LCMS m/z [M+1]: 646,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50-7,62 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,72-6,89 (m, 2H), 6,58-6,65 (m, 1H), 6,22-6,30 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,02-5,22 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,53-4,63 (m, 2H), 4,09-4,25 (m, 1H), 3,90-4,08 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 3,38 (t, J = 4,64 Hz, 2H), 3,03-3,08 (m, 2H), 2,97-2,99 (m, 3H), 1,14-1,22 (m, 3H).
949a		
950		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,32 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,64 (td, J=2,2, 8,7 Hz, 1H), 6,25 (d, J=17,1 Hz, 1H), 5,79 (dd, J=1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,68-4,80 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,01-

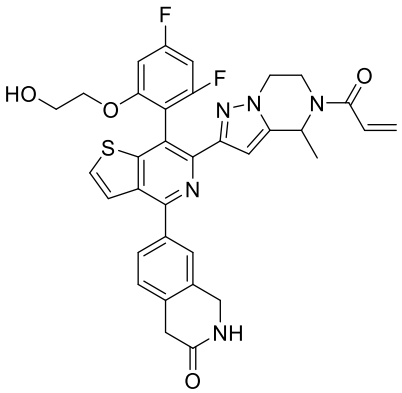
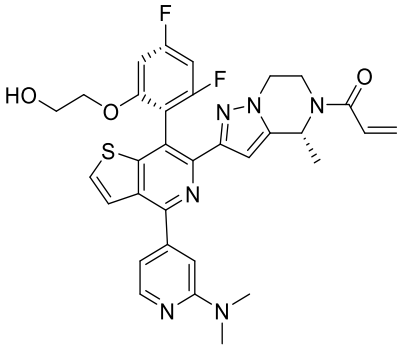
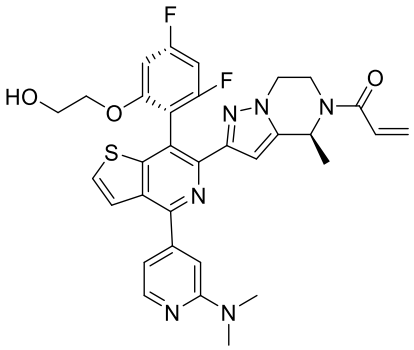
		4,03 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 3H), 3,61-3,66 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 2H).
951		LCMS m/z [M+1]: 687,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 2H), 7,86 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,27-6,31 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,45-5,75 (m, 1H), 5,09-5,19 (m, 2H), 4,35-4,49 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 3H), 3,55-3,81 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,35-1,50 (m, 3H).
951a		
952		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 - 8,50 (m, 1H), 8,10 – 8,14 (m, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 – 6,98 (m, 1H), 6,82 – 6,88 (m, 1H), 6,75 – 6,81 (m, 1H), 6,25 – 6,33 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,80 – 5,85 (m, 1H), 5,49 – 5,71 (m, 1H), 4,35 - 4,57 (m, 1H), 4,25 – 4,31 (m, 1H), 4,07 – 4,16 (m, 1H), 4,01 -4,06 (m, 2H), 3,74 (t, J = 6,7

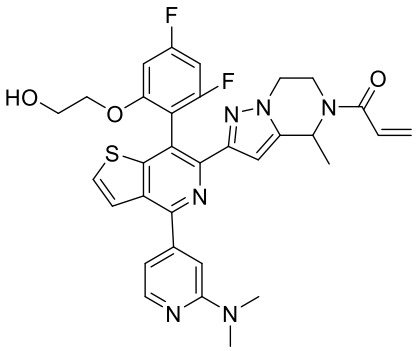
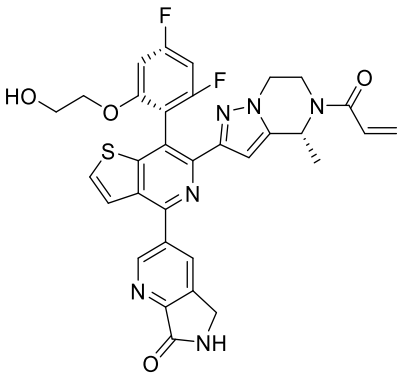
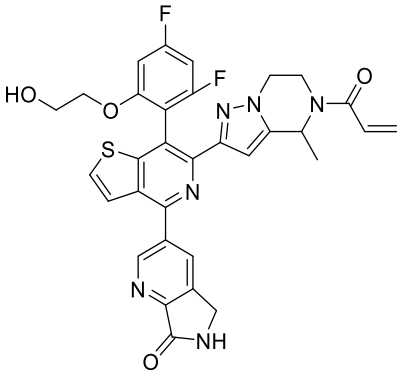
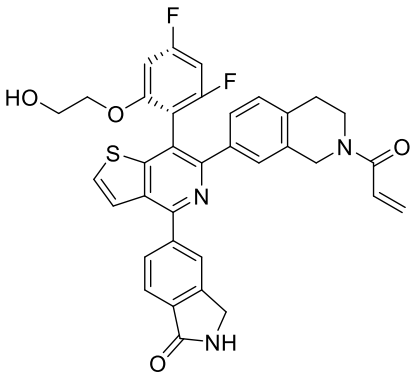
		Hz, 3H), 3,55 – 3,61 (m, 2H), 3,22 – 3,24 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,18 – 3,20 (m, 1H), 1,36 – 1,49 (m, 3H).
952a		
953		LCMS m/z [M+1]: 670,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42-8,44 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H),7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,78-6,88 (m, 2H), 6,25-6,34 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 5,41-571 (m, 1H), 4,34-4,52 (m, 1H), 4,22-4,30 (m, 1H), 4,12-4,15 (m, 2H), 3,92-4,09 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 3H), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,21-3,23 (m, 1H), 3,20-3,21 (m, 3H), 3,17-3,20 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,36-1,46 (m, 3H).
953a		

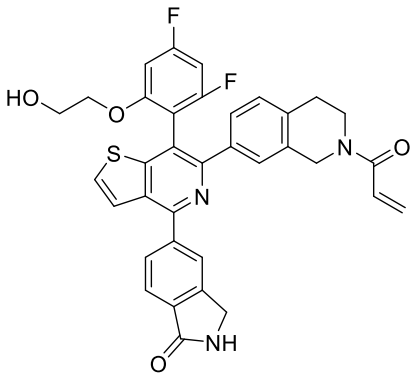
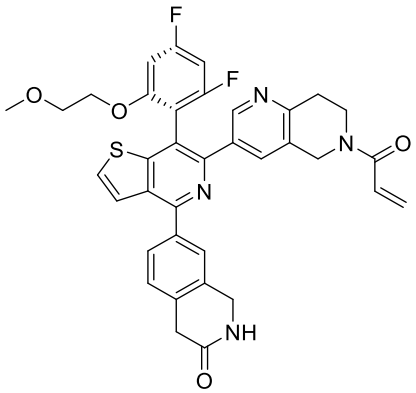
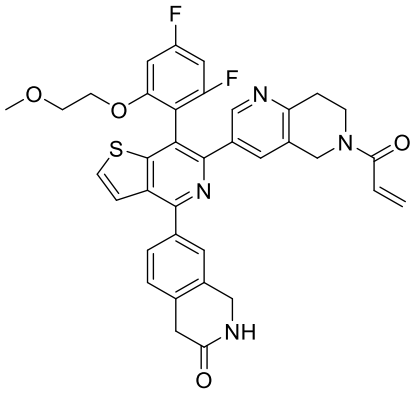
954		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78 – 6,92 (m, 2H), 6,72 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 27,2 Hz, 2H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,50 - 5,75 (m, 1H), 4,89 – 5,10 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,18 – 4,24 (m, 1H), 3,94 – 4,12 (m, 3H), 3,51 – 3,62 (m, 2H), 1,32-1,58(m, 3H).
954a		
955		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75 – 6,79 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 3,97 – 4,58 (m, 5H), 3,48-3,83 (m, 5H), 3,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,33-1,52 (m, 3H).

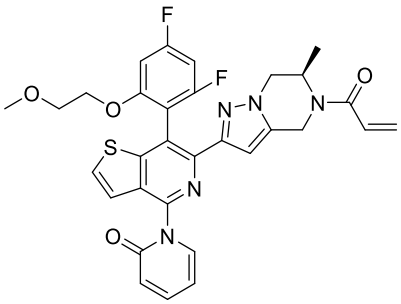
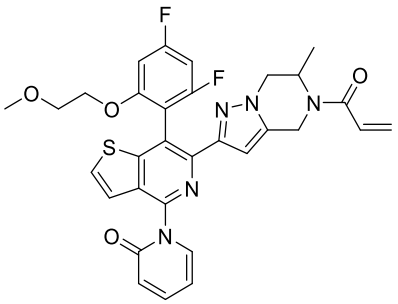
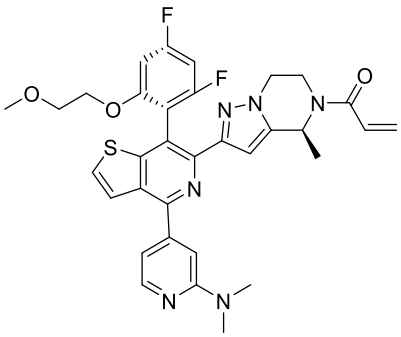
955a		
956		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,78-6,82 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,45-5,71 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,30 (dd, J = 12,8, 3,0 Hz, 1H), 3,98 – 4,23 (m, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,62 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,33-1,52 (m, 3H).
956a		

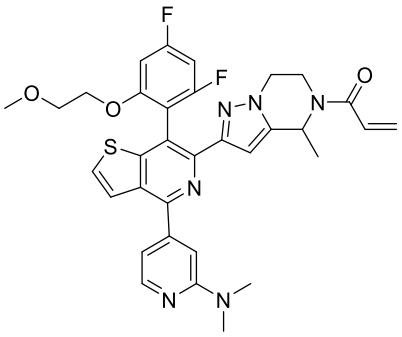
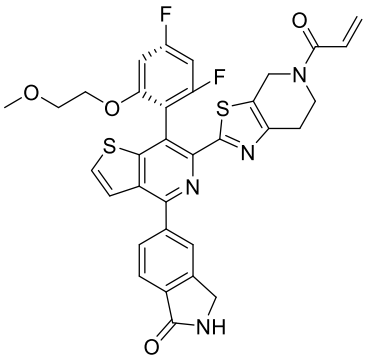
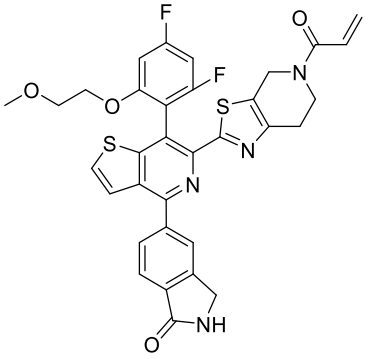
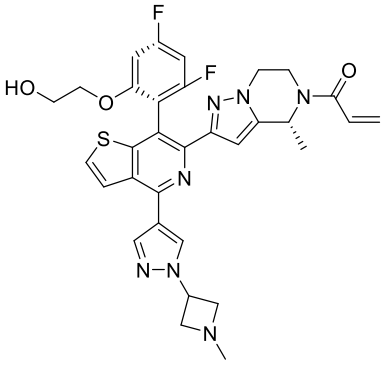
957		LCMS m/z [M+1]: 617,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H),7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,41 (m, 1H), 6,86 - 6,90 (m, 1H), 6,78 – 6,85 (m, 1H), 6,71 – 6,77 (m ,1H), 6,24 – 6,35 (m, 1H), 6,09 - 6,15 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,49-5,70 (m, 1H), 4,39 – 4,47 (m, 1H), 4,19 – 4,27 (m, 1H), 4,04 – 4,15 (m, 1H), 3,96 – 4,03(m, 1H), 3,88 – 3,95 (m,1H), 3,66 – 3,82(m, 1H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,39 (s, 6H), 1,39 – 1,51 (m, 3H).
957a		
958		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06-8,09 (m, 1H), 7,86-7,95 (m, 2H), 7,79-7,84 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,91-7,00 (m, 1H), 6,76-6,90 (m, 2H), 6,22-6,38 (m, 1H), 6,01-6,09 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,78 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,27-4,36 (m, 1H), 4,00-4,22 (m, 2H), 3,89-3,98 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,57 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 1,35-1,53 (m, 3H).

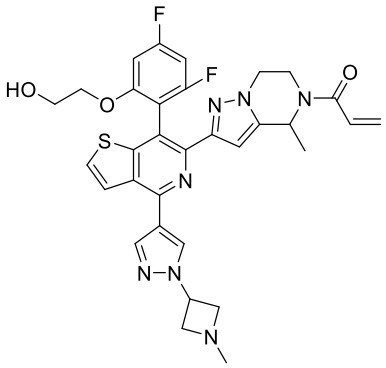
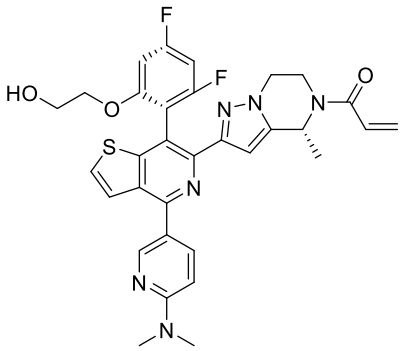
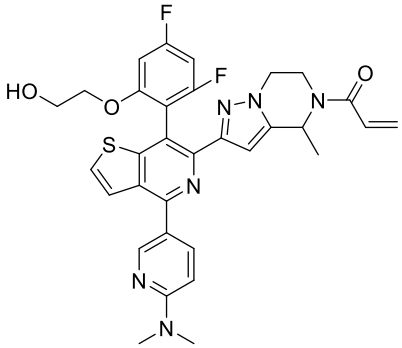
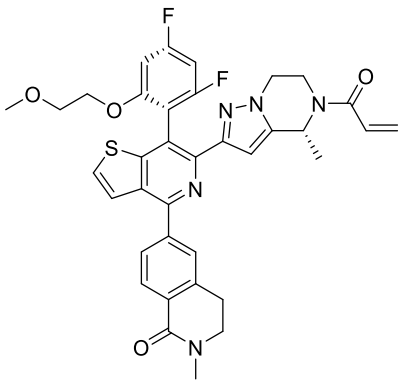
958a		
959		LCMS m/z [M+1]: 617,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05-8,10 (m, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74-7,81 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 1,3, 6,6 Hz, 1H), 6,78-6,96 (m, 2H), 6,66-6,77 (m, 1H), 6,22-6,37 (m, 1H), 6,13-6,21 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 1,4, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,76 (m, 1H), 4,33-4,52 (m, 1H), 4,14-4,31 (m, 1H), 3,67-4,13 (m, 3H), 3,44-3,62 (m, 2H), 3,40 (s, 6H), 1,36-1,55 (m, 3H).
960		LCMS m/z [M+1]: 617,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04-8,11 (m, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74-7,83 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,69-6,94 (m, 3H), 6,10-6,36 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,77 (m, 1H), 4,30-4,52 (m, 1H), 4,14-4,29 (m, 1H), 3,67-4,13 (m, 3H), 3,43-3,64 (m, 2H), 3,40 (s, 6H), 1,36-1,54 (m, 3H).

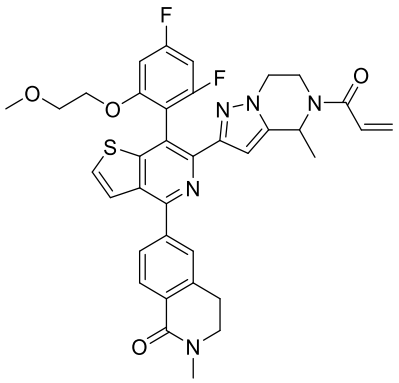
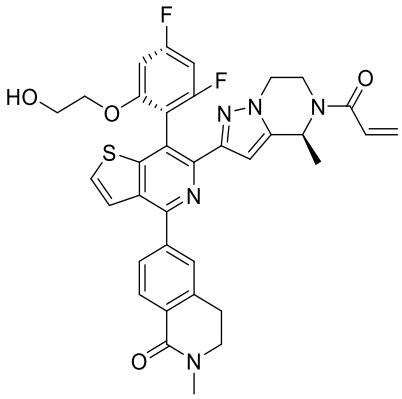
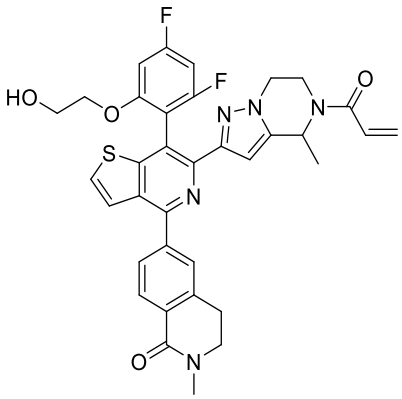
960a		
961		LCMS m/z [M+1]: 629,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,91 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,68 – 6,96 (m, 3H), 6,19 – 6,34 (m, 2H), 5,79 – 5,87 (m, 1H), 5,45-5,75 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,23 (dd, J = 12,7, 2,8 Hz, 1H), 3,96 – 4,14 (m, 3H), 3,49 – 3,64 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).
961a		
962		LCMS m/z [M+1]: 624,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,32 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,64 (td, J = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,79 (dd, J=1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,68-4,80 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,01-4,03 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 3H),

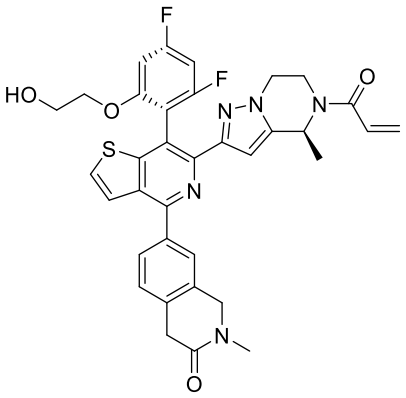
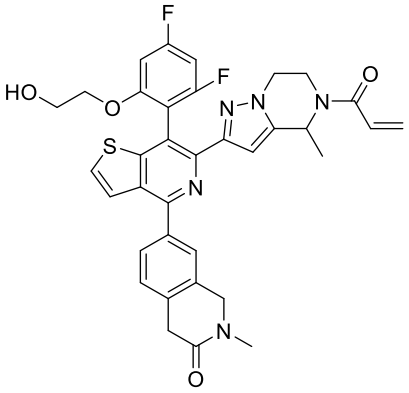
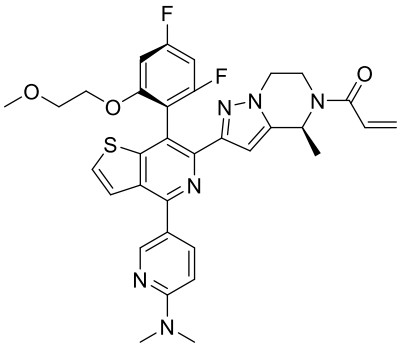
		3,61-3,66 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 2H).
962a		
963		LCMS m/z [M+1]: 653,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 3H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 2H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 16,6, 6,3 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 21,1 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,14 – 4,03 (m, 2H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,51 (dd, J = 10,2, 5,9 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,03 (d, J = 19,7 Hz, 2H).
963a		

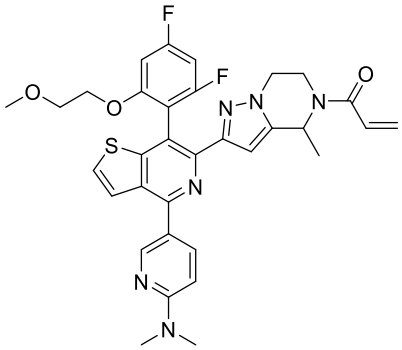
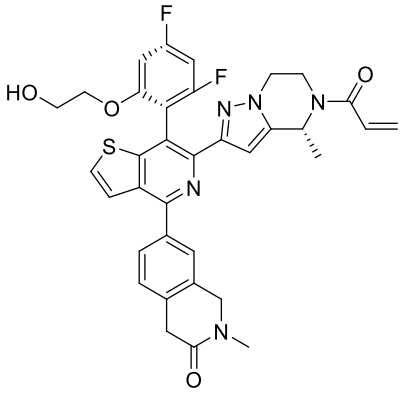
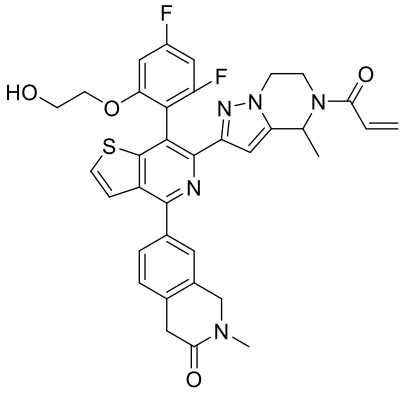
964		LCMS m/z [M+1]: 603,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 18,2, 5,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,81-6,66 (m, 2H), 6,63-6,56 (m, 1H), 6,14 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,90-3,71 (m, 3H), 3,67-3,58 (m, 4H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,64-2,46 (m, 6H), 2,37-2,27 (m, 3H).
964a		
965		LCMS m/z [M+1]: 631,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,64 (t, J=9,2 Hz, 1H), 6,14 (d, J=17,0 Hz, 1H), 5,69 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,02-3,74 (m, 5H), 3,50 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,05 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,61 (d, J=18,2 Hz, 2H).

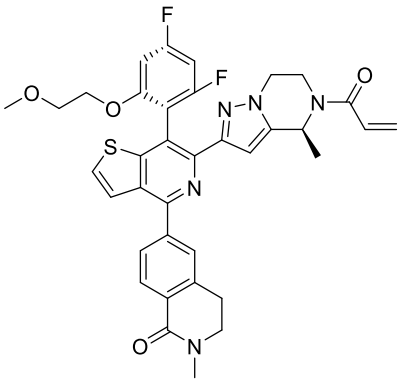
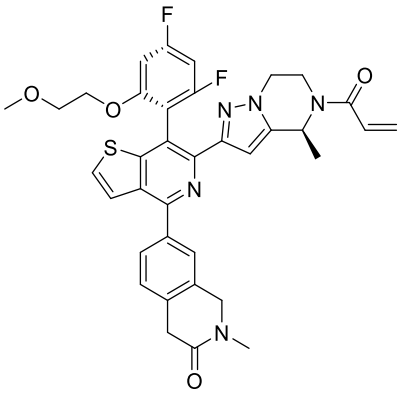
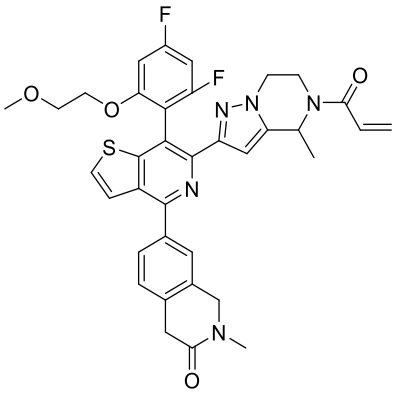
965a		
966		LCMS m/z [M+1]: 644,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 – 8,06 (m, 2H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,77 (m, 2H), 6,74 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 16,8, 4,5 Hz, 1H), 5,84 – 5,76 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,83 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,12 – 3,83 (m, 4H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,77 – 2,62 (m, 2H).
966a		
967		LCMS m/z [M+1]: 632,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 6,64-6,71 (m, 1H), 6,21-6,35 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,76-5,84 (m, 1H), 5,40-5,65 (m, 1H), 5,15-5,21 (m,1H), 4,19-4,23 (m, 1H), 3,94-4,10 (m, 5H), 3,72-3,85 (m,2H), 3,50-3,59 (m, 2H) 2,57 (s, 3H), 1,38-1,51 (m, 3H).

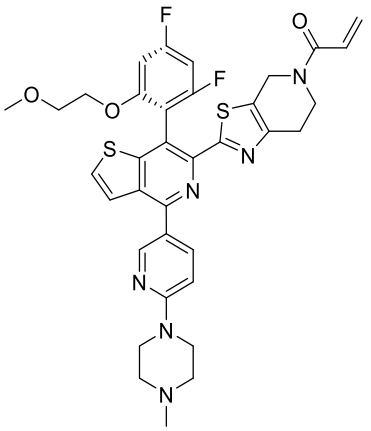
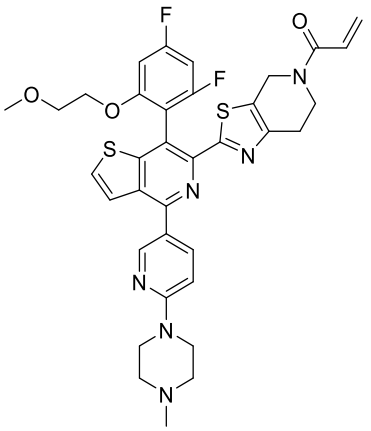
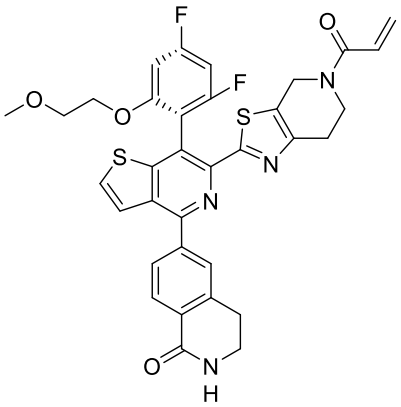
967a		
968		LCMS m/z [M+1]: 617,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J=13,2, 5,6 Hz, 2H), 6,77-6,92 (m, 3H), 6,61–6,72 (m, 1H), 6,14-6,36 (m, 2H), 5,82 (d, J=11,6 Hz, 1H), 5,56-5,75 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 3,84-4,13 (m, 4H), 3,46–3,67 (m, 3H), 3,20 (s, 6H), 1,39-1,48 (m, 3H).
968a		
969		LCMS m/z [M+1]: 670,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87-7,97 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77-6,92 (m, 2H), 6,64-6,75 (m, 1H), 6,22-6,33 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,64-5,74 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,96-4,12 (m 3H), 3,70 (dd, J = 18,8, 12,0 Hz, 3H), 3,35-3,48 (m, 3H), 3,13-3,26

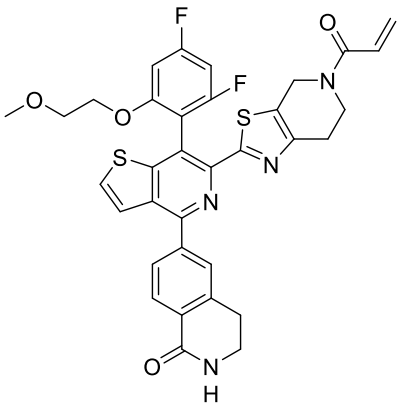
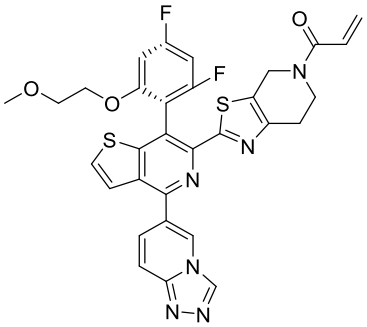
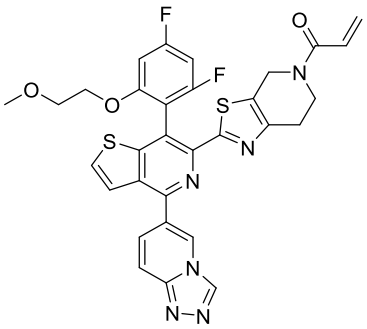
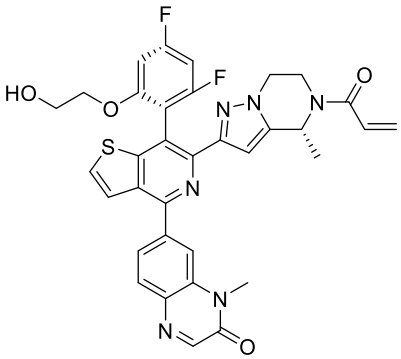
		(m, 5H), 3,03 (s, 3H), 1,40-1,51 (m, 3H).
969a		
970		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,88 (m, 2H), 6,67-6,73 (m, 1H), 6,23-6,34 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,78-5,84 (m, 1H), 5,49-5,71 (m, 1H), 4,49-4,69 (m, 2H), 4,26-4,47 (m, 1H), 4,14-4,27 (m, 1H), 4,00-4,11 (m, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 3,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,17-3,18 (m, 1H), 1,37-1,50 (m, 3H).
970a		

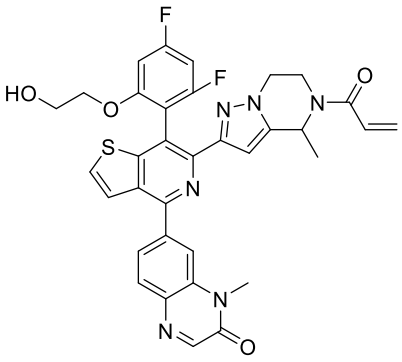
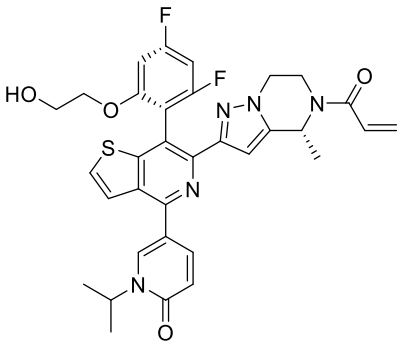
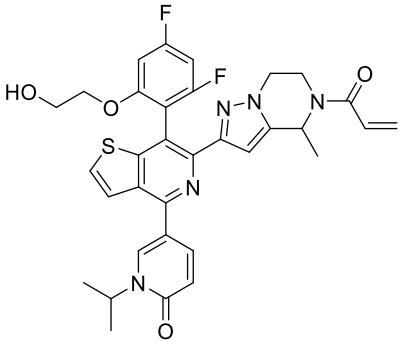
971		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06-8,09 (m, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,76-6,89 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,03-6,07 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,48-5,71 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,40-4,56 (m, 1H), 4,29-4,36 (s, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,54-3,59 (m, 2H), 3,34-3,48 (m , 1H), 3,13-3,16 (m, 3H), 1,36-1,50 (m, 3H).
971a		
972		LCMS m/z [M+1]: 631,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (dd, J = 2,4, 9,6 Hz, 1H), 8,54 – 8,57 (m, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,43 (m, 1H), 6,88 - 6,93 (m, 1H), 6,79 – 6,87 (m, 1H), 6,69 – 6,75 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,49-5,70 (m, 1H), 4,32 – 4,52 (m, 1H), 4,19 – 4,27 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 3H), 3,65 – 3,85 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,38 – 3,40 (m, 6H), 3,04 (s, 3H), 1,35 – 1,50 (m,

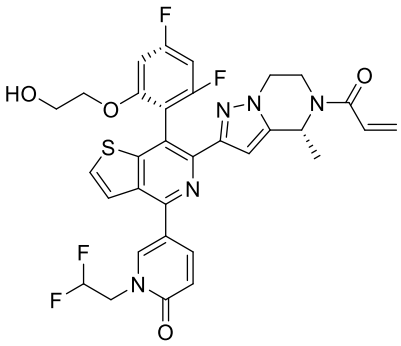
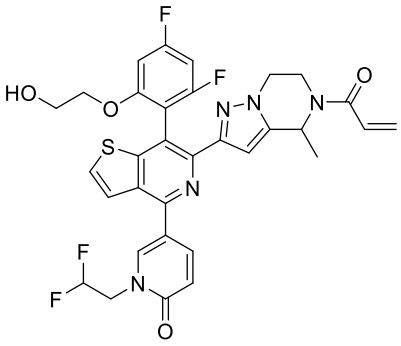
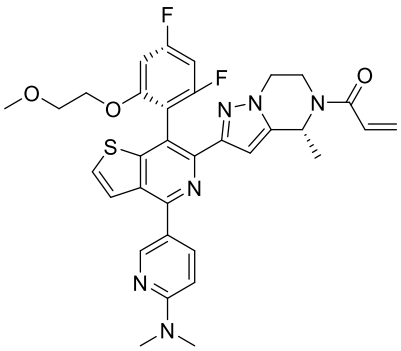
		3H).
972a		
973		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89-7,93 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,78-6,89 (m, 2H), 6,29 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,48-5,78 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,43-4,56 (m, 1H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,09-4,22 (m, 1H), 4,04-4,08 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,54-3,63 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H) .
973a		

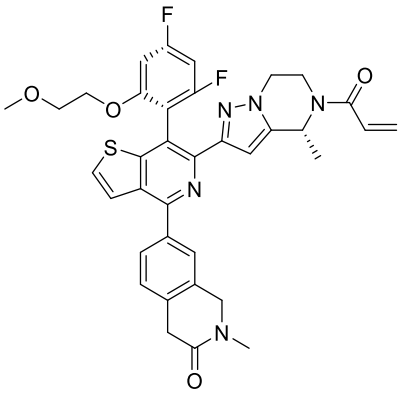
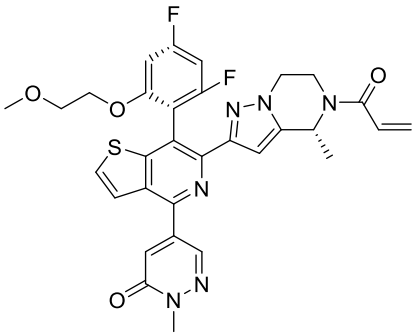
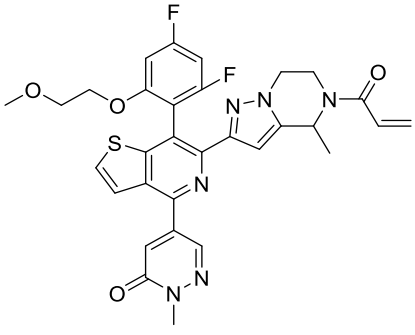
974		LCMS m/z [M+1]: 670,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89-7,99 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,74-6. 91 (m, 2H), 6,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,49-5,71 (m, 1H), 4,26-4,49 (m, 2H), 4,03-4,18 (m, 3H), 3,73 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,15-3,28 (m, 5H), 3,06 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,33-1,52 (m, 3H).
975		LCMS m/z [M+1]: 670,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,76 – 6,91 (m, 2H), 6,30 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,49-5,72 (m, 1H), 4,44-4,77 (m, 2H), 4,31 (dd, J = 12,9, 3,0 Hz, 1H), 3,99 – 4,20 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 5,3, 3,2 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,33-1,52 (m, 3H).
975a		

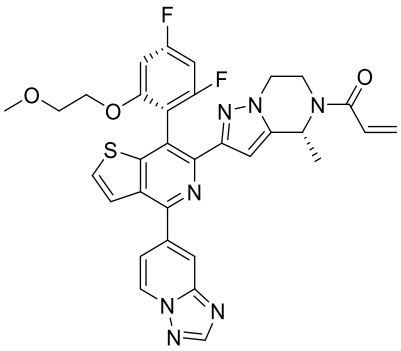
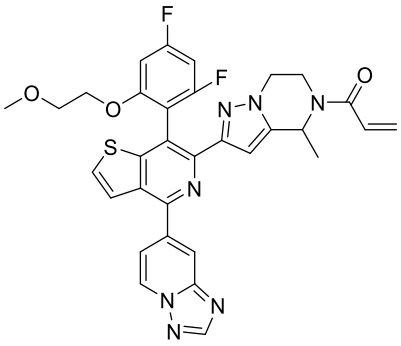
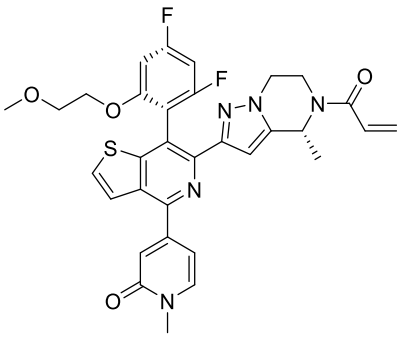
976		LCMS m/z [M+1]: 688,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 18,2, 5,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,81 – 6,66 (m, 2H), 6,63 – 6,56 (m, 1H), 6,14 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,86 – 4,79 (m, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,90 – 3,71 (m, 3H), 3,67 – 3,58 (m, 4H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,64 – 2,46 (m, 6H), 2,37 – 2,27 (m, 3H).
976a		
977		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,02 – 3,74 (m, 5H), 3,50 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,61 (d, J = 18,2 Hz, 2H).

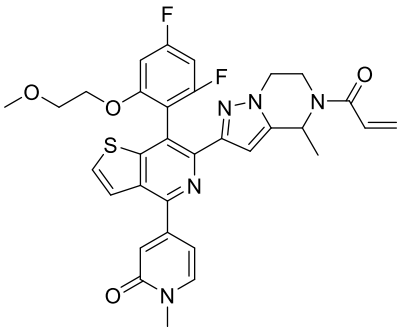
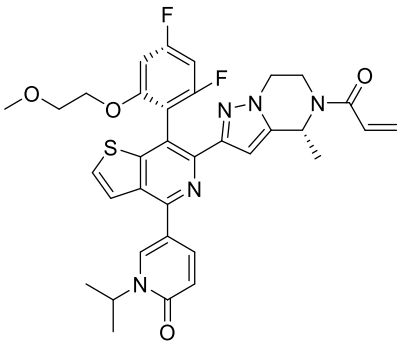
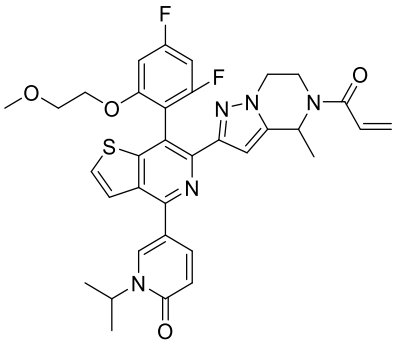
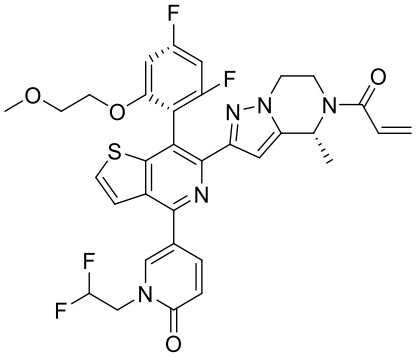
977a		
978		LCMS m/z [M+1]: 631,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,48 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,49 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,96 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,92-6,72 (m, 3H), 6,27 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,13-3,91 (m, 4H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,76-2,67 (m, 2H).
978a		
979		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04–8,11 (m, 1H), 7,97-8,04 (m, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78–6,92 (m, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,22-6,36 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,50-5,77 (m, 1H), 4,17-4,28 (m, 1H), 3,97–4,13 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,52–3,64(m, 2H), 1,39-1,50 (m, 3H).

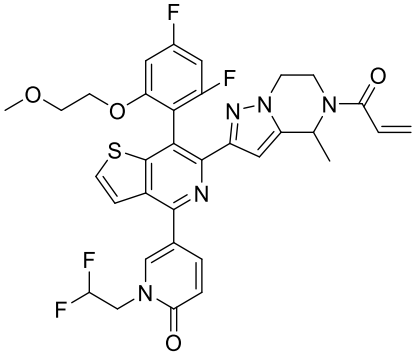
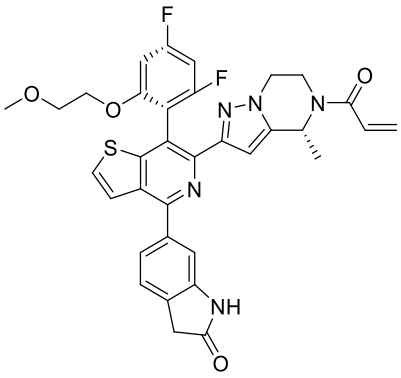
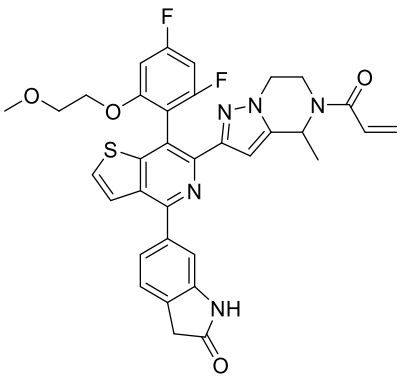
979a		
980		LCMS m/z [M+1]: 632,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 6,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,66-6,71 (m, 1H), 6,23-6,34 (m, 1H), 6,07-6,15 (m, 1H), 5,78-5,85 (m, 1H), 5,48-5,70 (m, 1H), 5,27-5,35 (m, 1H), 4,98-5,20 (m, 1H), 4,32-4,50 (m, 1H), 4,18-4,27 (m,1H), 4,03-4,16 (m, 1H), 3,96-4,00 (m, 2H), 3,65-3,86 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,35-1,48 (m, 3H).
980a		

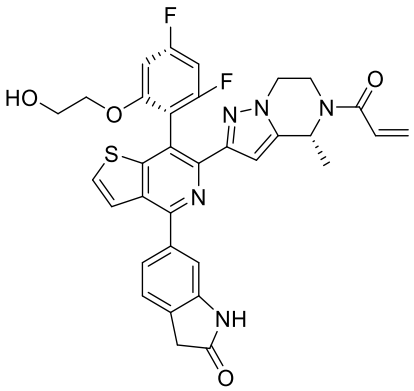
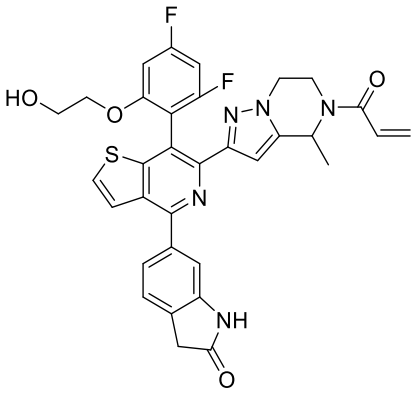
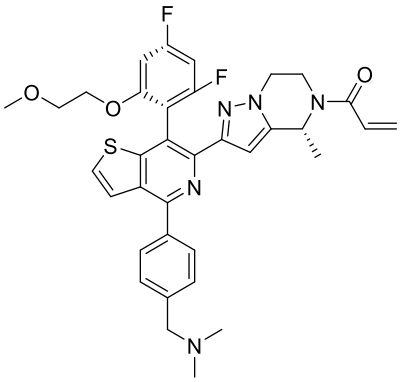
981		LCMS m/z [M+1]: 654,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,74 – 6,90 (m, 3H), 6,68 (td, J = 2,3, 9,2 Hz, 1H), 6,25 - 6,32 (m, 3H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6Hz, 1H), 5,48 - 5,69 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 2,7, 12,7 Hz, 1H), 3,93 – 4,03 (m, 3H), 3,48 – 3,82 (m, 4H), 1,40 - 1,46 (m, 3H).
981a		
982		LCMS m/z [M+1]: 631,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,78-6,95 (m, 2H), 6,68-6,77 (m, 1H), 6,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 5,45-5,78 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H), 3,99-4,14 (m, 3H), 3,37-3,44 (m, 8H), 3,02-3,08 (m, 3H), 1,31-1,55 (m, 3H).

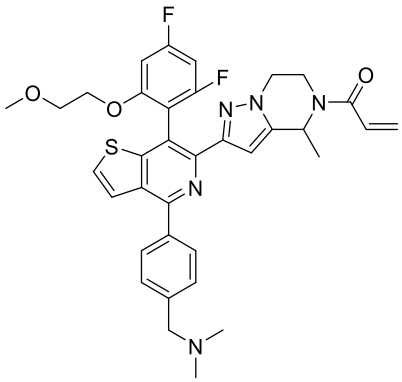
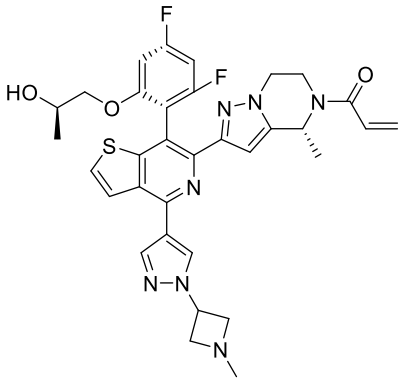
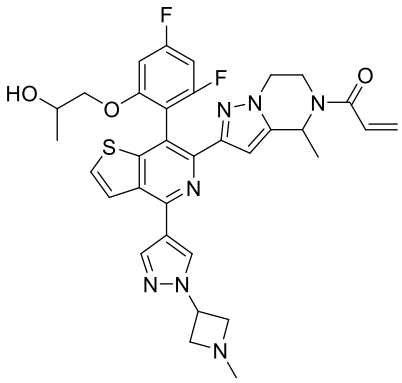
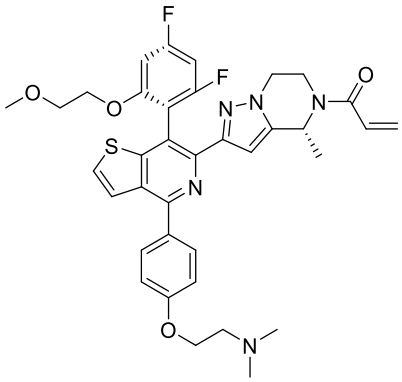
983		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75-6,90 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 5,48-5,77 (m, 1H), 4,58-4,82 (m, 4H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,03-3,16 (m, 6H), 1,31-1,55 (m, 3H)
984		LCMS m/z [M+1]: 619,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 – 6,91 (m, 2H), 6,69 – 6,76 (m, 1H), 6,20 – 6,35 (m, 2H), 5,78 – 5,85 (m, 1H), 5,49 – 5,71 (m, 1H), 4,50 – 4,65 (s, 2H), 4,12 – 4,21 (m, 1H), 3,97 – 4,10 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,39 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,40 – 1,52 (m, 3H).
984a		

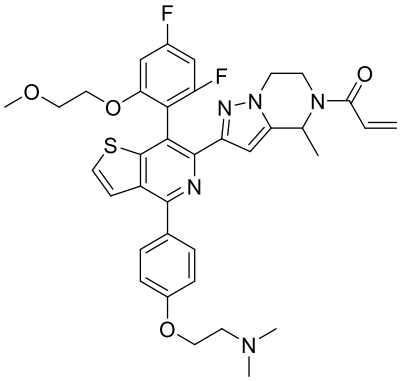
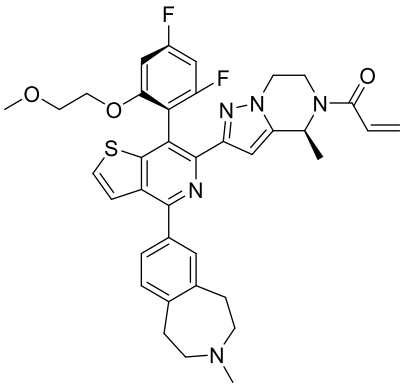
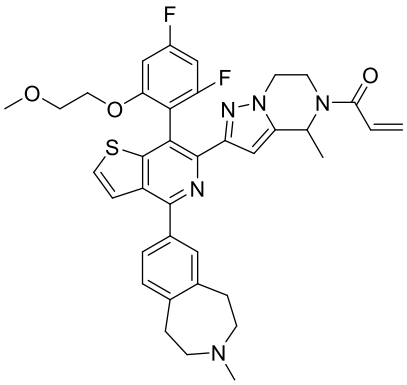
985		LCMS m/z [M+1]: 628,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 1,6, 7,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,92 (m, 2H), 6,73 (td, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,22-6,30 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,51-5,71 (m, 1H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,93-4,14 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,50 Hz 2H), 3,04 (s, 3H), 1,36-1,55 (m, 3H).
985a		
986		LCMS m/z [M+1]: 618,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 6,78 – 6,91 (m, 2H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,19 – 6,36 (m, 2H), 5,82 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,43– 5,76 (m, 1H), 3,95 – 4,25 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,37 – 1,57 (m, 3H).

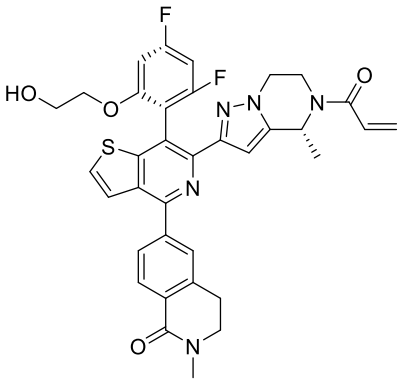
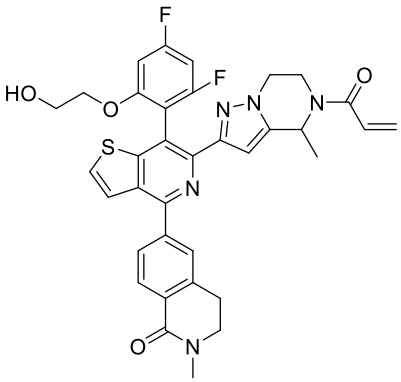
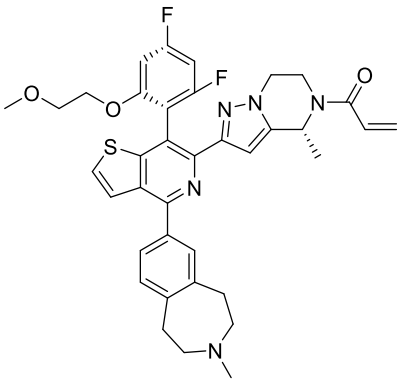
986a		
987		LCMS m/z [M+1]: 646,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49-8,55 (m, 1H), 8,05-8,15 (m, 1H), 7,96-8,03 (m, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,72-6,91 (m, 3H), 6,23-6,35 (m, 1H), 5,93-6,07 (m, 1H), 5,81-5,87 (m, 1H), 5,41-5,76(m, 1H), 5,21-5,35 (m, 1H), 4,23- 4,48 (m, 1H), 4,01-4,18 (m, 3H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,25-1,54 (m, 9H).
987a		
988		LCMS m/z [M+1]: 668,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,74 – 6,91 (m, 3H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,07 – 6,49 (m, 3H), 5,77 – 5,86 (m, 1H), 5,40–5,76 (m, 1H), 4,58 (td, J = 14,2, 4,1 Hz, 3H), 3,92 – 4,25 (m, 4H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H),

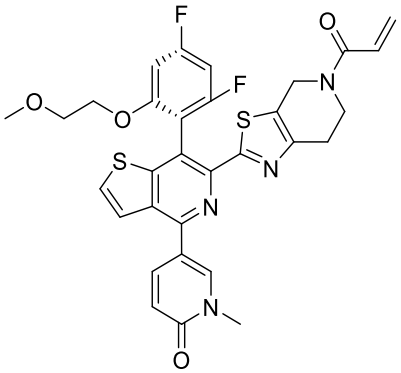
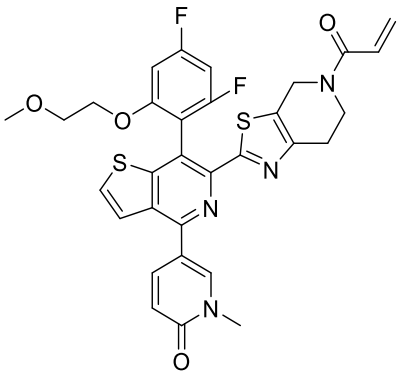
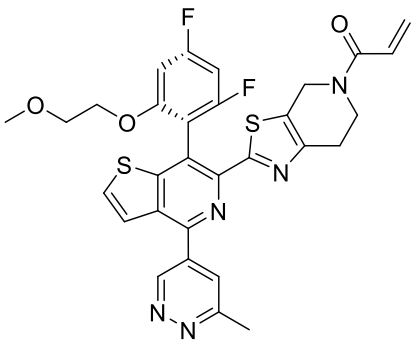
		1,36– 1,54 (m, 3H).
988a		
989		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,98 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,77-6,89 (m, 2H), 6,29 (d, J=15,9 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (dd, J=1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,48-5,70 (m, 1H), 4,31 (dd, J=2,8, 12,9 Hz, 1H), 4,04-4,20 (m, 3H), 3,67-3,82 (m, 2H), 3,45 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,08 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,40-1,46 (m, 3H).
989a		

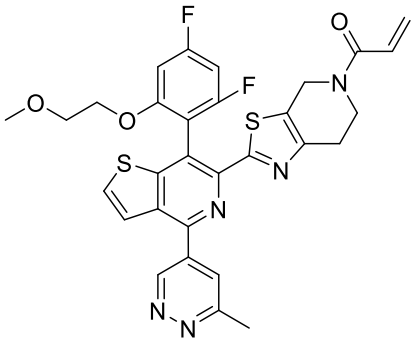
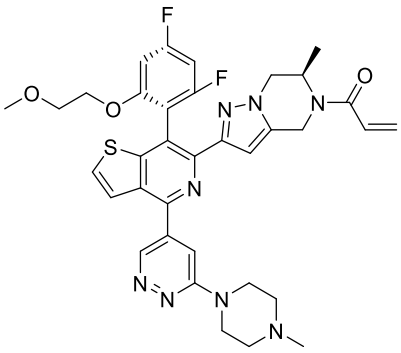
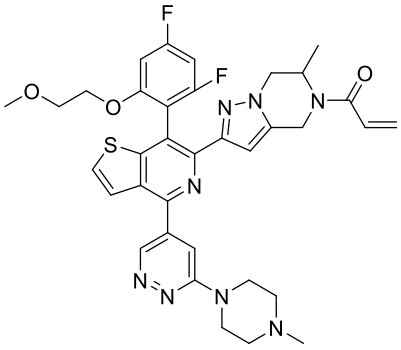
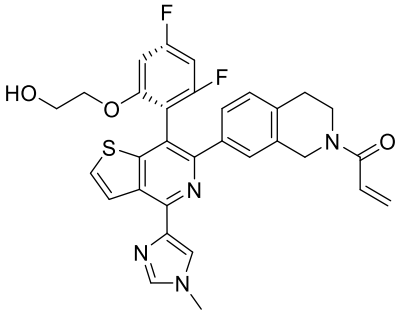
990		LCMS m/z [M+1]: 628,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,4, 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,51 (m, 2H), 6,80 - 6,87 (m, 2H), 6,67 (td, J = 2,3, 9,2 Hz, 1H), 6,17 – 6,30 (m, 2H), 5,82 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,49 - 5,70 (m, 1H), 4,18 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 5,0 Hz, 3H), 3,61 – 3,68 (m, 2H), 3,50 – 3,61 (m, 2H), 1,40 - 1,51 (m, 3H).
990a		
991		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63-7,69 (m, 3H), 6,78-6,92 (m, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,7 Hz, 1H), 5,39-5,77 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 3H), 3,92-4,13 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,74 (s, 6H), 1,35-1,53 (m, 3H).

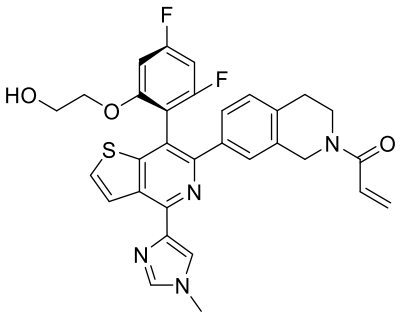
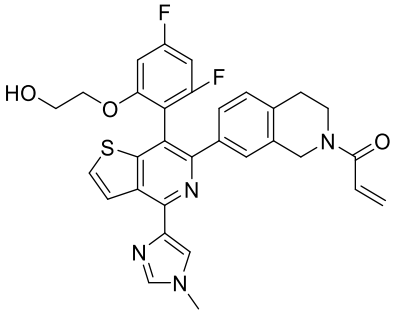
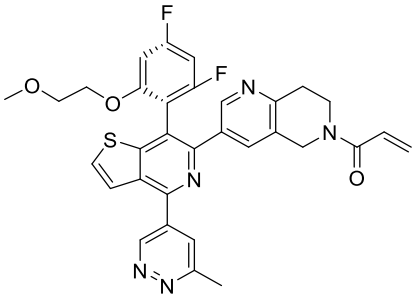
991a		
992		LCMS m/z [M+1]: 646,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,93 (m, 2H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,22-6,37 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,52-5,75 (m, 1H), 4,38-4,74 (m, 3H), 4,28 (dd, J = 2,4, 12,8 Hz, 1H), 4,02-4,20 (m, 1H), 3,77-3,89 (m, 2H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,04-3,26 (m, 3H), 1,35-1,53 (m, 3H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
992a		
993		LCMS m/z [M+1]: 674,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,71-6,90 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,2, 10,6 Hz, 1H), 5,40-

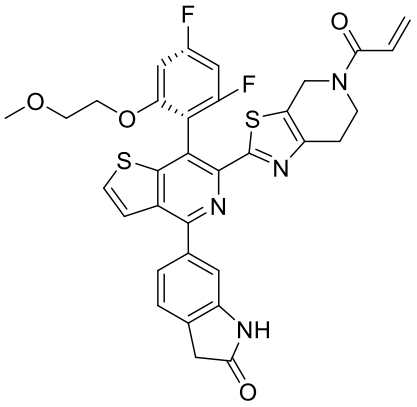
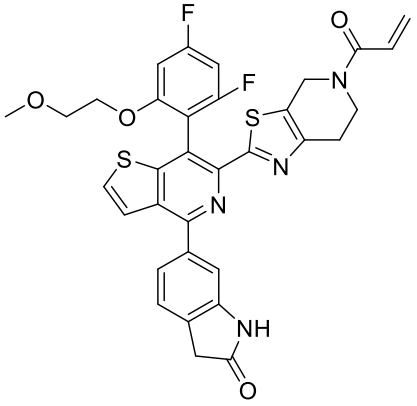
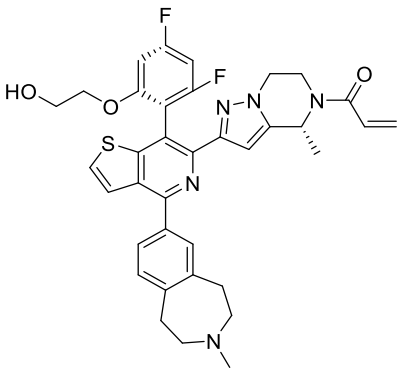
		5,78 (m, 1H), 4,51 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,01-4,18 (m, 3H), 3,68 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05-3,07 (m, 3H), 3,03 (s, 6H), 1,35-1,54 (m, 3H).
993a		
994		LCMS m/z [M+1]: 670,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,23-6,35 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,56-5,76 (m, 1H), 4,19 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,98-4,12 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 2,86-3,10 (m, 7H), 2,67 (s, 3H), 1,37-1,52 (m, 3H).
994a		

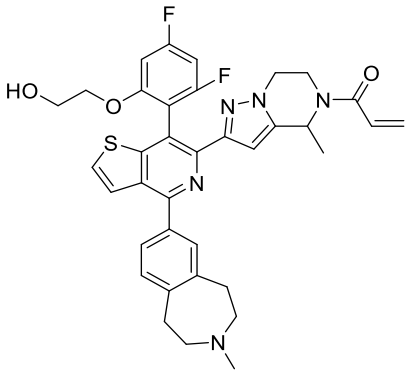
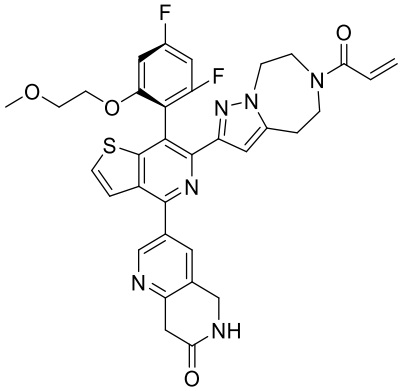
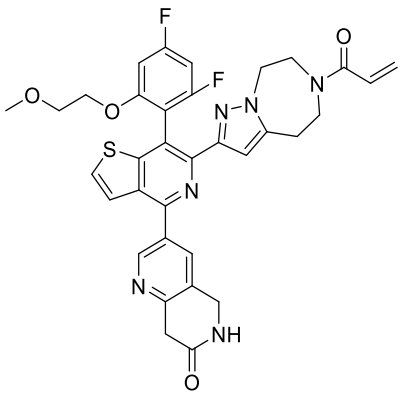
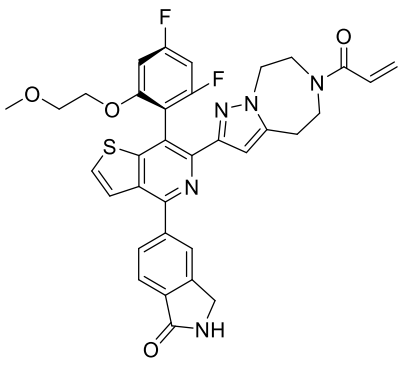
995		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,76-6,93 (m, 2H), 6,63-6,73 (m, 1H), 6,16-6,35 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,41-5,74 (m, 1H), 4,30-4,62 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 3,92-4,10 (m, 3H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,51-3,62 (m, 2H), 3,13-3,25 (m, 5H), 1,34-1,56 (m, 3H).
995a		
996		LCMS m/z [M+1]: 670,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 10,8, 17,2 Hz, 2H), 6,66-6,72 (m, 1H), 6,24-6,33 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,46-5,75 (m, 1H), 5,15-5,21 (m, 2H), 4,16-4,23 (m, 1H), 3,98-4,11 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06-3,28 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,38-1,52 (m, 3H).

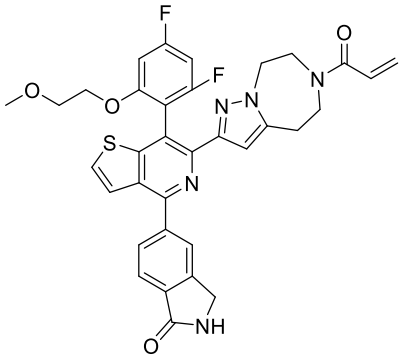
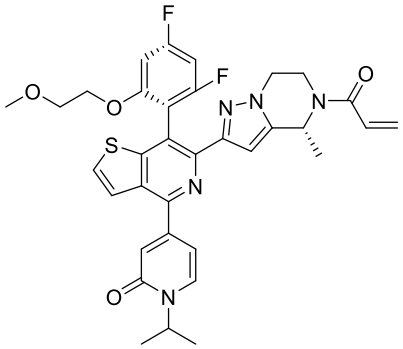
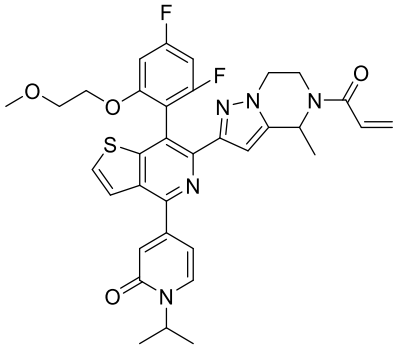
997		LCMS m/z [M+1]: 621,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,85 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,93 – 6,68 (m, 4H), 6,26 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,01 (dddd, J = 31,2, 20,3, 8,5, 4,8 Hz, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,70 (d, J = 18,7 Hz, 2H).
997a		
998		LCMS m/z [M+1]: 605,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81 – 6,68 (m, 2H), 6,68 – 6,57 (m, 1H), 6,15 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,92 – 3,73 (m, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,66 – 2,52 (m, 2H).

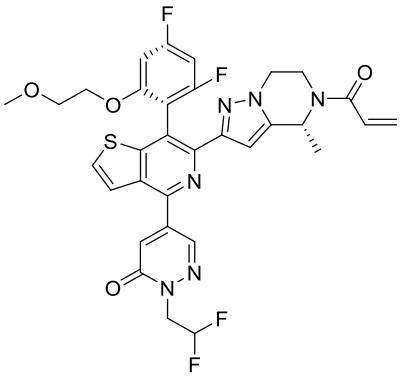
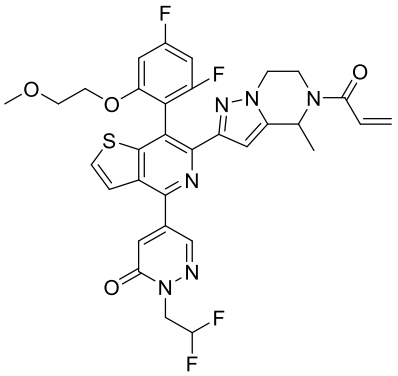
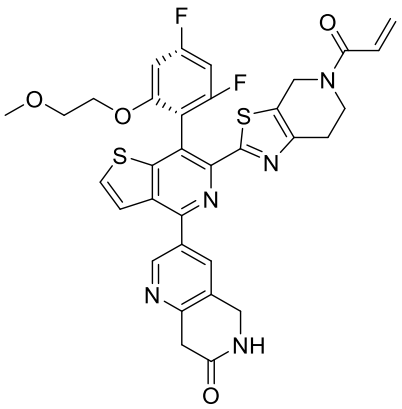
998a		
999		LCMS m/z [M+1]: 687,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,89 (m, 2H), 6,71 (td, J = 2,2, 9,4 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,11-5,16 (m, 2H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,80 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
999a		
1000		LCMS m/z [M+1]: 573,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21-8,42 (m, 1H), 7,65 – 7,96 (m, 3H), 7,05-7,51 (m, 3H), 6,72-6,93 (m, 2H), 6,58 – 6,69 (m, 1H), 6,17-6,23 (m, 1H), 5,75-5,89 (m, 1H), 4,69-4,81 (m, 2H), 3,81-4,09 (m, 5H), 3,55 – 3,63 (m, 2H), 2,85 – 2,94 (m, 2H).

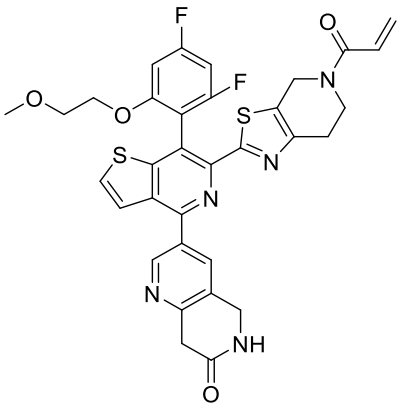
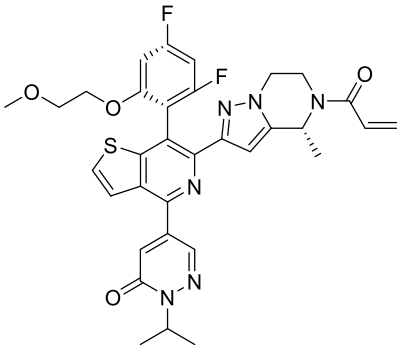
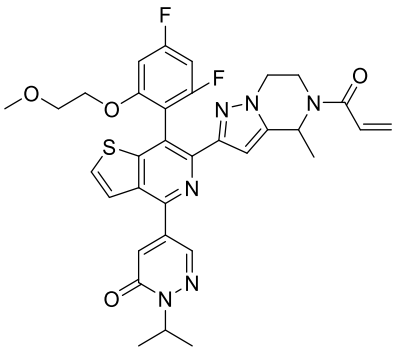
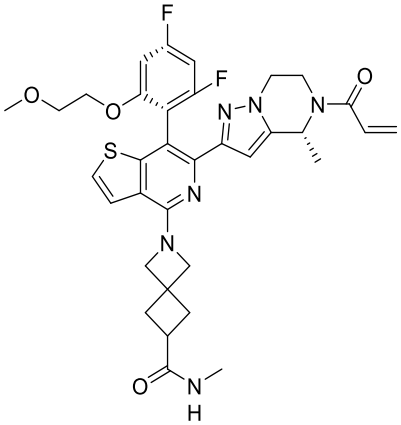
1001		LCMS m/z [M+1]: 573,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21-8,42 (m, 1H), 7,65 – 7,96 (m, 3H), 7,05-7,51 (m, 3H), 6,72-6,93 (m, 2H), 6,58 – 6,69 (m, 1H), 6,17-6,23 (m, 1H), 5,75-5,89 (m, 1H), 4,69-4,81 (m, 2H), 3,81-4,09 (m, 5H), 3,55 – 3,63 (m, 2H), 2,85 – 2,94 (m, 2H).
1001a		
1002		LCMS m/z [M+1]: 600,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,84-6,69 (m, 2H), 6,65-6,57 (m, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40-3,31 (m, J = 7,9, 3,7 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, J = 15,2, 10,0 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H).

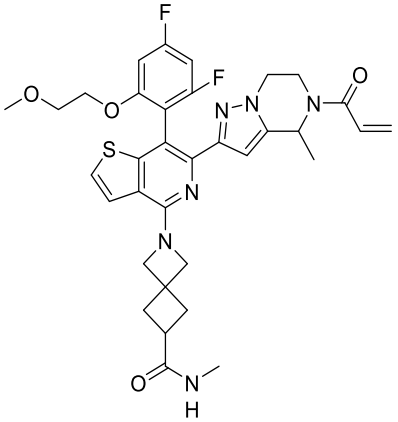
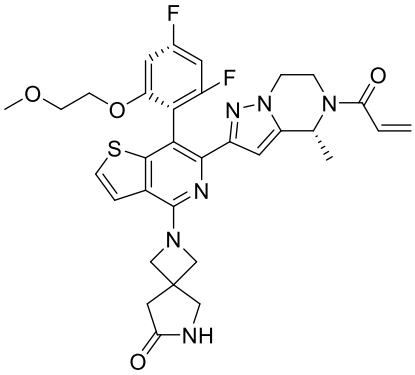
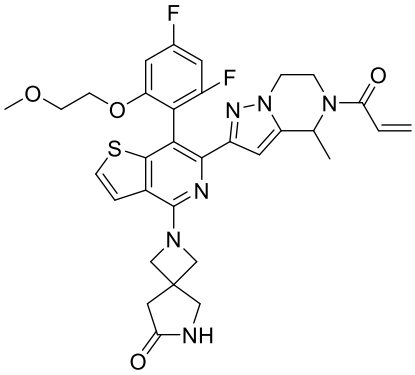
1003		LCMS m/z [M+1]: 645,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,70 (m, 3H), 6,26 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,85 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,12 – 3,89 (m, 4H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,71 (d, J = 18,6 Hz, 2H).
1003a		
1004		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74-7,82 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78-6,89 (m, 2H), 6,63-6,71 (m, 1H), 6,23-6,34 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,43-5,77 (m, 1H), 4,33-4,47 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 2,6, 12,4 Hz, 1H), 3,94-4,05 (m, 3H), 3,68-3,82 (m, 1H), 3,48-3,65 (m, 3H), 2,93-3,24 (m, 8H), 2,67 (s, 3H), 1,37-1,55 (m, 3H).

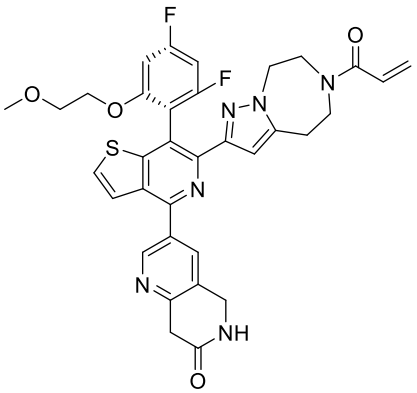
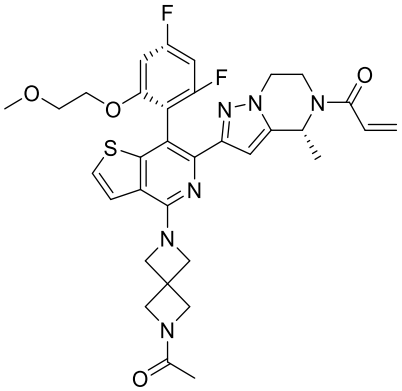
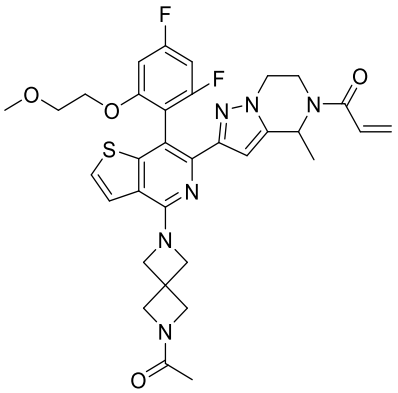
1004a		
1005		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,95 (m, 2H), 6,70-6,80 (m, 1H), 6,26 (d, J = 2,0 Hz, 16,8 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,96-4,06 (m, 1H), 3,87-3,96 (m, 2H), 3,72-3,84 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,89-2,99 (m, 2H).
1005a		
1006		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,03-8,15 (m, 2H), 8,00 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,76-6,90 (m, 2H), 6,26 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 8,0

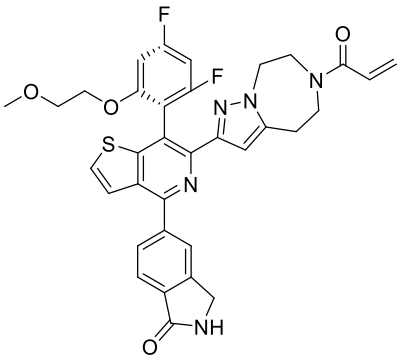
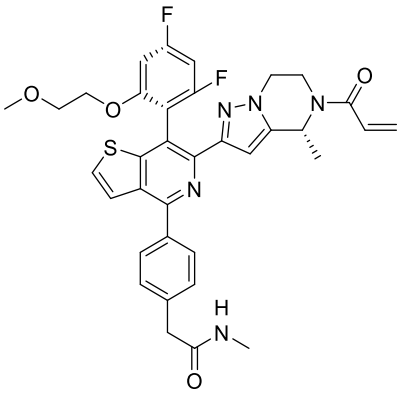
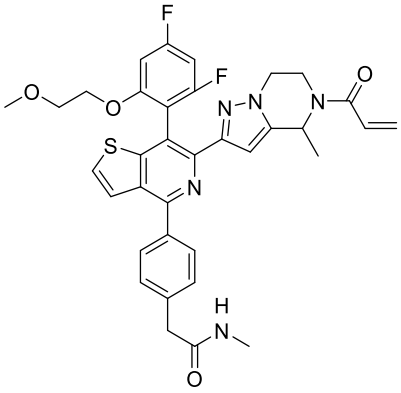
		Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,99-4,16 (m, 2H), 3,89-3,99 (m, 2H), 3,73-3,84 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,89-2,99 (m, 2H).
1006a		
1007		LCMS m/z [M+1]: 646,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 6,79-6,91 (m, 2H), 6,67-6,75 (m, 1H), 6,19-6,34 (m, 2H), 5,78-5,86 (m, 1H), 5,42-5,76 (m, 1H), 5,20-5,35 (m, 1H), 4,29-4,49 (m, 1H), 4,14-4,24 (m, 1H), 3,95-4,11 (m, 3H), 3,57-3,87 (m, 1H), 3,4 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,0 (s, 3H), 1,38-1,51 (m, 9H).
1007a		

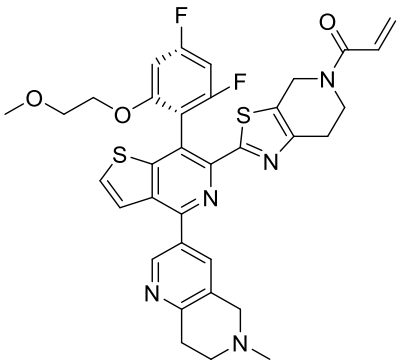
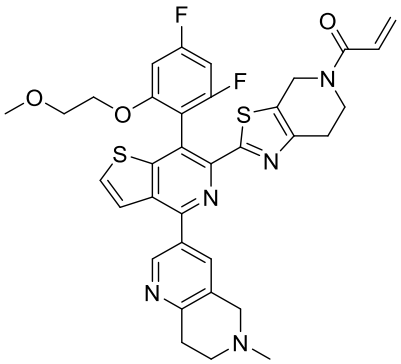
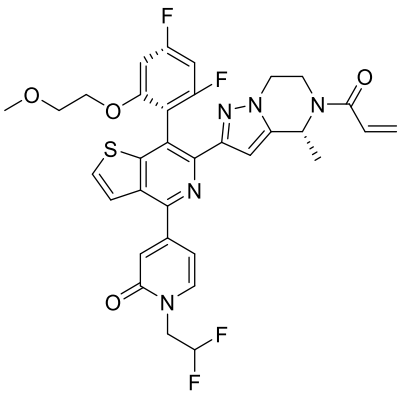
1008		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79-6,91(m, 2H), 6,67-6,76 (m, 1H), 6,19-6,52 (m, 3H), 5,79-5,85 (m, 1H), 5,46-5,76 (m, 1H), 4,58-4,72 (m, 2H), 4,14-4,23 (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 3H), 3,39 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,34-1,58 (m, 3H).
1008a		
1009		LCMS m/z [M+1]: 660,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,35 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,87 – 6,68 (m, 2H), 6,66 – 6,56 (m, 1H), 6,14 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,98 – 4,80 (m, 2H), 4,77 – 4,69 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,01 – 3,92 (m, 1H), 3,90 – 3,72 (m, 3H), 3,30 – 3,21 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,65 – 2,53 (m, 2H).

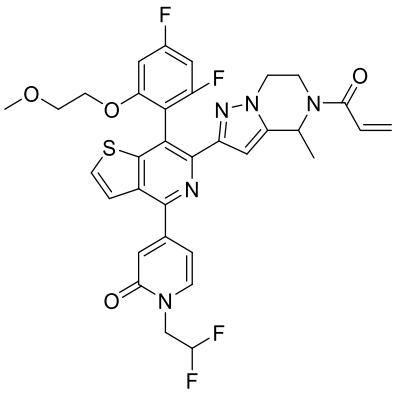
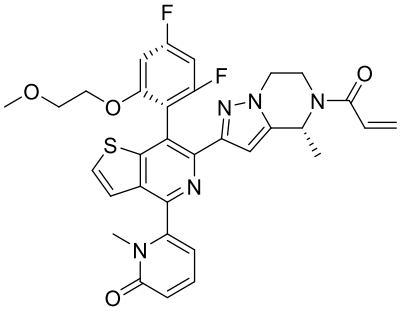
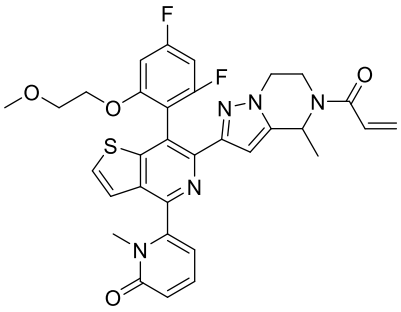
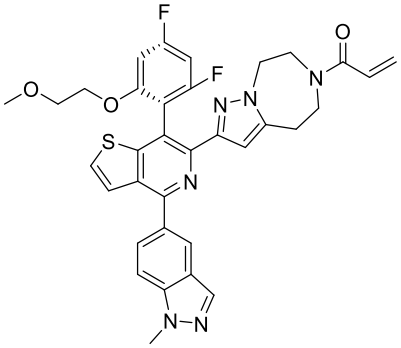
1009a		
1011		LCMS m/z [M+1]: 647,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,80 – 6,91 (m, 2H), 6,72 (td, J = 2,3, 9,2 Hz, 1H), 6,24 - 6,30 (m, 2H), 5,82 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,52 - 5,71 (m, 1H), 5,33 - 5,39 (m, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,99 - 4,10 (m, 3H), 3,39 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,35-1,60 (m, 9H).
1011a		
1012		LCMS m/z [M+1]: 663,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,41-5,70 (m, 1H), 4,79 (d, J = 11,4 Hz, 4H), 4,37 (dd, J = 2,9, 12,9 Hz, 1H),

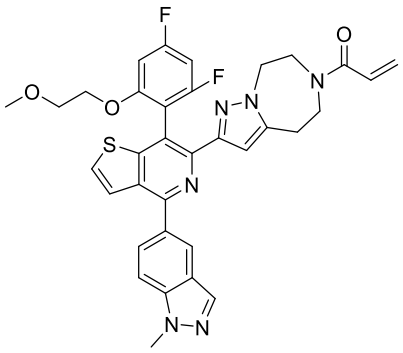
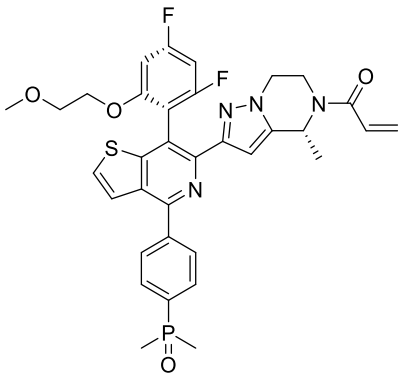
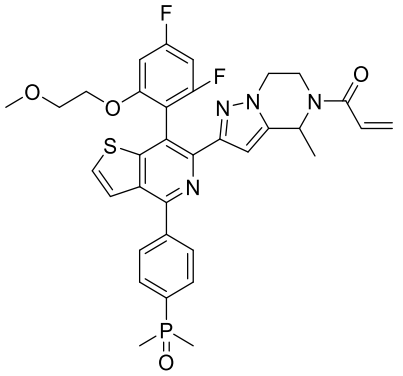
		4,09 - 4,18 (m, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,40 – 3,45 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,98 - 3,04 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,51 – 2,65 (m, 4H), 1,36 - 1,49 (m, 3H).
1012a		
1013		LCMS m/z [M+1]: 635,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 - 7,00 (m, 1H), 6,75-6,90 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,39-5,72 (m, 1H), 4,32-4,60 (m, 2H), 4,07 - 4,25 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,40 - 3,46 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 1,30 - 1,49 (m, 3H).
1013a		

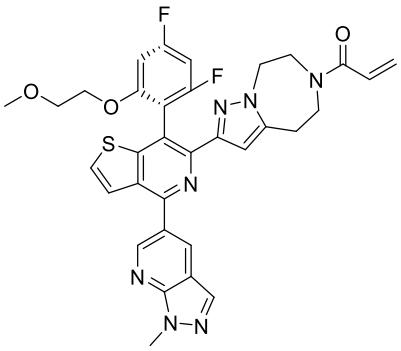
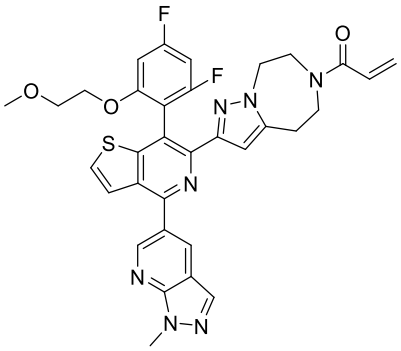
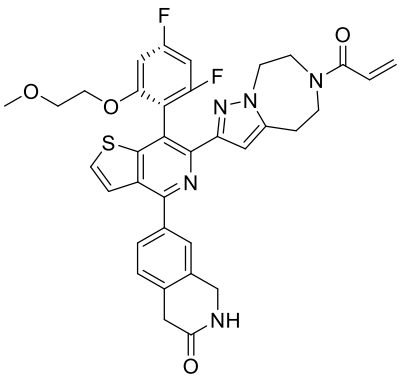
1014		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92-7,99 (m, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,73-6,81 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,38-4,45 (m, 2H), 4,07-4,14 (m, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 3,89-3,98 (m, 2H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,89-2,98 (m, 2H).
1015		LCMS m/z [M+1]: 649,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91-7,00 (m, 1H), 6,71-6,90 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,41-5,71 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 6H), 4,51 (s, 2H), 4,31-4,38 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,99-4,22 (m, 3H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,33-1,50 (m, 3H).
1015a		

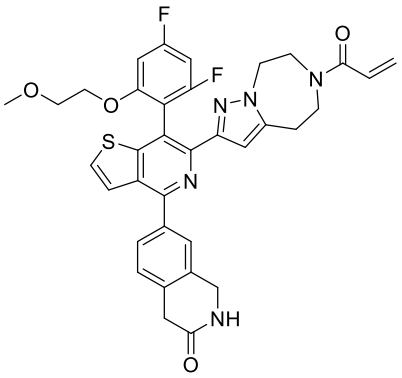
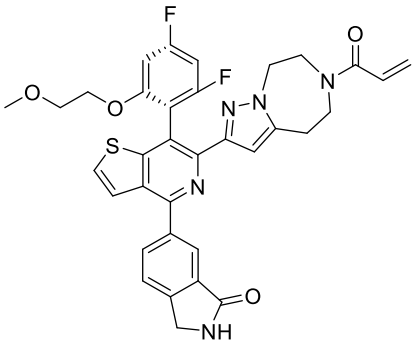
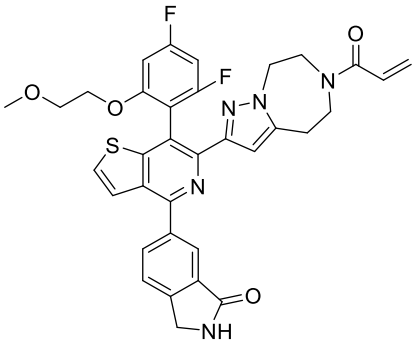
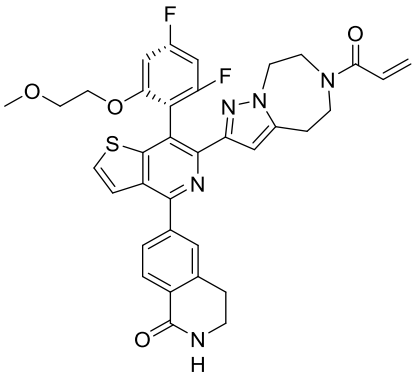
1016		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,02-8,15 (m, 3H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,76-6,90 (m, 2H), 6,26 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,89-4,00 (m, 2H), 3,72-3,86 (m, 2H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 2H).
1017		LCMS m/z [M+1]: 658,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,96-7,03 (m, 1H), 6,77-6,84 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,48-5,70 (m, 1H), 4,25-4,38 (m, 1H), 3,99-4,22 (m, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,31-3,32 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,32-1,51 (m, 3H).
1017a		

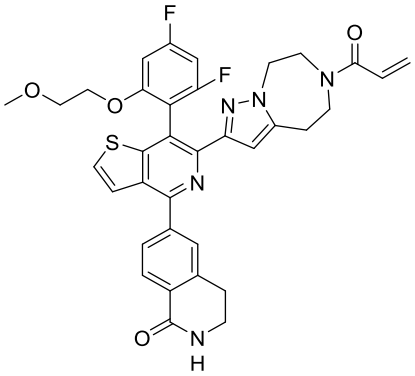
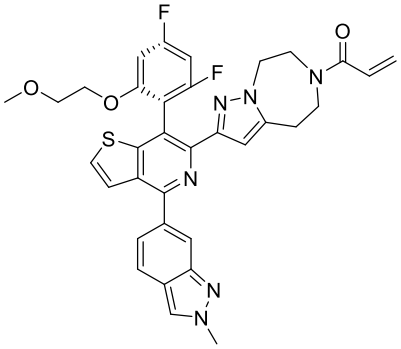
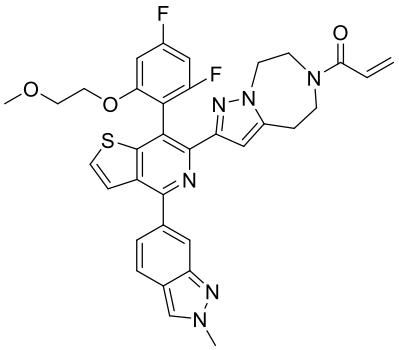
1018		LCMS m/z [M+1]: 660,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 2H), 6,75 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,85 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,21 – 3,71 (m, 6H), 3,48 (s, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,78 – 2,60 (m, 2H).
1018a		
1019		LCMS m/z [M+1]: 668,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,80 - 7,87 (m, 2H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 6,79 - 6,91 (m, 2H), 6,67 - 6,75 (m, 1H), 6,12 - 6,45 (m, 3H), 5,82 (dd, J = 10,7, 1,1 Hz, 1H), 5,40 - 5,77 (m, 1H), 4,32 - 4,58 (m, 3H), 4,13 - 4,22 (m, 1H), 3,94 - 4,12 (m, 3H), 3,59 - 3,88 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,37-1,55 (m, 3H).

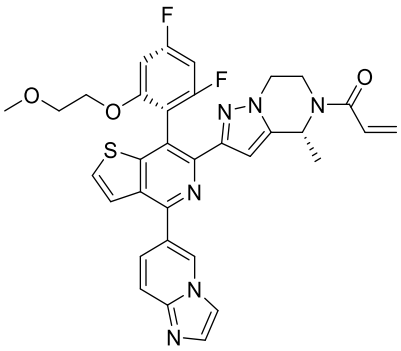
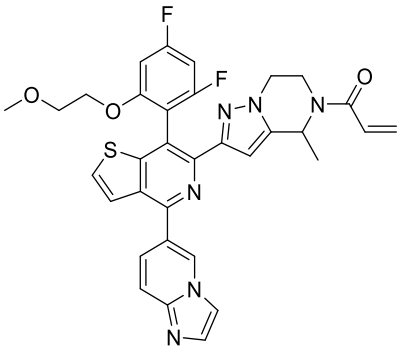
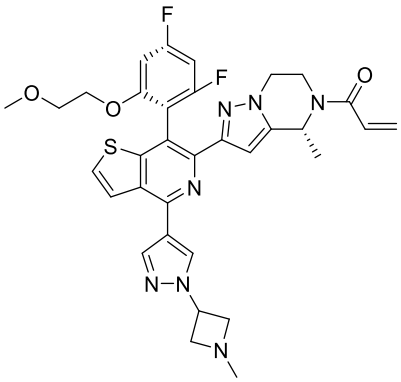
1019a		
1020		LCMS m/z [M+1]: 618,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,70 (m, 1H), 7,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,89 (m, 2H), 6,69 – 6,76 (m, 2H), 6,61 – 6,64 (m, 1H), 6,17 – 6,31 (m, 2H), 5,78 – 5,84 (m, 1H), 5,48 – 5,70 (m, 1H), 4,25 – 4,45 (m, 1H), 3,95 – 4,15 (m, 4H), 3,59 – 3,83 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,37 – 1,52 (m, 3H).
1020a		
1021		LCMS m/z [M+1]: 641,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 3H), 6,81 - 6,87 (m, 2H), 6,69 (td, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,78 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz 1H), 4,56 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,94 - 4,09 (m, 2H), 3,78 - 3,91 (m, 4H),

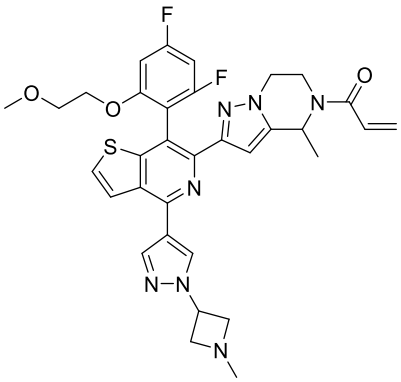
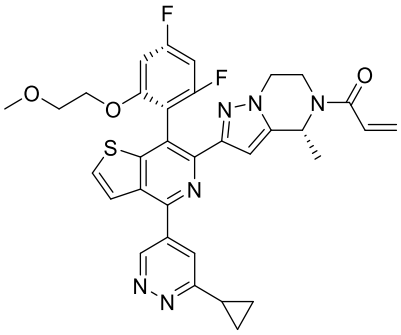
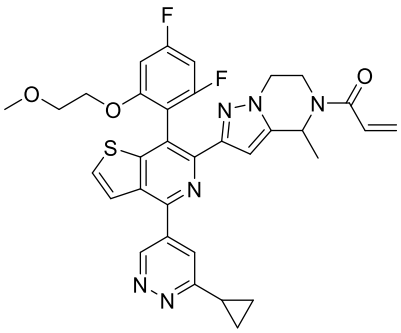
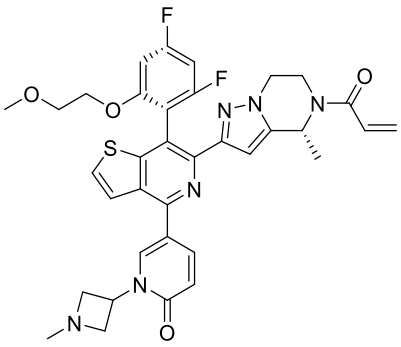
		3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,90 - 2,95 (m, 2H).
1021a		
1022		LCMS m/z [M+1]: 663,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16-8,19 (m, 2H), 8,04-8,09 (m, 2H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,73-6,87 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,48-5,70 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 3,98-4,18 (m, 4H), 3,65-3,85 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H).
1022a		

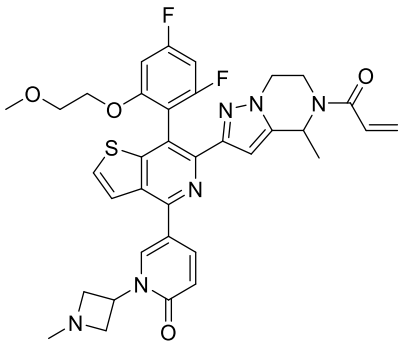
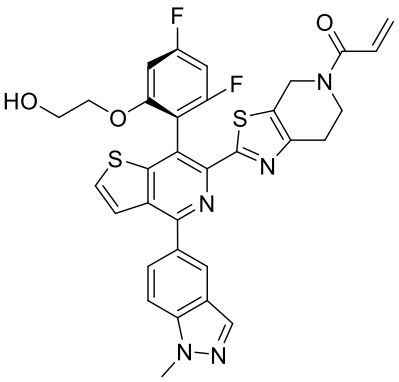
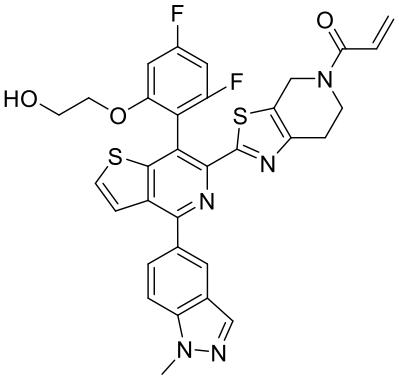
1023		LCMS m/z [M+1]: 642,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (d, J = 2,0 Hz 1H), 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,88 (m, 2H), 6,71 (td, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,17 - 6,27 (m, 2H), 5,79 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,35 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,78 - 4,01 (m, 6H), 3,42 (t, J =4,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,92 - 2,96 (m, 2H).
1023a		
1024		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,81 - 6,88 (m, 2H), 6,26 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,49 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,04 - 4,16 (m, 2H), 3,92 - 3,96 (m, 2H), 3,76 - 3,80 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,90 - 2,96 (m, 2H).

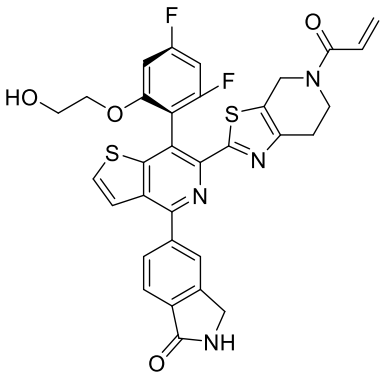
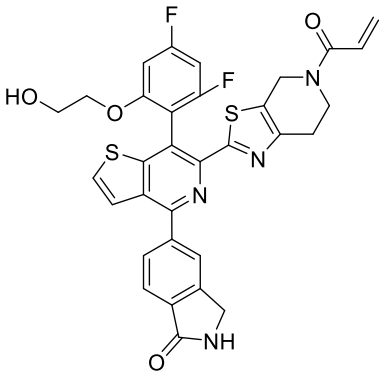
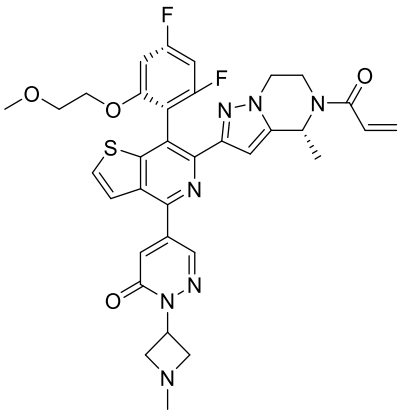
1024a		
1025		LCMS m/z [M+1]: 642,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,81 - 6,88 (m, 2H), 6,26 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,47 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,02 - 4,16 (m, 2H), 3,79 - 3,95 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,90 - 2,96 (m, 2H).
1025a		
1026		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89-8,05 (m, 3H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,70-6,89 (m, 2H), 6,26 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 1,8 , 10,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J =

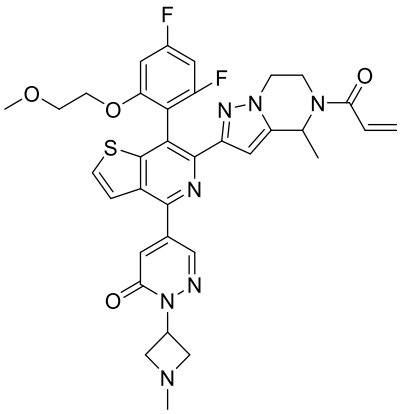
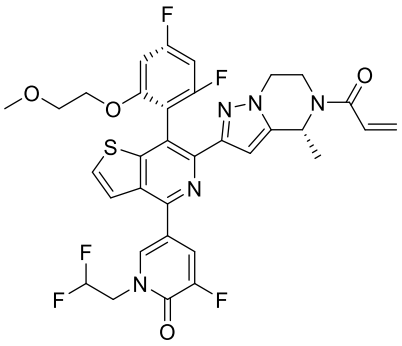
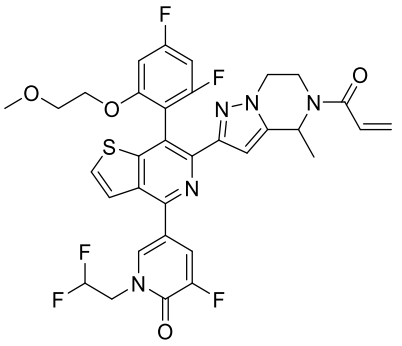
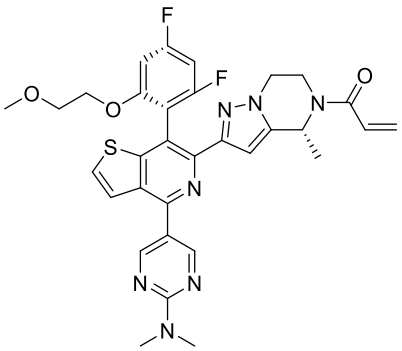
		4,6 Hz, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 1H), 3,88-3,98 (m, 2H), 3,72-3,83 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,90-2,99 (m, 2H).
1026a		
1027		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01-8,11 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz 1H), 6,99 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 6,26 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 2H), 3,73-3,83 (m, 2H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,88-3,00 (m, 2H).
1027a		

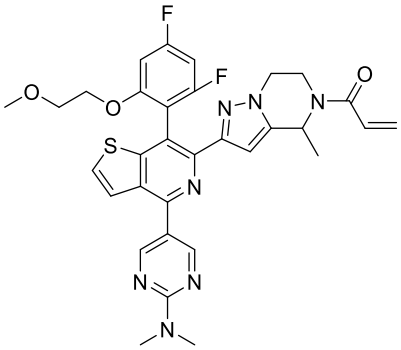
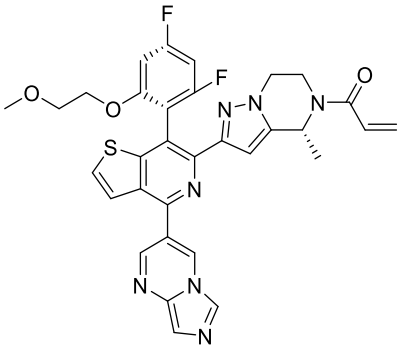
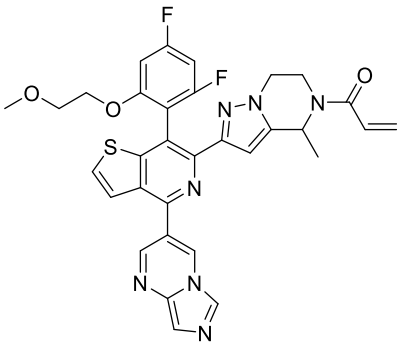
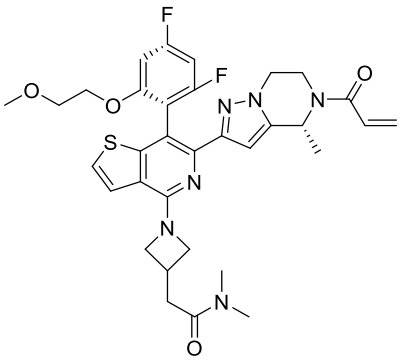
1028		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,51 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10-8,16 (m, 2H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68-7,95 (m, 3H), 6,21-6,35 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,41-5,75 (m, 1H), 3,95-4,28 (m, 4H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,35-1,57 (m, 3H)
1028a		
1029		LCMS m/z [M+1]: 646,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,67-6,92 (m, 3H), 6,21-6,36 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,44-5,75 (m, 2H), 4,32-4,70 (m, 3H), 3,96-4,30 (m, 4H), 3,41 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,05-3,29 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).

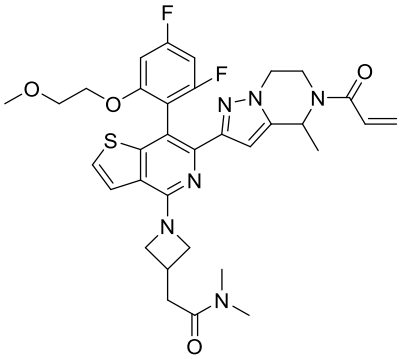
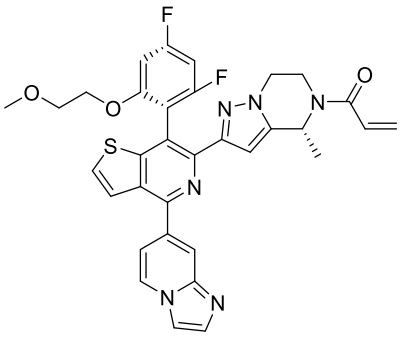
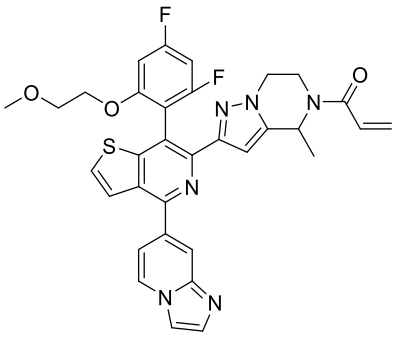
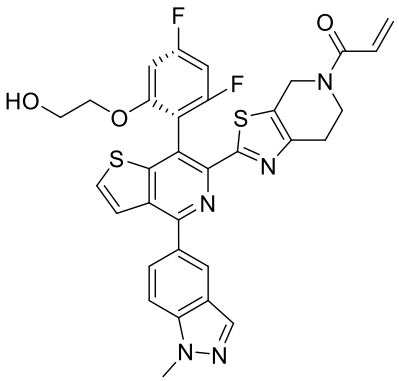
1029a		
1030		LCMS m/z [M+1]: 629,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 6,67-6,75 (m, 1H), 6,12-6,35 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 3,92-4,24 (m, 4H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,37-2,46 (m, 1H), 1,36-1,55 (m, 3H), 1,22 - 1,35(m, 4H).
1030a		
1031		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 2,4, 9,4 Hz, 1H), 7,76 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,78-6,91 (m, 2H), 6,65-6,76 (m, 2H), 6,22-6,35 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,76 (m, 1H), 5,08-5,2 (m, 1H), 4,33-4,49 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 3,0, 13,0 Hz, 1H),

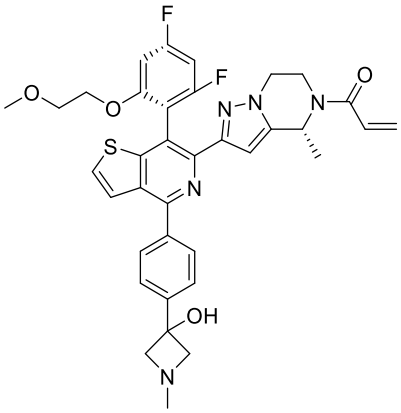
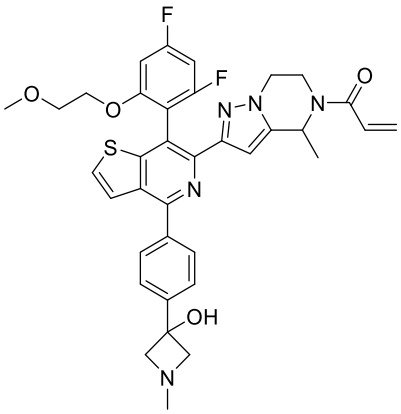
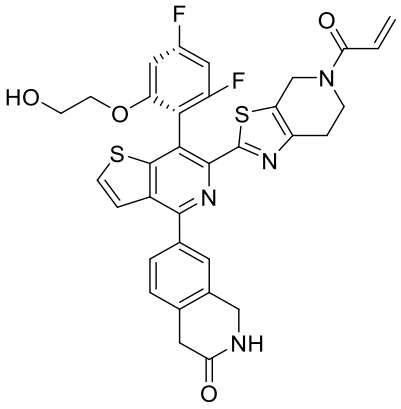
		3,93-4,17 (m, 6H), 3,63-3,78 (m, 2H), 3,41 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,34-1,54 (m, 3H).
1031a		
1032		LCMS m/z [M+1]: 630,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73-7,83 (m, 2H), 6,87-6,95 (m, 1H), 6,66-6,86 (m, 2H), 6,13-6,31 (m, 1H), 5,67-5,83 (m, 1H), 4,88-4,91 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,99-4,08 (m, 1H), 3,78-3,98 (m, 3H), 3,50 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,65-2,81 (m, 2H).
1032a		

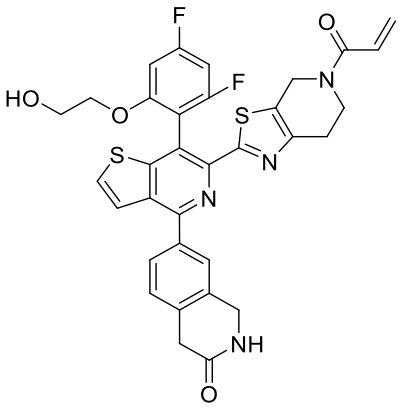
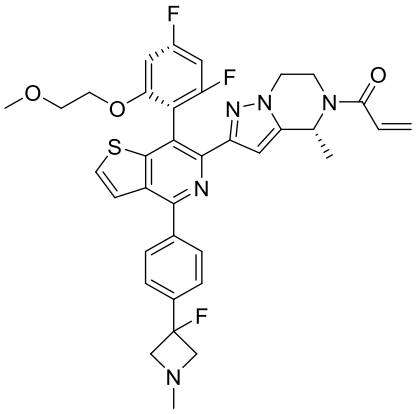
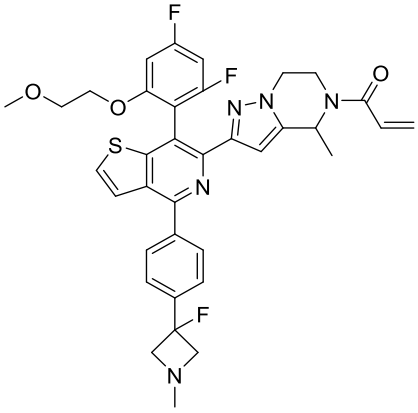
1033		LCMS m/z [M+1]: 631,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,65-6,96 (m, 3H), 6,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,81-3,97 (m, 3H), 3,44-3,54 (m, 2H), 2,61-2,78 (m, 2H).
1033a		
1035		LCMS m/z [M+1]: 674,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79-8,84 (m, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 6,78-6,95 (m, 2H), 6,67-6,76 (m, 1H), 6,13-6,37 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 5,40-5,77 (m, 1H), 4,76-4,83 (m, 3H), 4,49-4,62 (m, 2H), 4,14-4,25 (m, 1H), 3,96-4,12 (m, 3H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,09 (d, J = 17,6 Hz, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,36-1,54 (m, 3H).

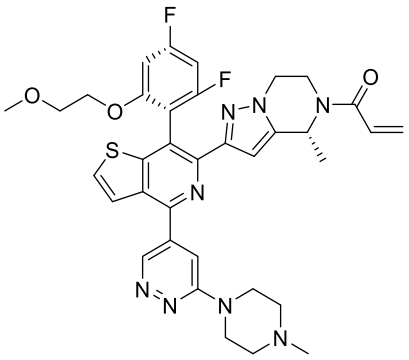
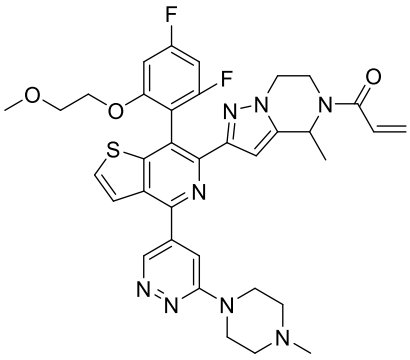
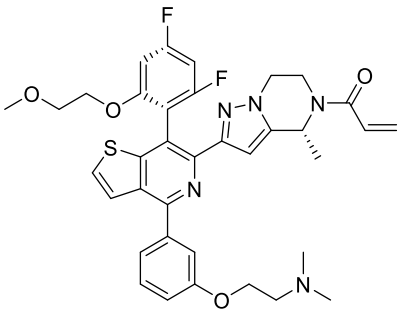
1035a		
1036		LCMS m/z [M+1]: 686,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 6,72-6,76 (m, 1H), 6,18-6,48 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,48-5,77 (m, 1H), 4,61-4,69 (m, 2H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 3H), 3,40 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H).
1036a		
1037		LCMS m/z [M+1]: 632,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 2H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,77-6,88 (m, 2H), 6,29 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,81-5,84 (m, 1H), 5,48-5,78 (m, 1H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,07-4,25 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,34 (s, 5H), 3,07 (s, 3H),

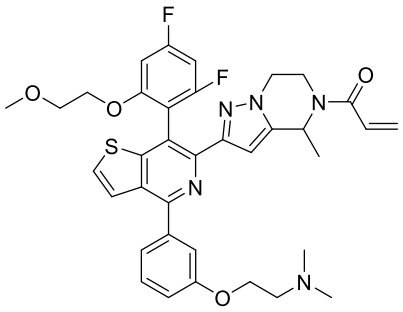
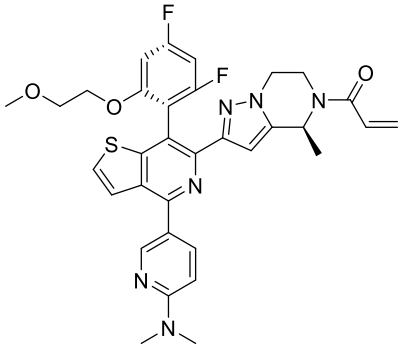
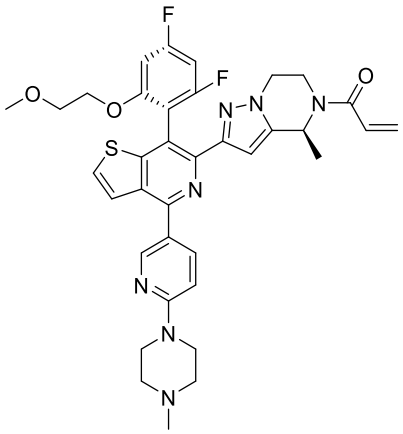
		1,35-1,55 (m, 3H).
1037a		
1038		LCMS m/z [M+1]: 628,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,79 – 7,92 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 6,79 – 6,95 (m, 2H), 6,72 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,12 – 6,38 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,43 – 5,78 (m, 1H), 3,96 – 4,25 (m, 4H), 3,41 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,38 – 1,54 (m, 3H).
1038a		
1039		LCMS m/z [M+1]: 651,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,72-6,89 (m, 2H), 6,22-6,34 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,61-5,74 (m, 1H), 4,32-4,56 (m, 2H), 3,99-4,19 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,2 Hz 1H), 3,34 (s, 5H), 3,18-3,24 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 4H), 2,97-3,01 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,30-

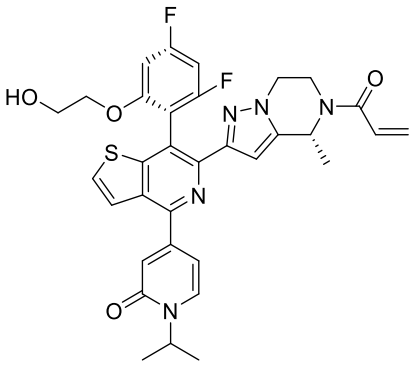
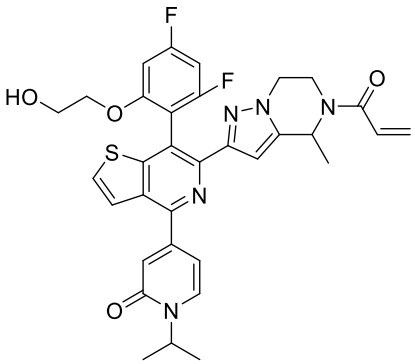
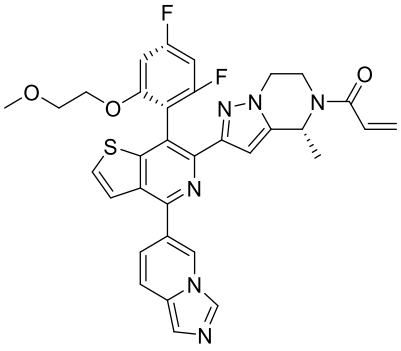
		1,49 (m, 3H).
1039a		
1040		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 6,71-6,76 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,48-5,75 (m, 1H), 4,19-4,22 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 3H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H).
1040a		
1041		LCMS m/z [M+1]: 630,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 – 8,05 (m, 1H), 7,76 - 7,88 (m, 3H), 6,71 – 6,95 (m, 3H), 6,24 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,72 – 5,82 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,01 - 4,06 (m, 1H), 3,87 – 4,00 (m, 3H), 3,51 (t, J = 4,9 Hz,

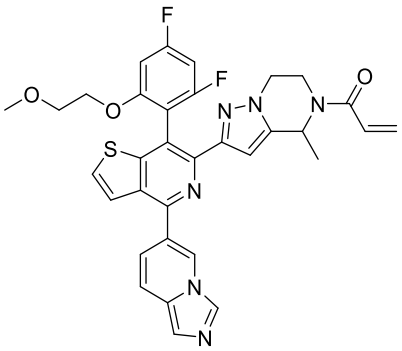
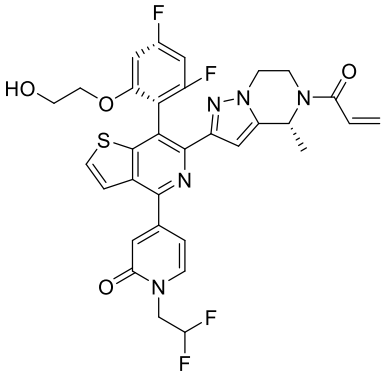
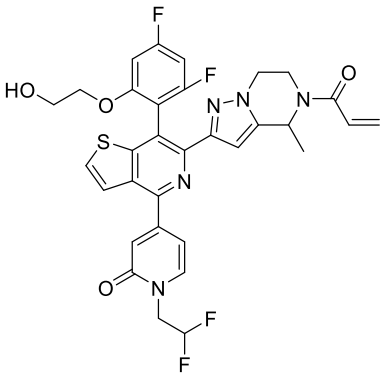
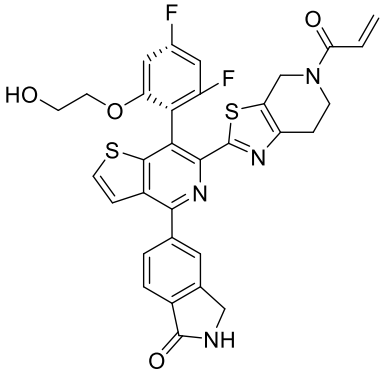
		2H), 2,73 - 2,77 (m, 2H).
1042		LCMS m/z [M+1]: 672,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,91 (m, 2H), 6,71 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,80-5,85 (m, 1H), 5,47-5,70 (m ,1H), 4,51-4,56 (m, 2H), 4,40-4,60 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,01-4,11 (m, 3H), 3,68-3,82 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,11-3,21 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 5H), 1,38-1,52 (m, 3H).
1042a		
1043		LCMS m/z [M+1]: 645,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88-7,95 (m, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,71 – 6,91 (m, 3H), 6,22 - 6,27 (m, 1H), 5,79 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,02 (dt, J = 5,0, 10,2 Hz, 1H), 3,86 – 3,98 (m, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,71 - 2,76 (m, 2H).

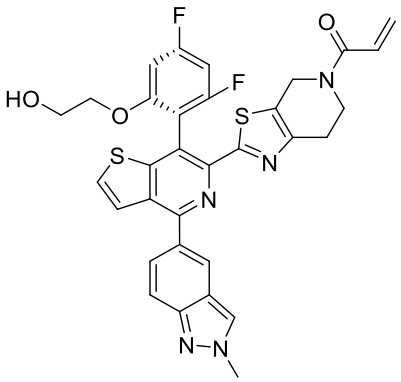
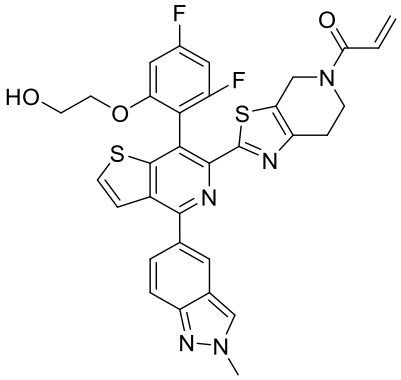
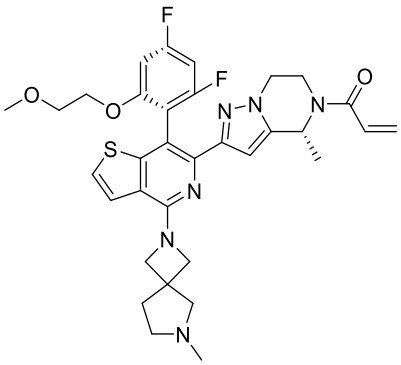
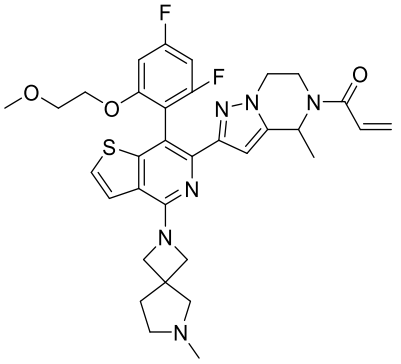
1043a		
1044		LCMS m/z [M+1]: 674,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,91 (m, 2H), 6,73 (td, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,80-5,85 (m, 1H), 5,48-5,70 (m, 1H), 4,91-5,00 (m, 2H), 4,68-4,82 (m, 2H), 4,30-4,50 (m, 1H), 4,19-4,25 (m, 1H), 4,00-4,13 (m, 3H), 3,68-3,83 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09-3,22 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,36-1,49 (m, 3H).
1044a		

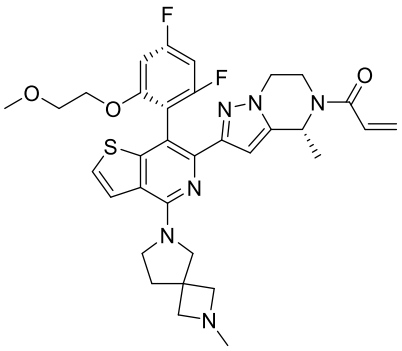
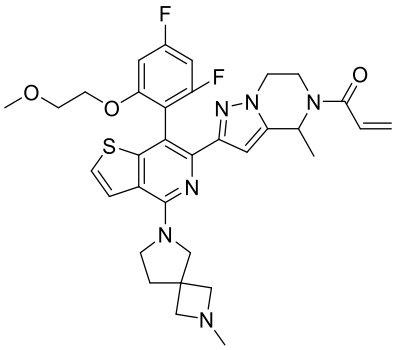
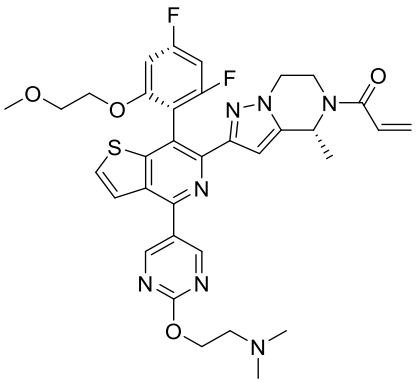
1045		LCMS m/z [M+1]: 687,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 6,73 (t, J =8,8 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,48-5,68 (m, 1H), 4,21-4,43 (m, 2H), 4,02-4,10 (m, 3H), 3,57-3,76 (m, 4H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,04 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,35-1,54 (m, 3H).
1045a		
1046		LCMS m/z [M+1]: 674,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72-6,94 (m, 3H), 6,25-6,35 (m,1H), 6,08 (s, 1H), 5,83-5,85 (m, 1H), 5,40-5,80 (m, 1H), 4,50 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,02-4,15 (m, 3H), 3,66 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,02 (s, 6H), 1,35-1,55 (m, 3H).

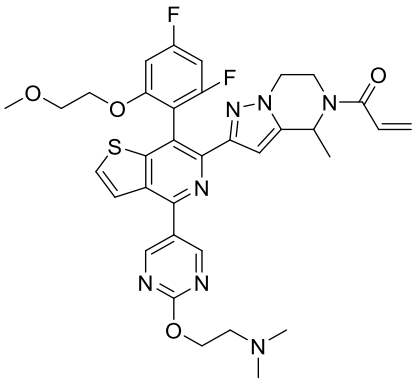
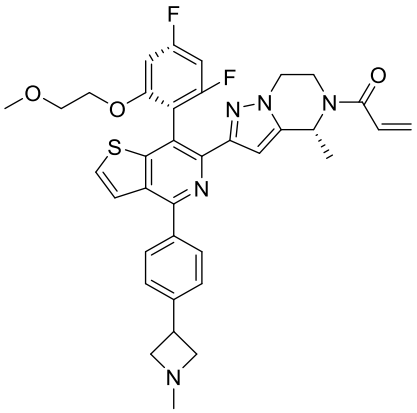
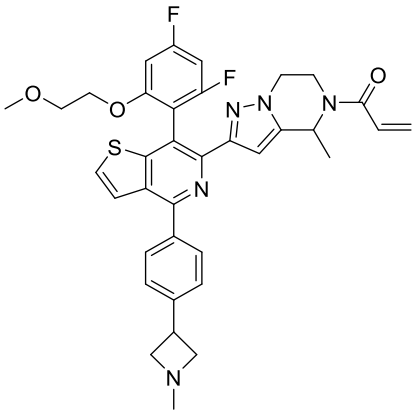
1046a		
1047		LCMS m/z [M+1]: 631,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (dd, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,79 - 6,92 (m, 2H), 6,70 - 6,78 (m, 1H), 6,22 - 6,34 (m, 1H), 6,08 - 6,18 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 5,40 - 5,76 (m, 1H), 4,32 - 4,52 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 3,94 - 4,14 (m, 3H), 3,62 - 3,86 (m, 1H), 3,34 - 3,44 (m, 8H), 3,03 - 3,06 (m, 3H), 1,38 - 1,52 (m, 3H).
1048		LCMS m/z [M+1]: 686,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,78 - 6,88 (m, 2H), 6,66 - 6,73 (m, 1H), 6,22 - 6,34 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,39 - 5,74 (m, 1H), 4,30 - 4,63 (m, 2H), 4,14 - 4,22 (m, 1H), 3,92 - 4,10 (m, 3H), 3,66 - 3,78 (m, 4H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,37 - 1,55 (m, 3H).

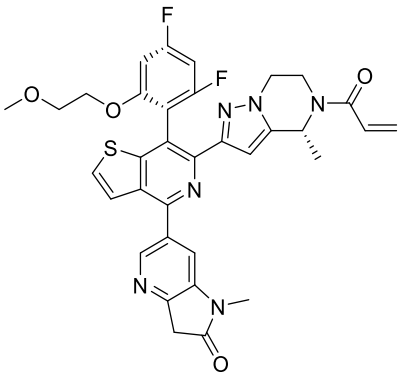
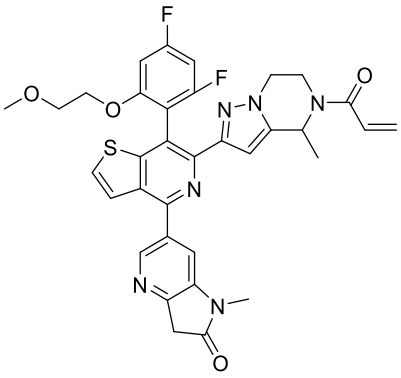
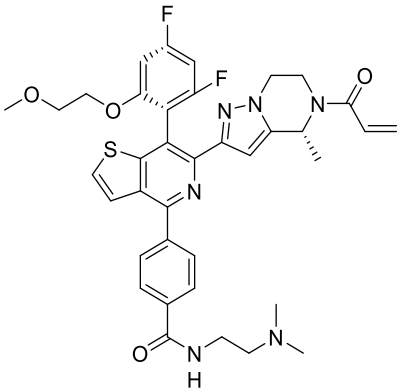
1049		LCMS m/z [M+1]: 632,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,1 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78-6,93 (m, 2H), 6,66-6,76 (m, 1H), 6,18-6,36 (m, 2H), 5,82 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,43-5,77 (m, 1H), 5,22-5,34 (m, 1H), 4,31-4,49 (m, 1H), 4,2 (dd, J = 3,0, 12,8 Hz, 1H), 3,91-4,13 (m, 3H), 3,64-3,87 (m, 1H), 3,49-3,62 (m, 2H), 1,38-1,55 (m, 9H).
1049a		
1050		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,50 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,83-7,89 (m, 2H), 6,80-6,94 (m, 2H), 6,69-6,76 (m, 1H), 6,23-6,36 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,42-5,76 (m, 1H), 4,30-4,54 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 3,98-4,14 (m, 3H), 3,66-3,86 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,36-1,54 (m, 3H).

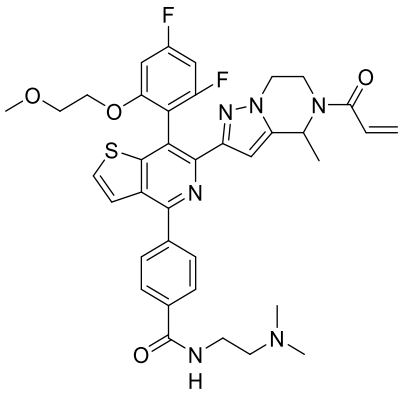
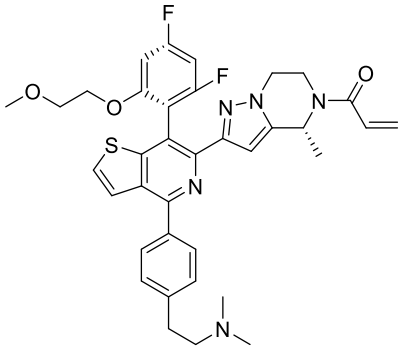
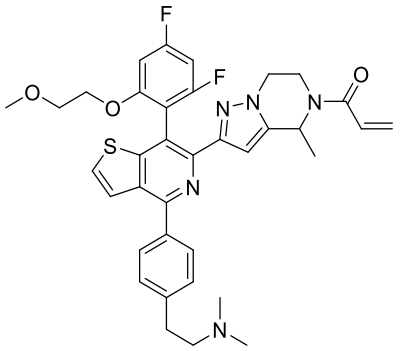
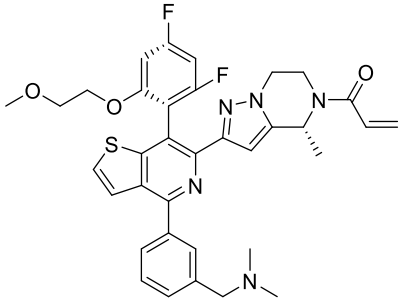
1050a		
1051		LCMS m/z [M+1]: 654,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82-7,92 (m, 2H), 7,73 - 7,78 (m, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 6,78 - 6,95 (m, 2H), 6,68 - 6,78 (m, 1H), 6,12 - 6,46 (m, 3H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,44 - 5,76 (m, 1H), 4,47 - 4,58 (m, 2H), 4,34 - 4,46 (m, 1H), 3,95 - 4,28 (m, 4H), 3,66 - 3,85 (m, 1H), 3,46 - 3,62 (m, 2H), 1,36 - 1,56 (m, 3H).
1051a		
1052		LCMS m/z [M+1]: 631,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,67 – 6,93 (m, 3H), 6,22 - 6,26 (m, 1H), 5,79 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,99 - 4,05 (m, 1H), 3,81 – 3,98 (m, 3H), 3,49 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,68 - 2,73 (m, 2H).

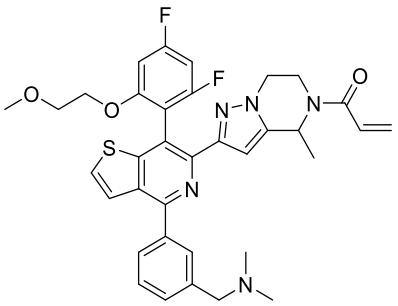
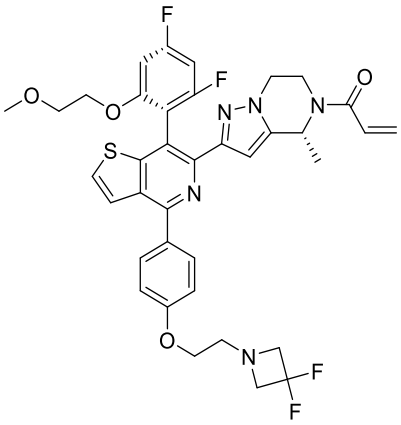
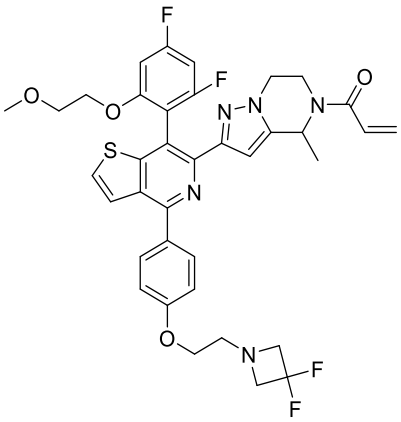
1053		LCMS m/z [M+1]: 630,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 7,84 – 7,91 (m, 1H), 7,71 – 7,83 (m, 2H), 6,71 – 6,96 (m, 3H), 6,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 4,03 (dt, J = 5,0, 10,2 Hz, 1H), 3,84 – 4,00 (m, 3H), 3,51 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,72 - 2,76 (m, 2H).
1053a		
1054		LCMS m/z [M+1]: 635,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,70-7,00 (m, 3H), 6,26-6,31 (m, 1H), 5,79-5,86 (m, 2H), 5,35-5,75 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 3H), 4,00-4,50 (m, 5H), 3,55-3,95 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,40-2,80 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 3H).
1054a		

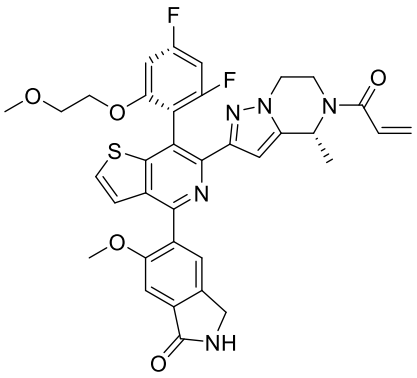
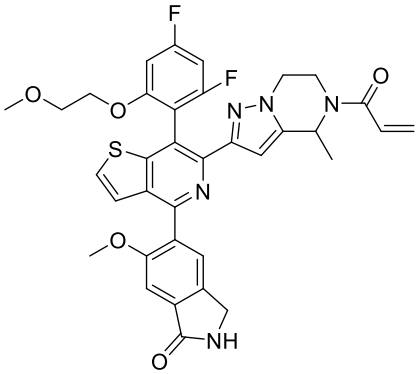
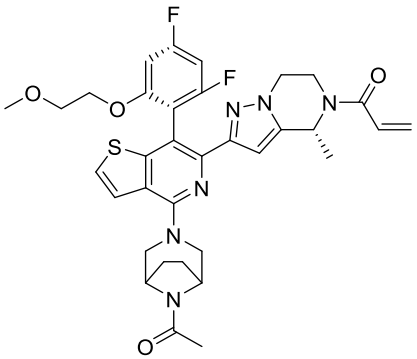
1055		LCMS m/z [M+1]: 635,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 6,27-6,32 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,40-5,80 (m, 2H), 4,05-4,60 (m, 13H), 3,40 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,57 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 1,30-1,52 (m, 3H).
1055a		
1056		LCMS m/z [M+1]: 676,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (s, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,93 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,73 (m, 1H), 4,88-4,92 (m, 2H), 4,16-4,25 (m, 1H), 3,98-4,13 (m, 3H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H), 3,04 (s, 3H), 1,36-1,53 (m, 3H).

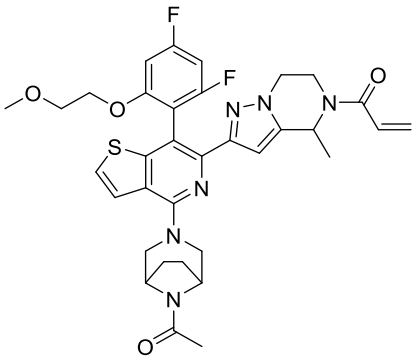
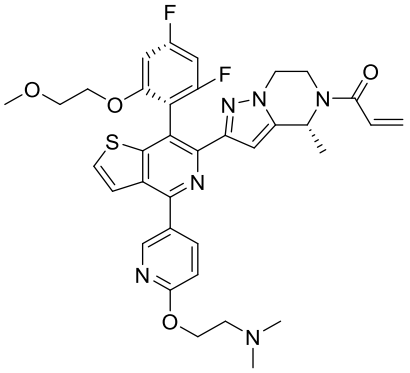
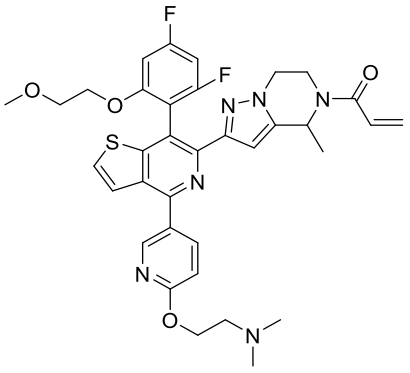
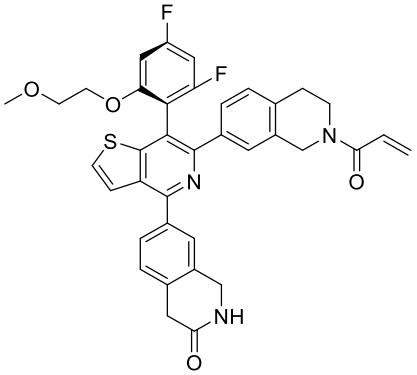
1056a		
1057		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,76 – 7,80 (m, 1H), 7,60 – 7,67 (m, 3H), 6,80 – 6,91 (m, 2H), 6,70 (td, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,79 – 5,85 (m, 1H), 5,47 – 5,70 (m, 1H), 4,65 – 4,69 (m, 1H), 4,55 – 4,62 (m, 1H), 4,35 – 4,47 (m, 2H), 4,27 – 4,34 (m, 2H), 4,17 – 4,23 (m, 1H), 4,01 – 4,11 (m, 3H), 3,66 – 3,84 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,10 – 3,13 (m, 1H), 3,00 – 3,06 (m, 5H), 1,38 – 1,52 (m, 3H).
1057a		

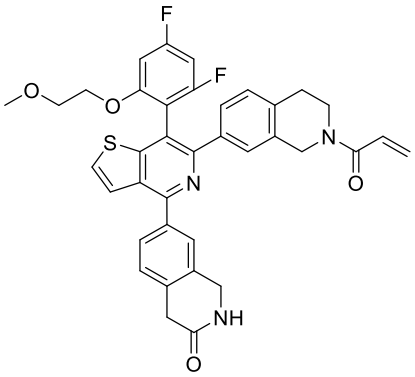
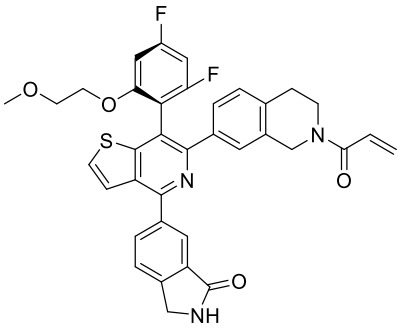
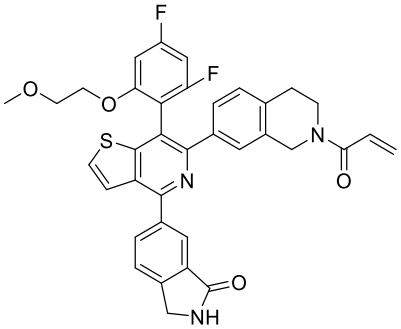
1058		LCMS m/z [M+1]: 657,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34-8,75 (m, 1H), 7,94-8,12 (m, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71-6,99 (m, 3H), 6,30 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,91-6,09 (m, 1H), 5,79-5,89 (m, 1H), 5,44-5,77 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 3,86-4,19 (m, 3H), 3,62-3,83 (m, 1H), 3,38-3,59 (m, 3H), 3,31-3,35 (m, 2H), 3,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,27-1,50 (m, 3H).
1058a		
1059		LCMS m/z [M+1]: 701,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 4H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,70-6,95 (m, 3H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,52-5,78 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,00-4,20 (m, 3H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,02 (s, 6H), 1,35-1,55 (m, 3H).

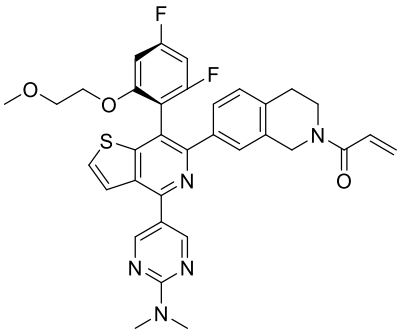
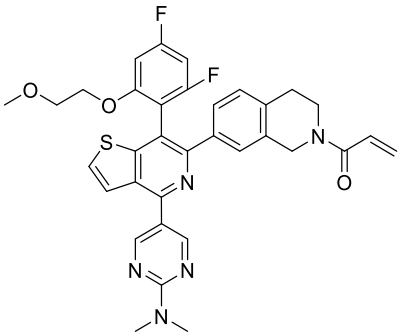
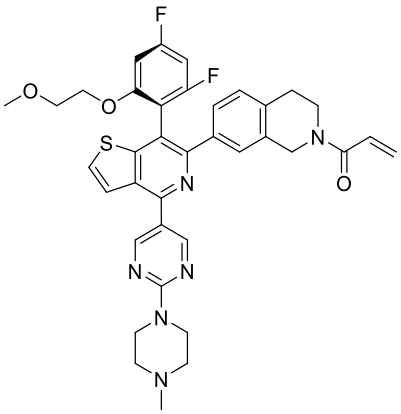
1059a		
1060		LCMS m/z [M+1]: 658,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (m, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,71-6,89 (m, 2H), 6,28 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,77 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 3,98-4,18 (m, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,18-3,25 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 1,35-1,51 (m, 3H).
1060a		
1061		LCMS m/z [M+1]: 644,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09-8,17 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68-7,79 (m, 3H), 6,89-6,95 (m, 1H), 6,78-6,88 (m, 1H), 6,69-6,77 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,39-5,76 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,19-4,27 (m,

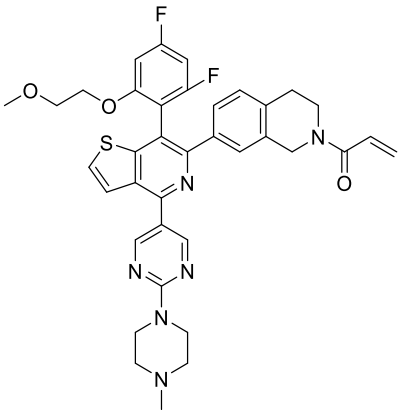
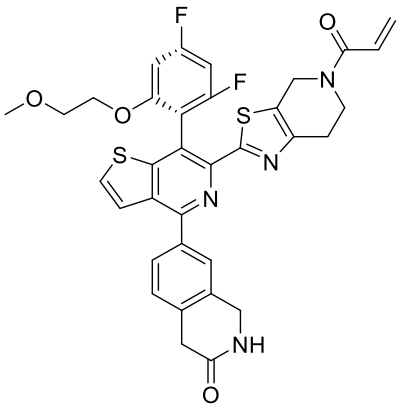
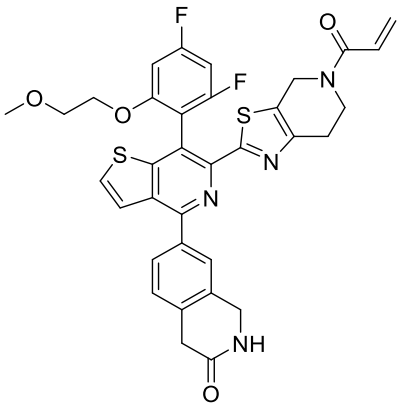
		1H), 4,01-4,16 (m, 3H), 3,55-3,90 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,94 (s, 6H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1061a		
1062		LCMS m/z [M+1]: 722,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96-7,02 (m, 1H), 6,76-6,88 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,77 (m, 1H), 4,89-4,95 (m, 2H), 4,80-4,84 (m, 2H), 4,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,03-4,21 (m, 3H), 3,87 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,35-1,51 (m, 3H).
1062a		

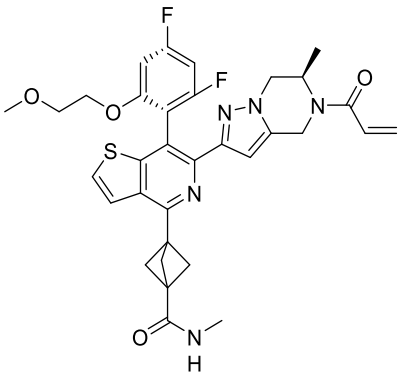
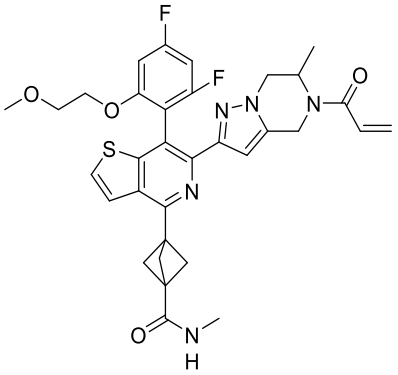
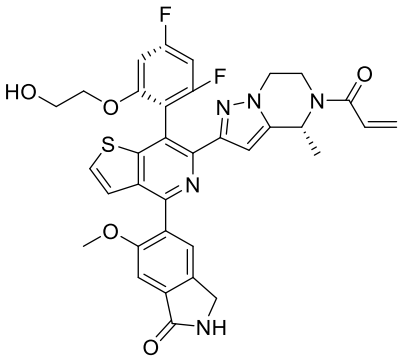
1063		LCMS m/z [M+1]: 672,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,71 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 2,9, 13,0 Hz, 1H), 4,05 – 4,23 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,35-1,54 (m, 3H).
1063a		
1064		LCMS m/z [M+1]: 663,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,74-6,90 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,81-5,85 (m, 2H), 5,39-5,70 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,06-4,42 (m, 7H), 3,59-3,76 (m, 3H), 3,40 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,00-2,20 (m, 7H), 1,35-1,55 (m, 3H).

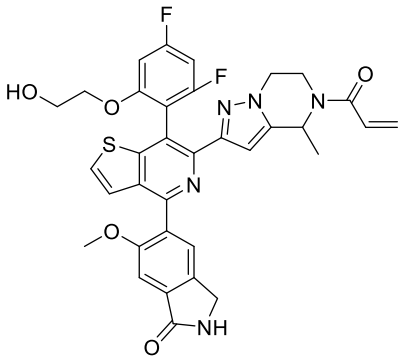
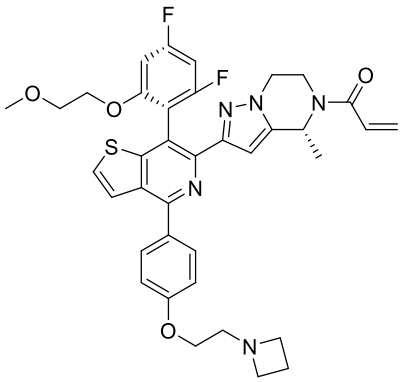
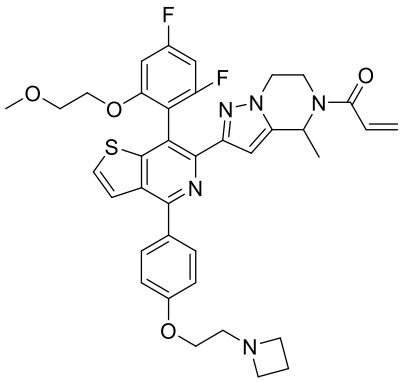
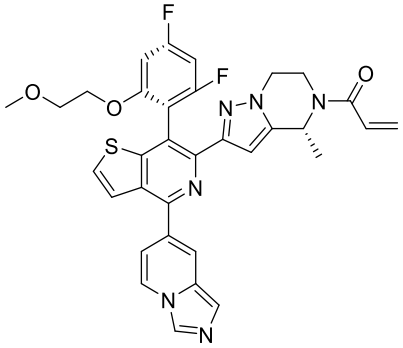
1064a		
1065		LCMS m/z [M+1]: 675,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39 (dd, J =2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,80 - 6,92 (m, 2H), 6,73 (td, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,49 - 5,69 (m, 1H), 4,80 - 4,82 (m, 4H), 4,21 - 4,25 (m, 1H), 4,05 - 4,11 (m, 3H), 3,66 - 3,68 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,03 (s, 6H), 1,35-1,55 (m, 3H).
1065a		
1066		LCMS m/z [M+1]: 652,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 6,68 – 6,61 (m, 1H), 6,30 –

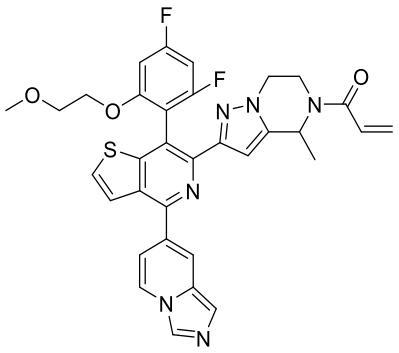
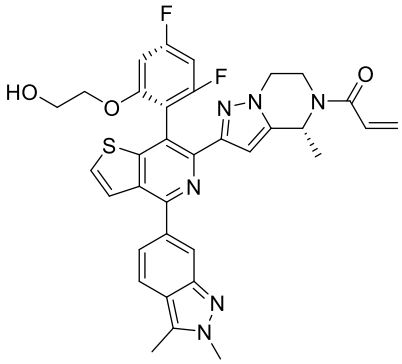
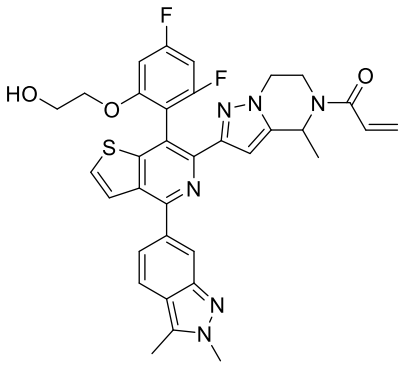
		6,21 (m, 1H), 5,84 – 5,76 (m, 1H), 4,75 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 1H), 3,86 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,56 – 3,44 (m, 2H), 3,14 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,98 – 2,86 (m, 2H).
1066a		
1067		LCMS m/z [M+1]: 638,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 13,8, 6,7 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 7,06 – 6,93 (m, 1H), 6,78 – 6,66 (m, 2H), 6,57 – 6,48 (m, 1H), 6,18 – 6,06 (m, 1H), 5,67 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 22,3 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,02 – 3,83 (m, 2H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,01 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,85 – 2,74 (m, 2H).
1067a		

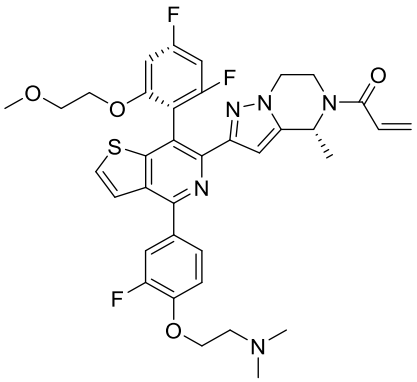
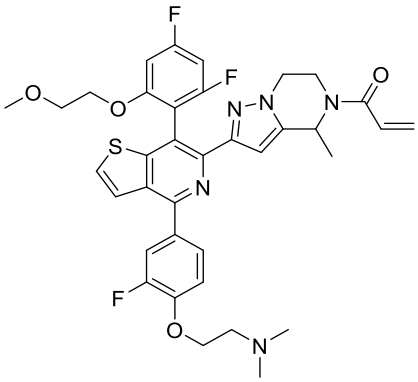
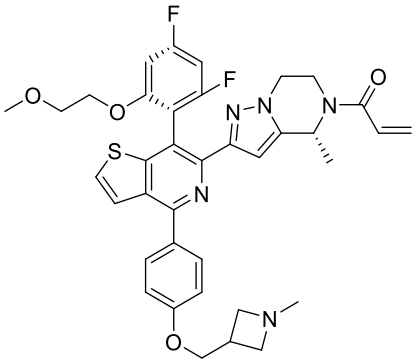
1068		LCMS m/z [M+1]: 628,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 2H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 6,64 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,30 – 6,20 (m, 1H), 5,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 22,9 Hz, 2H), 4,13 – 3,95 (m, 2H), 3,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,49 (s, J = 2,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 6H), 3,14 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,98 – 2,86 (m, J = 16,4, 5,7 Hz, 2H).
1068a		
1069		LCMS m/z [M+1]: 683,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,79 – 6,66 (m, 2H), 6,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,18 – 6,08 (m, 1H), 5,67 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 21,3 Hz, 2H), 4,03 – 3,80 (m, 6H), 3,73 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,79 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 2,54 – 2,42 (m, 4H), 2,28 (s, 3H).

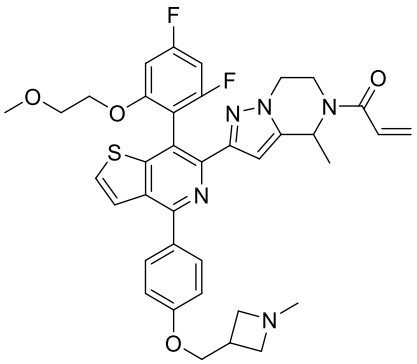
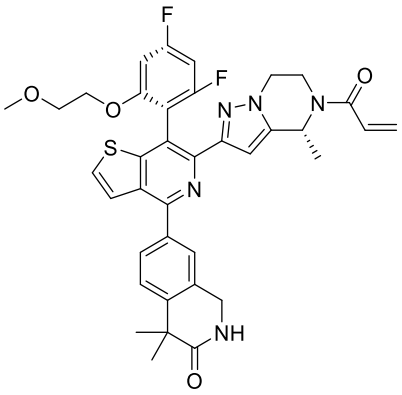
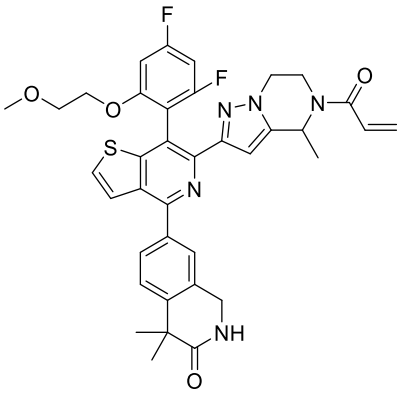
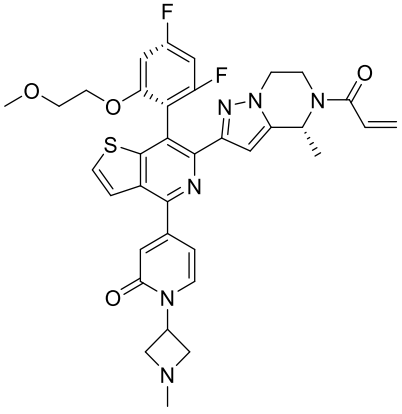
1069a		
1070		LCMS m/z [M+1]: 659,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,81 – 6,68 (m, 2H), 6,64 – 6,56 (m, 1H), 6,14 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,90 – 3,71 (m, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,58 (d, J = 19,2 Hz, 2H).
1070a		

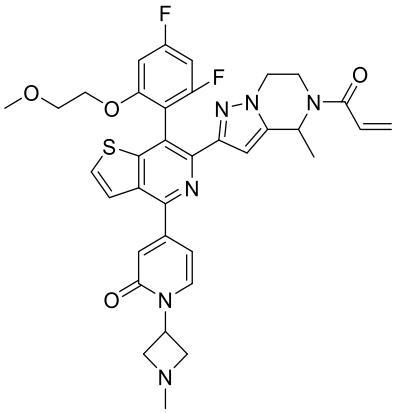
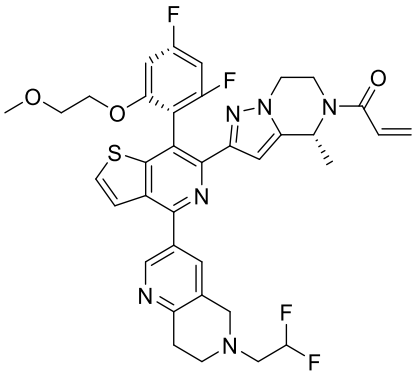
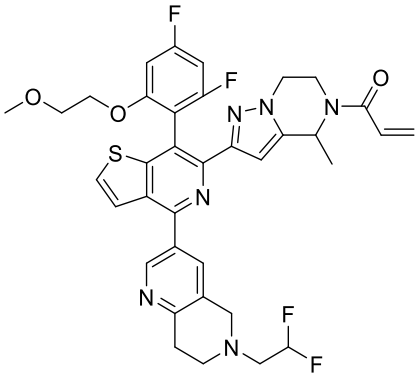
1071		LCMS m/z [M+1]: 634,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,60 – 6,52 (m, 1H), 6,23 – 6,11 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,35 – 4,03 (m, 2H), 4,01 – 3,82 (m, 3H), 3,29 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,53 (s, 6H), 1,08 (s, 3H).
1071a		
1072		LCMS m/z [M+1]: 658,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,78 – 6,87 (m, 2H), 6,29 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,71 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,31 (dd, J = 2,7, 12,9 Hz, 1H), 4,01 – 4,12 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,57 – 3,64 (m, 2H), 1,41-1,54 (m, 3H).

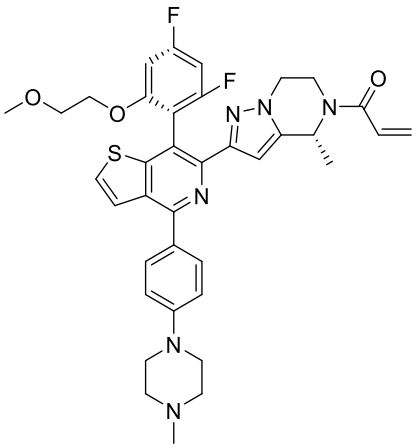
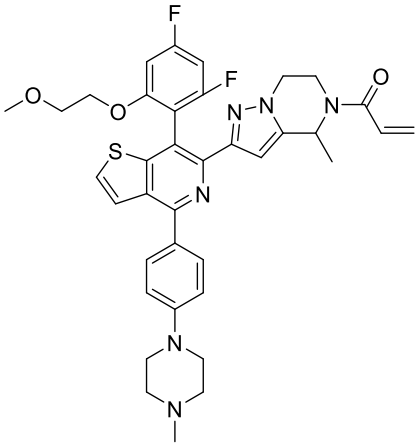
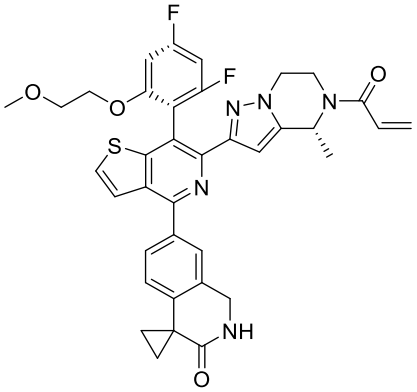
1072a		
1073		LCMS m/z [M+1]: 686,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77-6,89 (m, 2H), 6,63-6,72 (m, 1H), 6,2-6,36 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,74 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,13-4,22 (m, 3H), 3,97-4,11 (m, 3H), 3,59-3,71 (m, 4H), 3,42 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,08-3,16 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,22-2,32 (m, 2H), 1,35-1,53 (m, 3H).
1073a		
1074		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,8 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6, 7,4 Hz, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,22-6,36 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,38-5,76 (m, 1H), 4,3-4,5

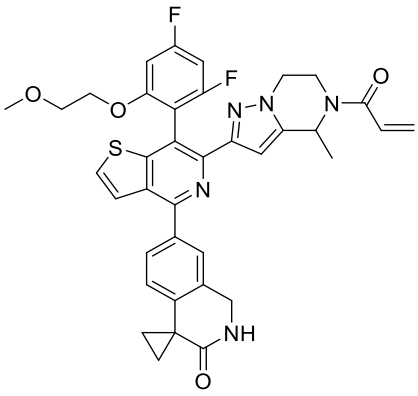
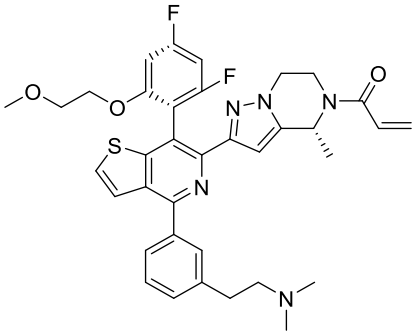
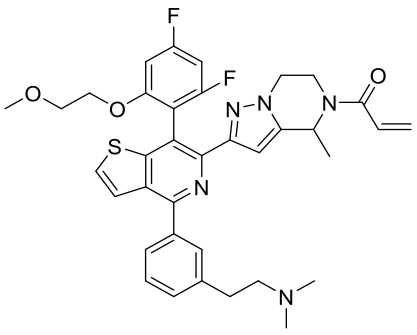
		(m, 1H), 4,19 (dd, J = 2,7, 12,6 Hz, 1H), 3,93-4,13 (m, 3H), 3,63-3,85 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,36-1,55 (m, 3H).
1074a		
1076		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19-8,24 (m, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01-8,04 (m, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,44-5,74 (m, 1H), 4,41-4,58 (m, 1H), 4,25-4,40 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,98-4,11 (m, 2H), 3,54-3,64 (m, 2H), 3,31-3,32 (m, 1H), 3,28-3,29 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,35-1,49 (m, 3H).
1076a		

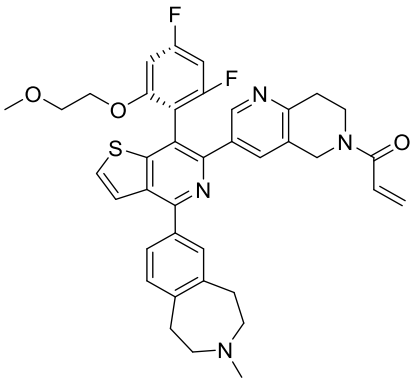
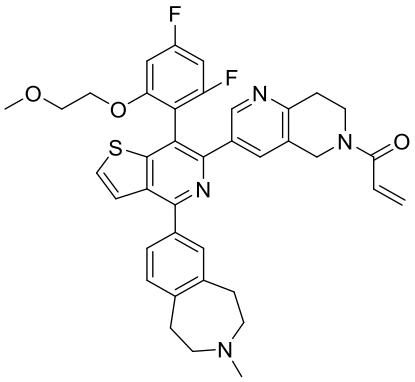
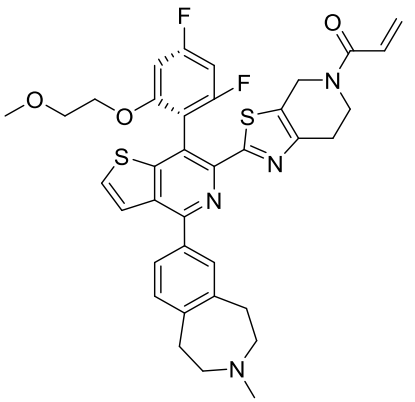
1077		LCMS m/z [M+1]: 692,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (dd, J = 2,0, 12,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 7,40 (t, J = 7,8 Hz,1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,6, 10,6, Hz 1H), 4,56 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,16-4,23 (m, 1H), 3,99-4,11 (m, 3H), 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 6H), 3,03 (s, 3H), 1,42-1,46 (m, 3H).
1077a		
1078		LCMS m/z [M+1]: 686,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,73 – 6,97 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,49-5,70 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 2H), 4,19 – 4,43 (m, 4H), 4,10 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 3H), 2,97 – 3,10 (m, 6H), 1,40 - 1,46 (m, 3H).

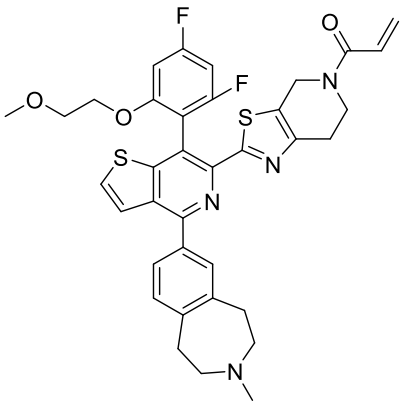
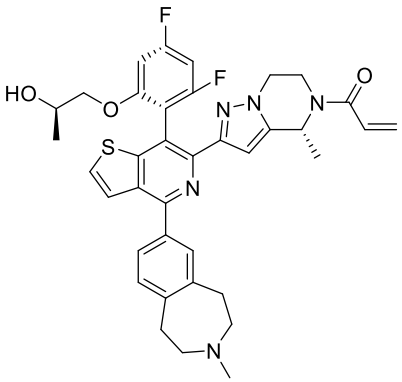
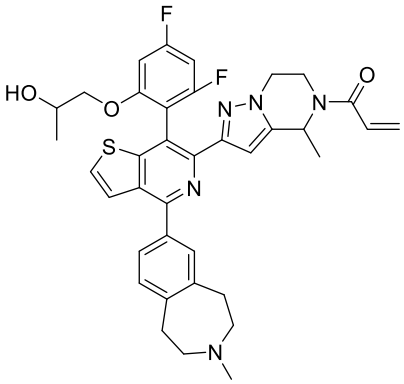
1078a		
1079		LCMS m/z [M+1]: 684,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 6,27-6,32 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,40-5,85 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,13 (t, J = 4,4 Hz, 3H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,30-1,50 (m, 3H).
1079a		
1080		LCMS m/z [M+1]: 673,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,00-7,12 (m, 2H), 6,81-6,88 (m, 2H), 6,69 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,15-6,35 (m, 2H), 5,40-5,85 (m, 2H), 5,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,85-4,20

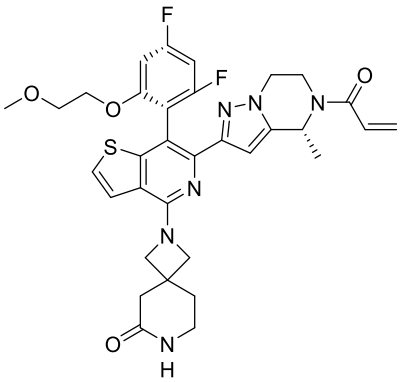
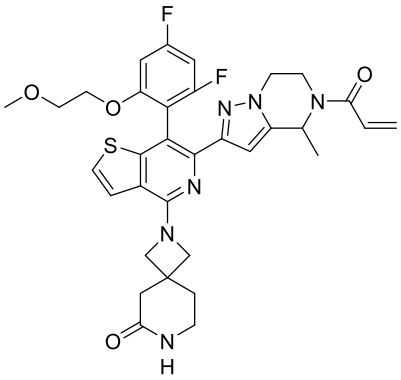
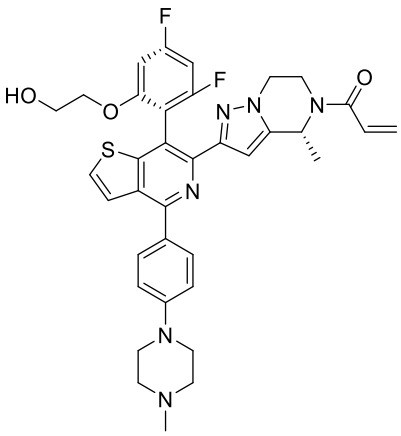
		(m, 6H), 3,35-3,80 (m, 5H), 2,90-3,02 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 4H), 1,20-1,50 (m, 4H).
1080a		
1081		LCMS m/z [M+1]: 707,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,69-6,95 (m, 3H), 6,17-6,39 (m, 2H), 6,06-6,14 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 4,37-4,5 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,23 (dd, J = 3,2, 13,0 Hz, 1H), 3,98-4,17 (m, 3H), 3,65-3,85 (m, 1H), 3,32-3,44 (m, 8H), 3,03 (s, 3H), 1,34-1,54 (m, 3H).
1081a		

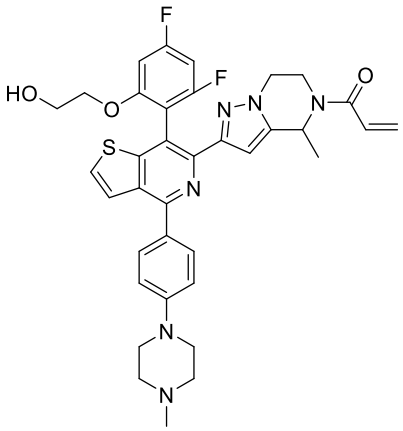
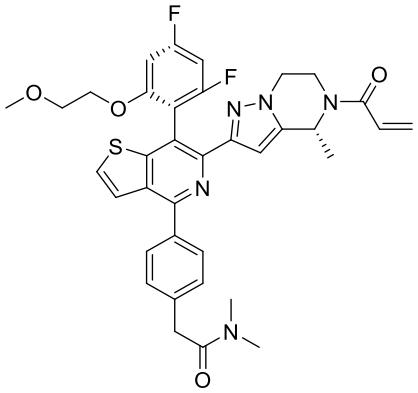
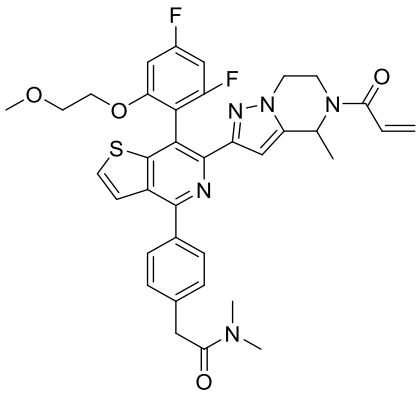
1082		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (dd, J = 11,3, 7,2 Hz, 3H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,77 – 6,86 (m, 2H), 6,29 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,51-5,71 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 2,9, 12,7 Hz, 1H), 4,06 – 4,20 (m, 5H), 3,65 – 3,81 (m, 3H), 3,34-3,45 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,41-1,44 (m, 3H).
1082a		
1083		LCMS m/z [M+1]: 682,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80-7,89 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,78 (m, 1H), 4,77-4,82 (m, 2H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,03-4,22 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,82-1,88 (m, 2H), 1,34-1,51 (m, 5H).

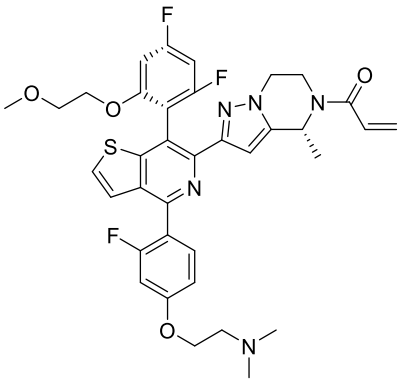
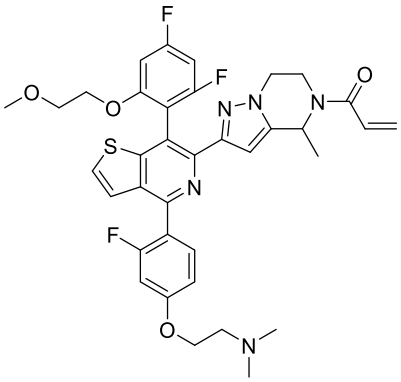
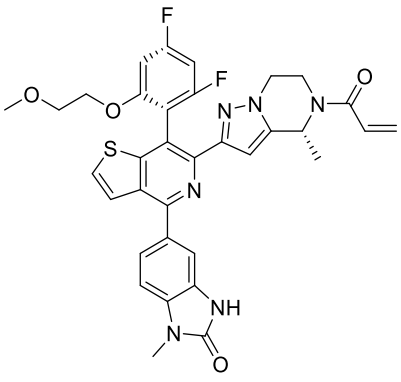
1083a		
1084		LCMS m/z [M+1]: 658,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 1H), 6,24-6,36 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,42-5,76 (m, 1H), 4,34-4,56 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,02-4,18 (m, 3H), 3,64-3,86 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,99 (s, 6H), 1,35-1,50 (m, 3H).
1084a		

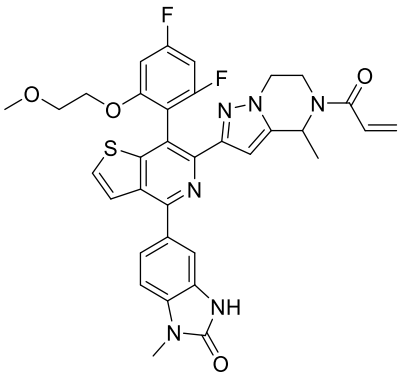
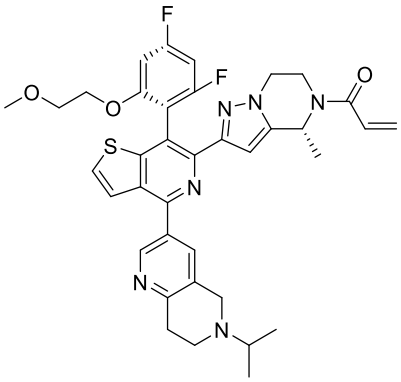
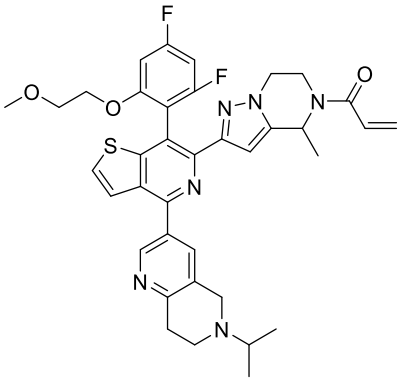
1085		LCMS m/z [M+1]: 667,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 3H), 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 – 6,68 (m, 2H), 6,63 – 6,53 (m, 1H), 6,21 – 6,09 (m, 1H), 5,71 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 18,7 Hz, 2H), 4,02 – 3,92 (m, 2H), 3,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 3,12 (s, 8H), 3,03 (s, 3H), 2,96 – 2,86 (m, 2H), 2,70 (s, 3H).
1085a		
1086		LCMS m/z [M+1]: 673,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 – 6,67 (m, 2H), 6,66 – 6,56 (m, 1H), 6,14 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 1H), 3,98 – 3,92 (m, 1H), 3,89 – 3,75 (m, 3H), 3,27 – 3,23 (m, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,77 (s, 4H), 2,58 (d, J = 18,4 Hz, 2H), 2,44 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

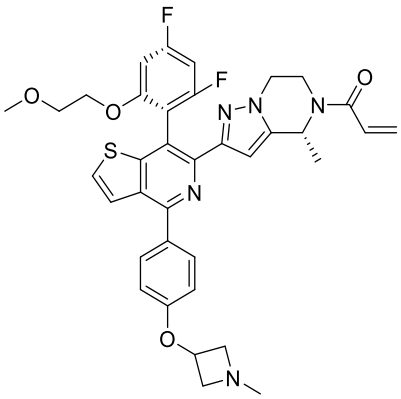
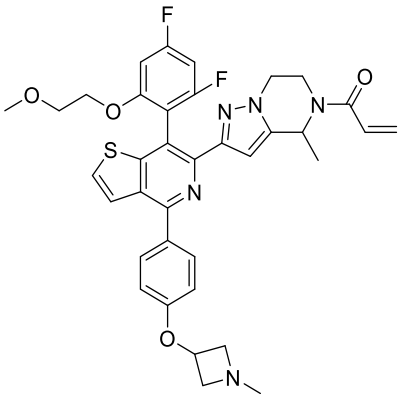
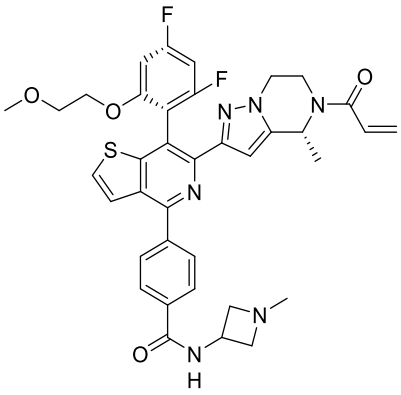
1086a		
1087		LCMS m/z [M+1]: 670,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 6,64-6,72 (m, 1H), 6,23-6,35 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,50-5,78 (m, 1H), 4,59 (s, 3H), 4,19 (dd, J = 2,6, 12,6 Hz, 1H), 3,97-4,12 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 6,0, 9,2 Hz, 1H), 3,71-3,79 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 7H), 2,82 (s, 3H), 1,39-1,52 (m, 3H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
1087a		

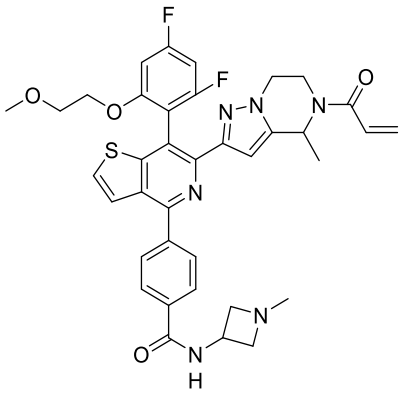
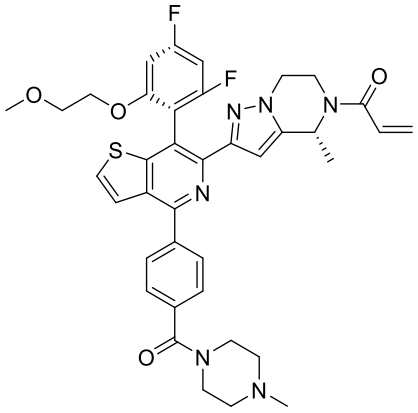
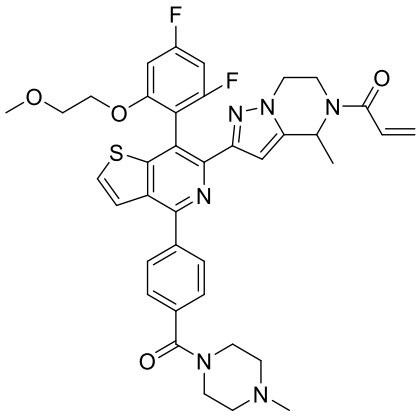
1088		LCMS m/z [M+1]: 649,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,74-6,90 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,50-5,69 (m, 1H), 4,43-4,74 (m, 4H), 4,37 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 4,03-4,27 (m, 3H), 3,35-3,50 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,32-1,49 (m, 3H).
1088a		
1089		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,76 – 6,89 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,49-5,71 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,32 (dd, J = 2,8, 13,0 Hz, 1H), 3,98 – 4,25 (m, 5H), 3,45 – 3,89 (m, 6H), 3,29-3,31 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,40 - 1,56 (m, 3H).

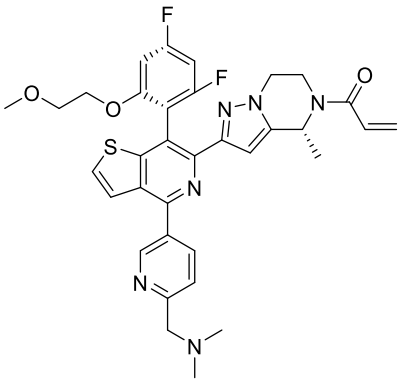
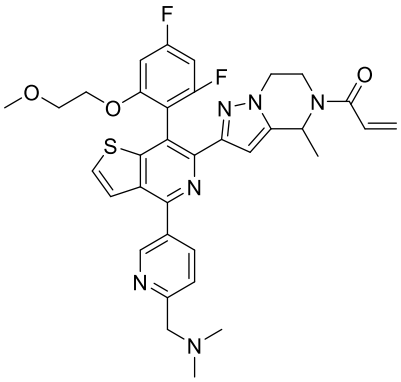
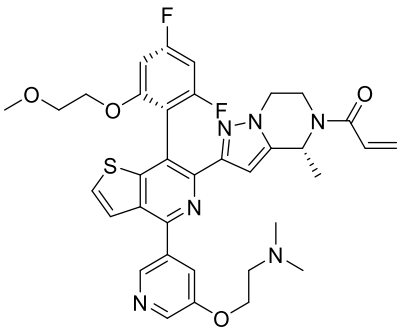
1089a		
1090		LCMS m/z [M+1]: 672,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,45-5,85 (m, 2H), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,02-4,28 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,44 (t, J=4,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H).
1090a		

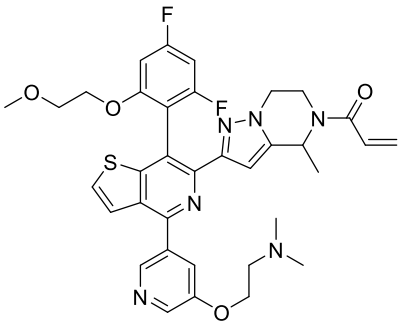
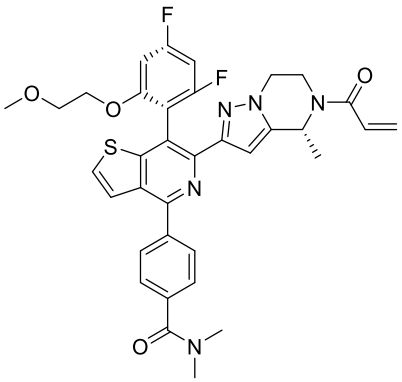
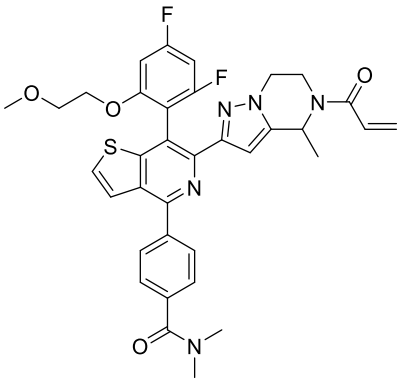
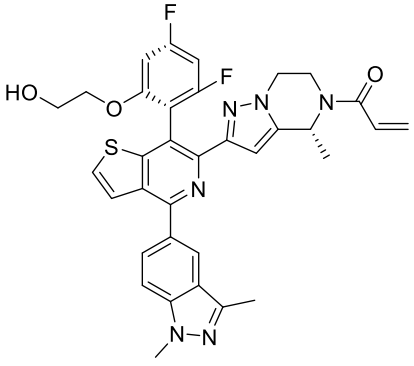
1091		LCMS m/z [M+1]: 692,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81-7,85 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 2,8, 5,6 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 6,74-6,93 (m, 3H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,82 (dd, J= 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,40-5,80 (m, 1H), 4,51 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,21-4,25 (m, 1H), 3,95-4,15 (m, 3H), 3,68 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 6H), 3,02 (s, 3H), 1,35-1,50 (m, 3H).
1091a		
1092		LCMS m/z [M+1]: 657,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75-6,83 (m, 2H), 6,20-6,35 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,40-5,86 (m, 2H), 4,30-4,37 (m, 1H), 4,02-4,28 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H).

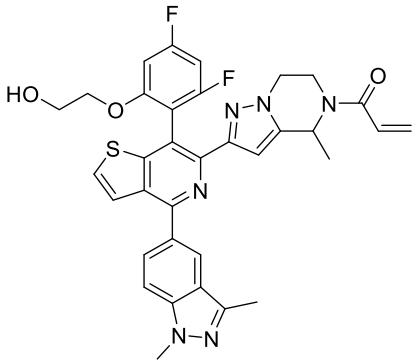
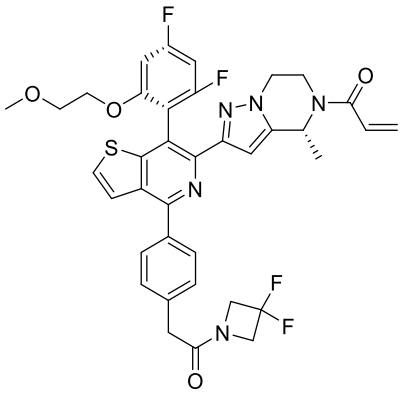
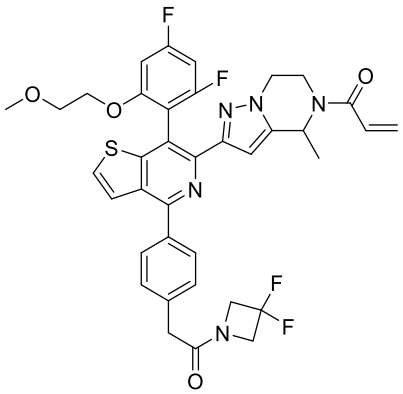
1092a		
1093		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,94 (m, 2H), 6,67-6,76 (m, 1H), 6,22-6,35 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,7, 10,7 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,31-4,49 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 3,98-4,14 (m, 3H), 3,55-3,97 (m, 4H), 3,38-3,49 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,37-1,49 (m, 3H).
1093a		

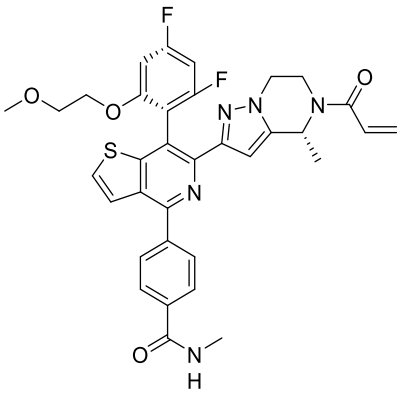
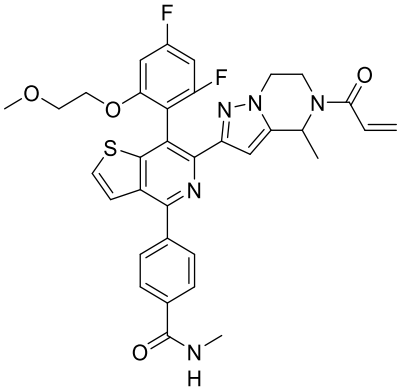
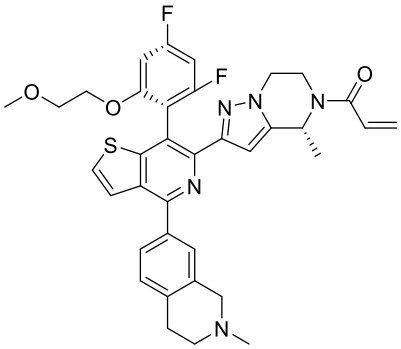
1094		LCMS m/z [M+1]: 672,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89-7,97 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,71-6,91 (m, 2H), 6,22-6,39 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 5,18-5,39 (m, 1H), 4,9-5,02 (m, 1H), 4,34-4,69 (m, 3H), 4,18-4,32 (m, 2H), 3,98-4,17 (m, 3H), 3,65-3,87 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,98-3,15 (m, 6H), 1,35-1,53 (m, 3H).
1094a		
1095		LCMS m/z [M+1]: 699,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08-8,18 (m, 4H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz 1H), 6,94 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,71-6,89 (m, 2H), 6,28 (d, J=16,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,50-5,70 (m, 1H), 4,64-4,68 (m, 2H), 4,24-4,33 (m, 3H), 4,07-4,16 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02-3,07 (m, 6H), 1,37-1,50 (m, 3H).

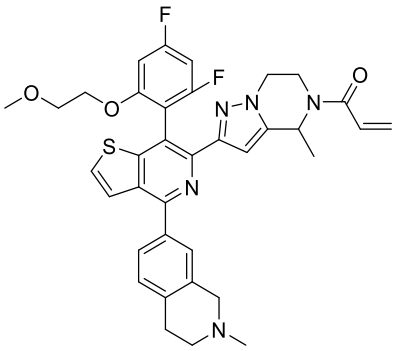
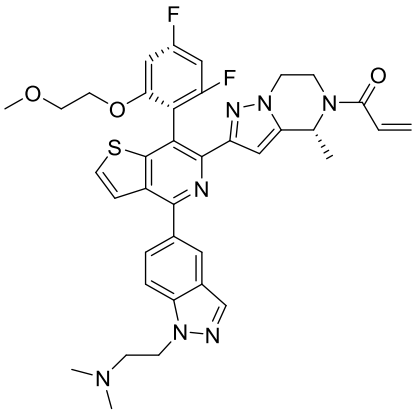
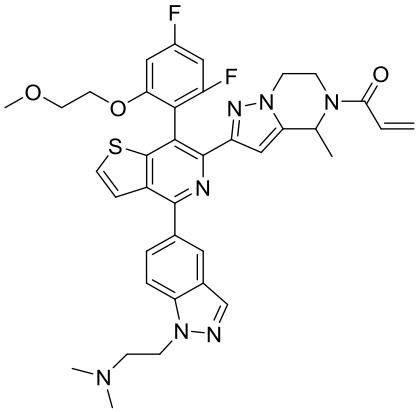
1095a		
1096		LCMS m/z [M+1]: 713,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,71 - 7,78 (m, 3H), 6,92 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 10,8, 16,6 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,76 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,20 - 4,27 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 3H), 3,30 - 3,33 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,32 - 1,56 (m, 3H).
1096a		

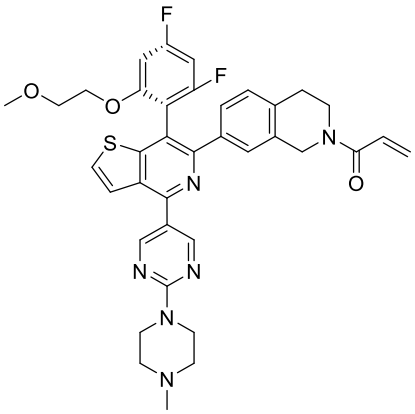
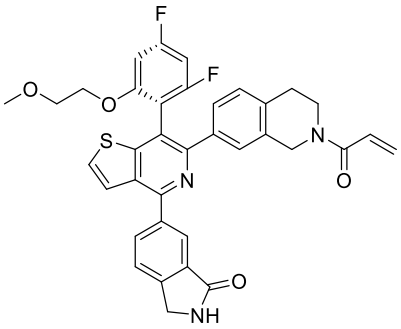
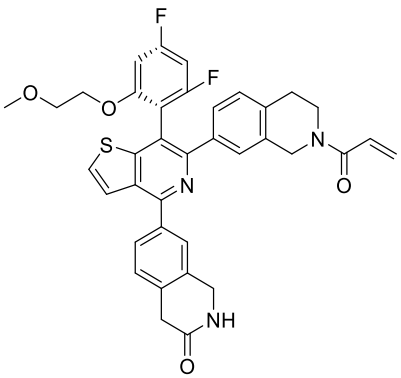
1097		LCMS m/z [M+1]: 645,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 6,78 – 6,95 (m, 2H), 6,71 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,23-6,35 (m, 1H), 6,11-6,22 (m, 1H), 5,77-5,88 (m, 1H), 5,41-5,75 (m, 1H), 3,97-4,34 (m, 7H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 1,36 – 1,52 (m, 3H).
1097a		
1099		LCMS m/z [M+1]: 675,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,79-6,96 (m, 2H), 6,69-6,78 (m, 1H), 6,22-6,38 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,40-5,76 (m, 1H), 4,60-4,72 (m, 2H), 4,34-4,54 (m, 1H), 4,18-4,29 (m, 1H), 3,98-4,17 (m, 3H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 9H), 1,34-1,53 (m, 3H).

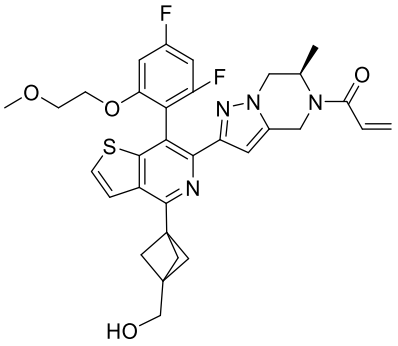
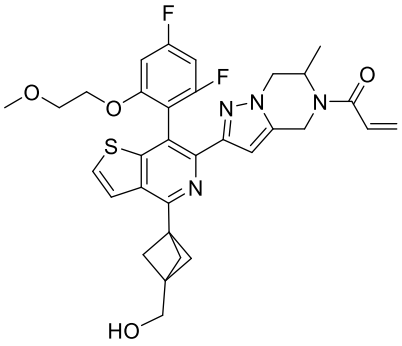
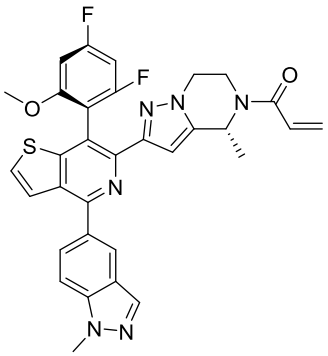
1099a		
1100		LCMS m/z [M+1]: 658,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,97-7,00 (m, 1H), 6,74-6,90 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (dd, J= 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,43-5,75 (m, 1H), 4,30 (dd, J= 2,8, 12,8 Hz, 1H), 3,93-4,20 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,34-1,52 (m, 3H).
1100a		
1101		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 - 8,34 (m, 1H), 8,01 - 8,08 (m, 1H), 7,65 - 7,78 (m, 3H), 6,79-6,91 (m, 2H), 6,66 - 6,73 (m, 1H), 6,23 - 6,36 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,43 - 5,76 (m, 1H), 4,32 - 4,52 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99 - 4,04

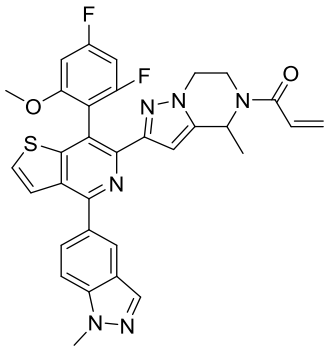
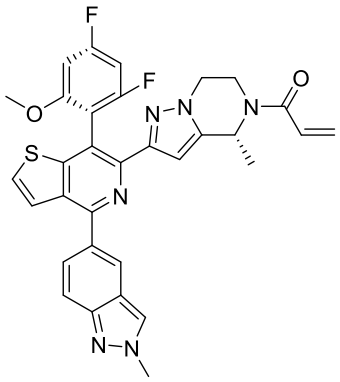
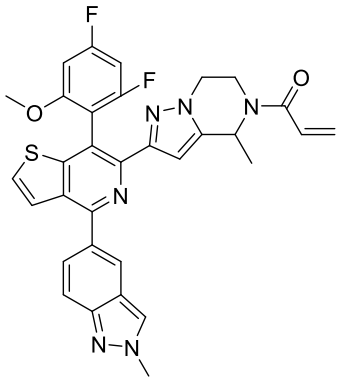
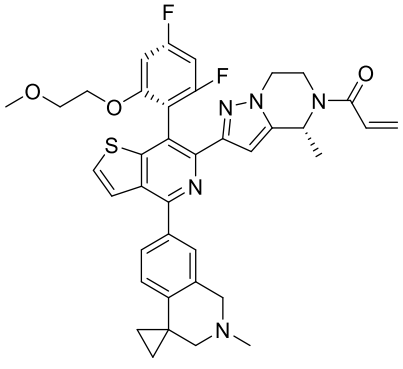
		(m, 2H), 3,67-3,85 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,37 - 1,54 (m, 3H).
1101a		
1102		LCMS m/z [M+1]: 720,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,29 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,49-5,70 (s, 1H), 4,70 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,30-4,41 (m, 3H), 4,10-4,13 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,41-1,53 (m, 3H).
1102a		

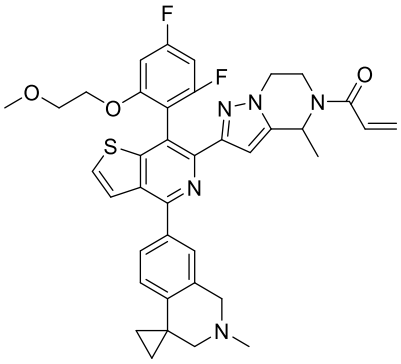
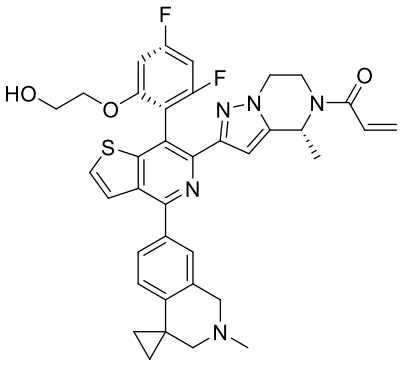
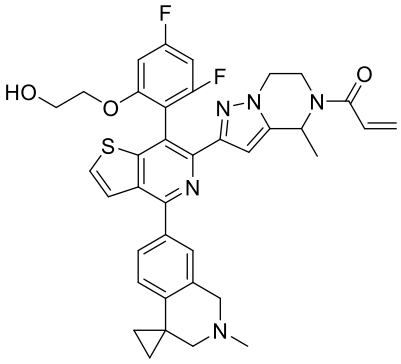
1103		LCMS m/z [M+1]: 644,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 4H), 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75-6,87 (m, 2H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,49-5,71 (m, 1H), 4,26-4,29 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,42-1,55 (m, 3H).
1103a		
1104		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89-7,99 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,71-6,88 (m, 2H), 6,22-6,36 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,53-5,71 (m, 1H), 4,38-4,58 (m, 3H), 4,22-4,29 (m, 1H), 4,03-4,15 (m, 3H), 3,72-3,89 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 3H), 3,33-3,40 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,36-1,50 (m, 3H).

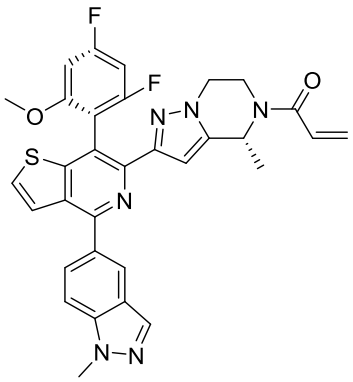
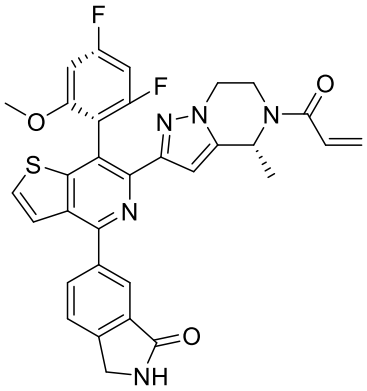
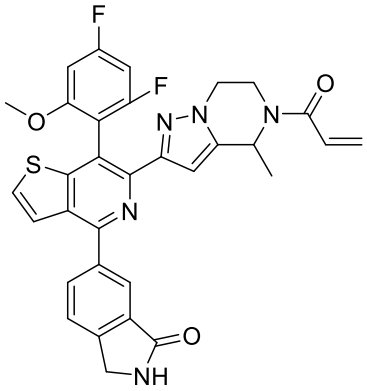
1104a		
1105		LCMS m/z [M+1]: 698,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,95-6,73 (m, 1H), 6,76-6,88 (m, 2H), 6,24-6,34 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 5,44-5,74 (m, 1H), 4,95-5,00 (m, 2H), 4,24-4,33 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 2H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,01-3,11 (m, 9H), 1,37-1,56 (m, 3H).
1105a		

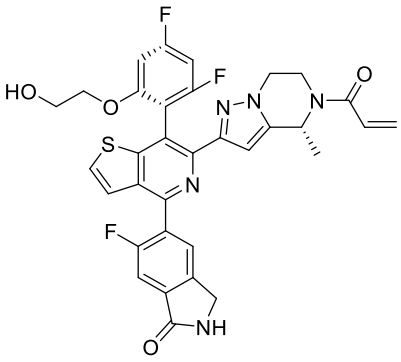
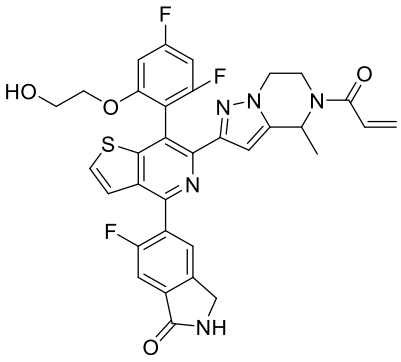
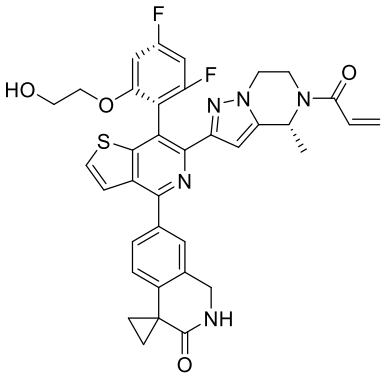
1106		LCMS m/z [M+1]: 683,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 13,3, 11,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 6,99 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 17,3, 7,4 Hz, 2H), 6,57 – 6,46 (m, 1H), 6,20 – 6,07 (m, 1H), 5,68 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 22,2 Hz, 2H), 4,08 – 3,79 (m, 6H), 3,74 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,01 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,85 – 2,72 (m, 2H), 2,53 – 2,37 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).
1107		LCMS m/z [M+1]: 638,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 14,9, 6,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 7,03 – 6,93 (m, 1H), 6,80 – 6,68 (m, 2H), 6,58 – 6,47 (m, 1H), 6,18 – 6,08 (m, 1H), 5,67 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 22,8 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,74 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,02 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 2,85 – 2,74 (m, 2H).
1108		LCMS m/z [M+1]: 652,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 – 6,66 (m, 2H), 6,58 – 6,47 (m, 1H), 6,19 –

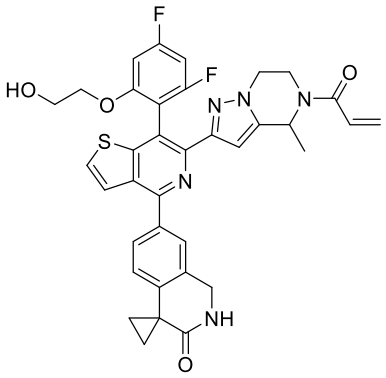
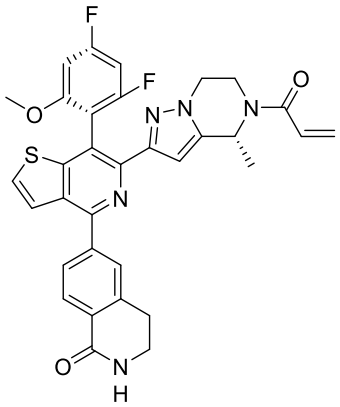
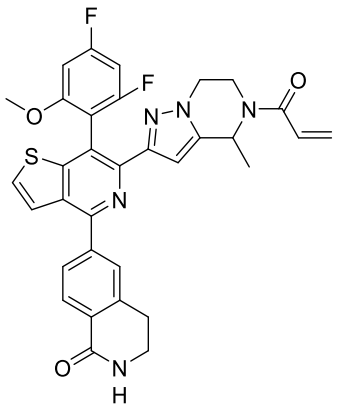
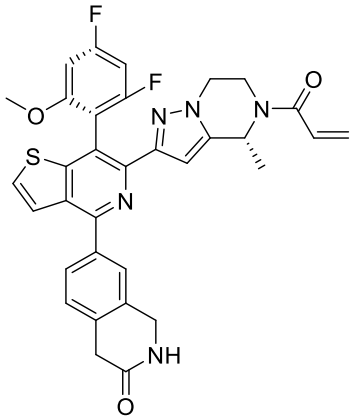
		6,07 (m, 1H), 5,72 – 5,63 (m, 1H), 4,61 (d, J = 17,7 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,01 – 3,81 (m, 2H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,37 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,87 – 2,70 (m, 2H).
1109		LCMS m/z [M+1]: 607,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,95 – 6,75 (m, 2H), 6,31 (dd, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,43 – 5,09 (m, 2H), 4,52 – 4,21 (m, 3H), 4,18 – 4,03 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,46 – 3,39 (m, 2H), 3,08 (d, J = 9,1 Hz, 3H), 2,57 (s, 6H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
1109a		
1111		LCMS m/z [M+1]: 597,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,56 (m, 3H), 6,81 – 6,67 (m, 2H), 6,67 – 6,56 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,71 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 83,5 Hz, 1H), 4,61 – 4,17 (m, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 4H), 4,00 – 3,62 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

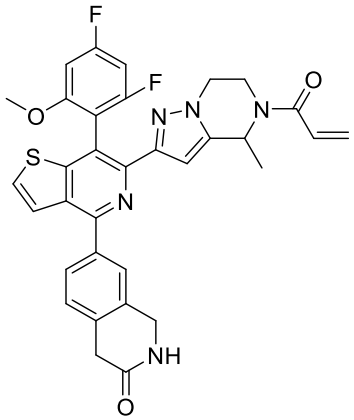
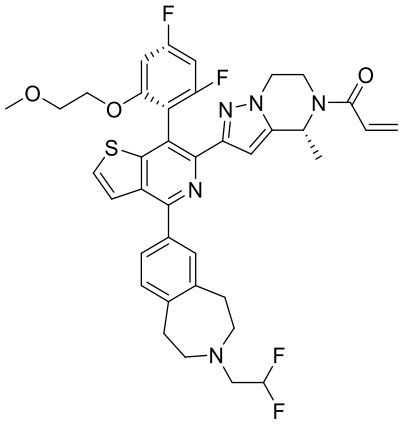
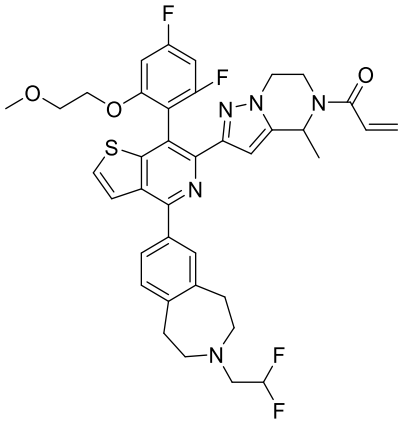
1111a		
1112		LCMS m/z [M+1]: 597,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 23,7 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 6,80 – 6,68 (m, 2H), 6,65 – 6,54 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,71 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 80,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,08 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,03 – 3,63 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
1112a		
1113		LCMS m/z [M+1]: 682,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76-7,81 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78-6,89 (m, 2H), 6,64-6,72 (m, 1H), 6,27 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,38-5,74 (m, 1H), 4,34-4,63 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 1H), 3,92-4,13 (m, 5H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,86

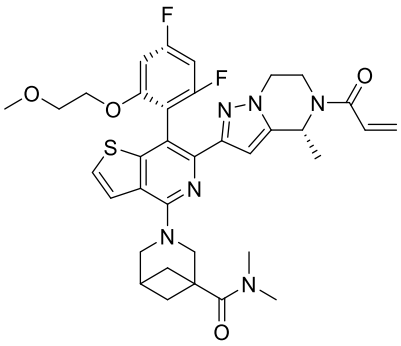
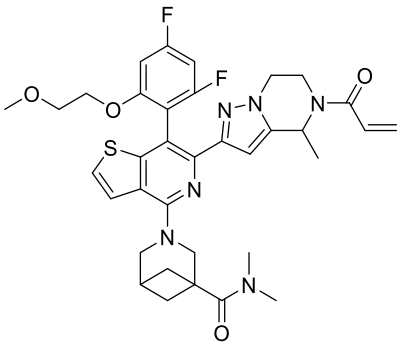
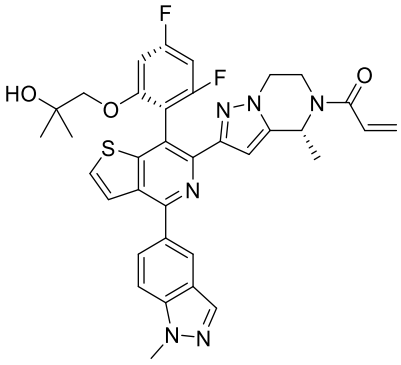
		(s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,33-1,52 (m, 3H), 1,17-1,25 (m, 2H), 1,05-1,13 (m, 2H).
1113a		
1114		LCMS m/z [M+1]: 668,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,96 (m, 1H), 7,78-7,86 (m, 2H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75-6,93 (m, 2H), 6,65-6,74 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,14-6,17 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,39-5,76 (m, 1H), 4,33-4,70 (m, 2H), 4,19-4,29 (m, 1H), 3,96-4,16 (m, 3H), 3,47-3,86 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 1,15-1,55 (m, 7H).
1114a		

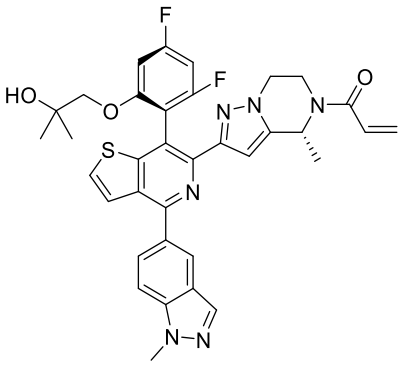
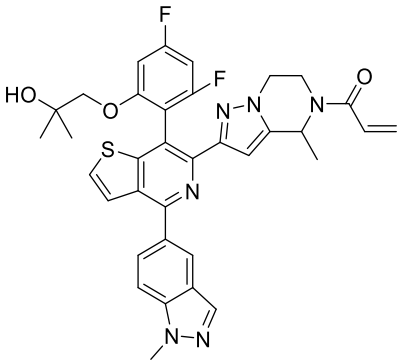
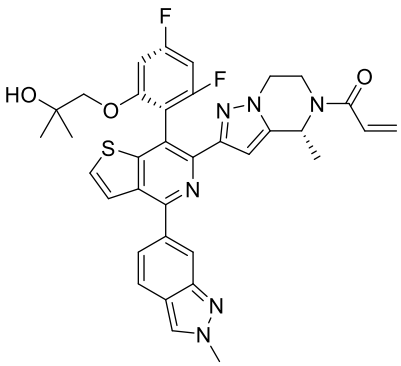
1115		LCMS m/z [M+1]: 597,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 1H), 7,63 (dt, J = 11,4, 7,2 Hz, 3H), 6,81 – 6,69 (m, 2H), 6,63 – 6,54 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,72 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 83,3 Hz, 1H), 4,61 – 4,28 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 3H), 3,98 – 3,65 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
1117		LCMS m/z [M+1]: 598,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,67 (m, 2H), 6,63-6,51 (m, 1H), 6,15 (d, J = 33,3 Hz, 2H), 5,71 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,66-5,30 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,41-4,03 (m, 2H), 4,02-3,62 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,45-1,29 (m, 3H).
1117		

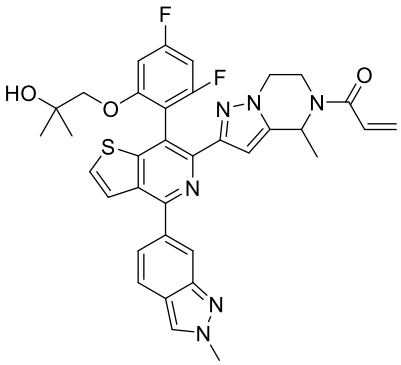
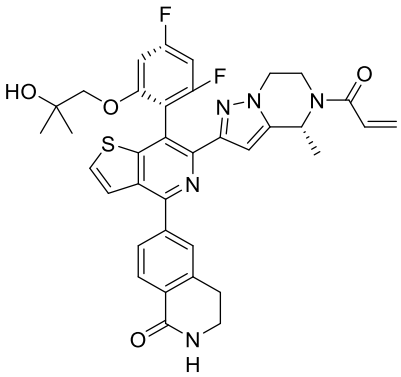
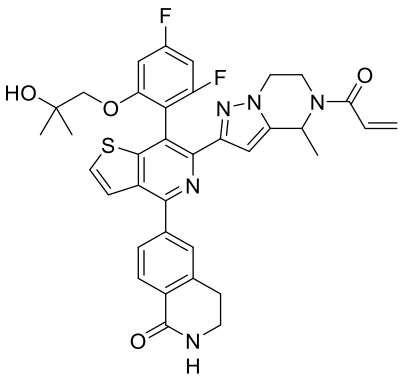
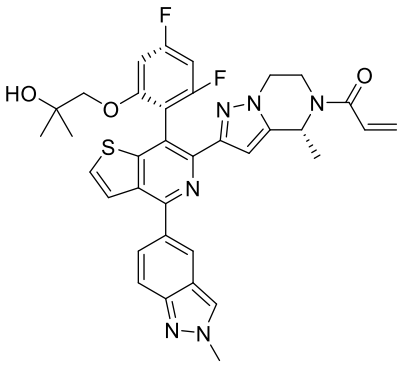
1118		LCMS m/z [M+1]: 646,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,9, 5,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,98 (m, 3H), 6,21-6,37 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,90-4,15 (m, 3H), 3,36-3,85 (m, 3H), 1,35-1,53 (m, 3H).
1118a		
1119		LCMS m/z [M+1]: 668,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81-7,89 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,73-6,88 (m, 2H), 6,29 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,78 (m, 1H), 4,75-4,81 (m, 4H), 4,26-4,32 (m, 1H), 3,97-4,10 (m, 3H), 3,55-3,62 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,37-1,49 (m, 5H).

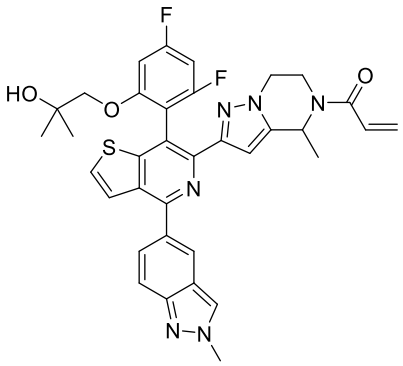
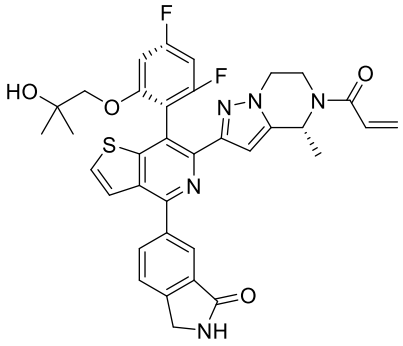
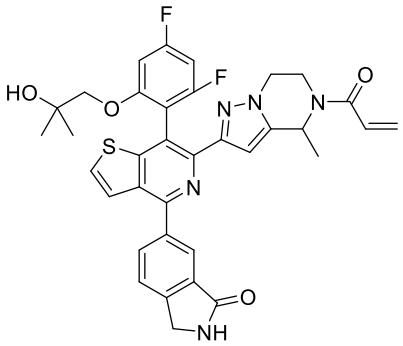
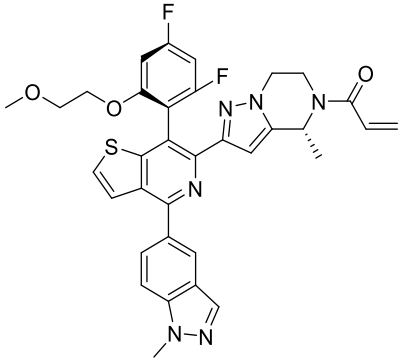
1119a		
1120		LCMS m/z [M+1]: 612,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,80 (m, 2H), 6,76 – 6,65 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 81,8 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 3,94 (d, J = 129,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 5H), 1,56 – 1,37 (m, 3H).
1120a		
1121		LCMS m/z [M+1]: 612,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,81 (m, 2H), 6,78 – 6,67 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 82,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,19 (d, J = 2,9 Hz,

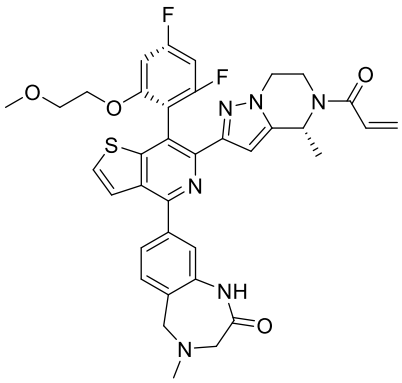
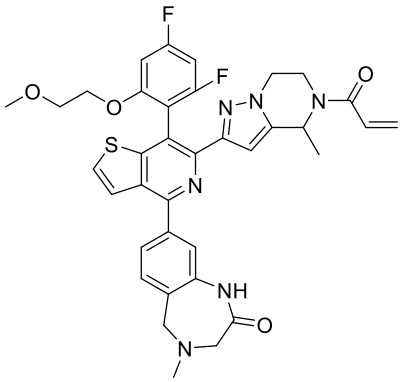
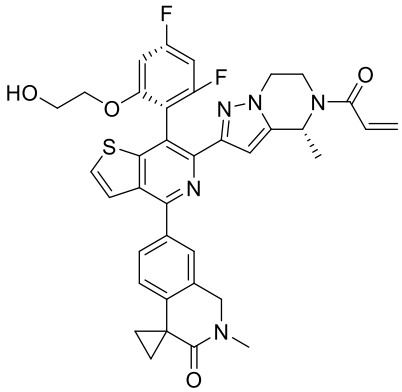
		1H), 3,91 (d, J = 97,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 7,9 Hz, 3H).
1121a		
1122		LCMS m/z [M+1]: 720 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,76-6,87 (m, 2H), 6,35-6,64 (m, 1H), 6,23-6,34 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,45-5,75 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 3H), 3,80-3,89 (m, 2H), 3,57-3,70 (m, 4H), 3,35-3,45 (m, 6H), 3,06 (s, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1122a		

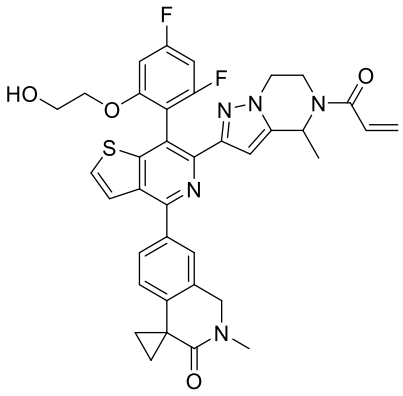
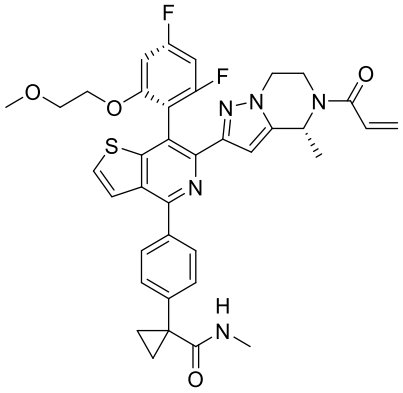
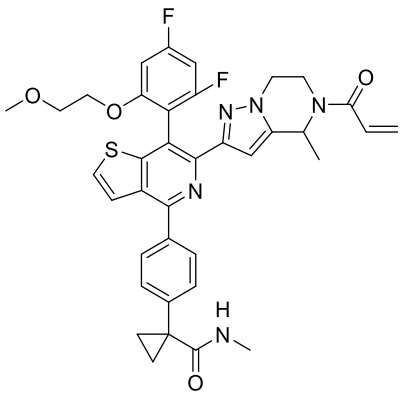
1123		LCMS m/z [M+1]: 677,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,72-6,9 (m, 2H), 6,55-6,66 (m, 1H), 6,21-6,35 (m, 1H), 6,01-6,12 (m, 1H), 5,80 (d, J =10,6 Hz, 1H), 5,36-5,72 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,21-4,3 (m, 4H), 4,09-4,18 (m, 1H), 3,9-4,06 (m, 3H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 1,32-1,52 (m, 3H).
1123a		
1124		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,78 (m, 3H), 6,77 – 6,92 (m, 2H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,19-6,35 (m, 2H), 5,76 – 5,85 (m, 1H), 5,41 – 5,76 (m, 1H), 4,29 – 4,65 (m, 1H), 3,90 – 4,24 (m, 4H), 3,64 – 3,81 (m, 2H), 1,36 – 1,56 (m, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

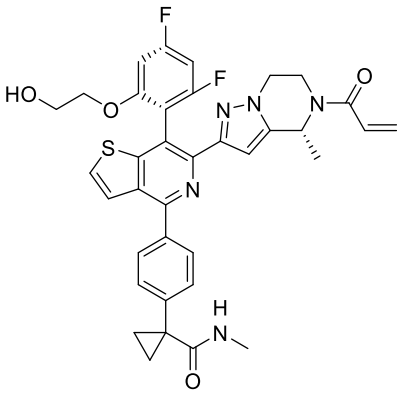
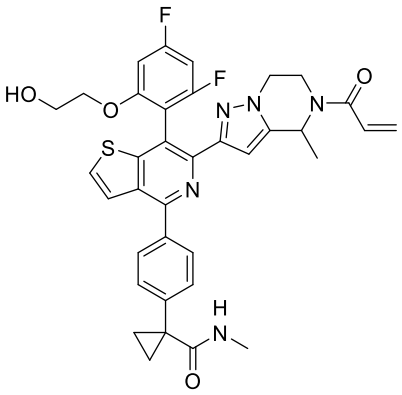
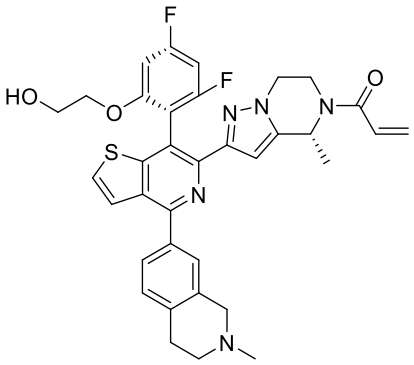
1125		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 - 8,52 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,95 (m, 2H), 6,99 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,78 - 6,92 (m, 2H), 6,24 - 6,36 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,43-5,78 (m, 1H), 4,30-4,59 (m, 2H), 4,08-4,26 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 1,33-1,53 (m, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).
1125a		
1126		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,22-6,36 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,44-5,78 (m, 1H), 4,38-4,56 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 4H), 4,02-4,22 (m, 1H), 3,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,35-1,54 (m, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

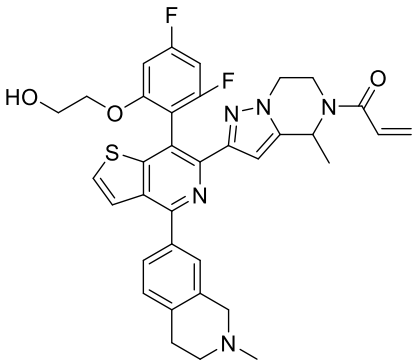
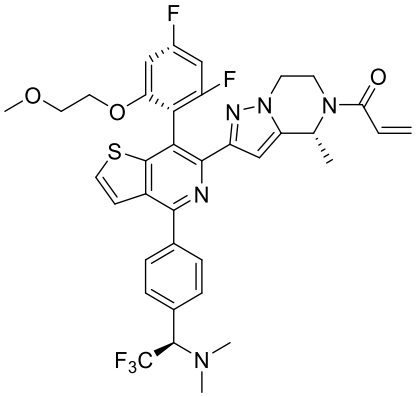
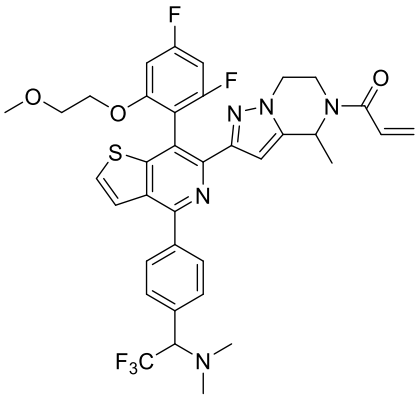
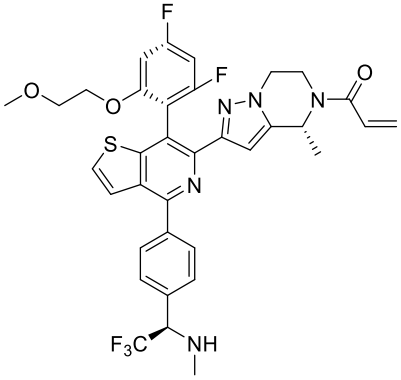
1126a		
1128		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93-8,02 (m, 3H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,75-6,90 (m, 2H), 6,23-6,35 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,43-5,72 (m, 1H), 4,21-4,37 (m, 1H), 3,69-3,84 (m, 3H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,37-1,53 (m, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).
1128a		
1129		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 – 7,98 (m, 3H), 7,00 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 2,1, 9,3 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,52-5,71 (m, 1H), 4,29 – 4,41 (m, 4H), 4,15 (s, 1H), 3,77-3,84 (m, 2H),

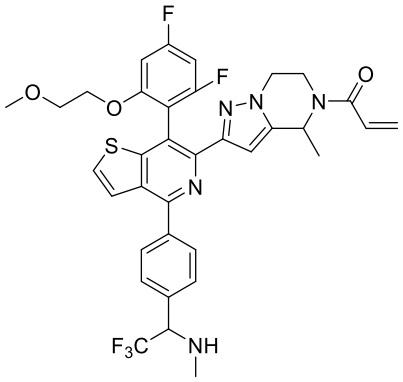
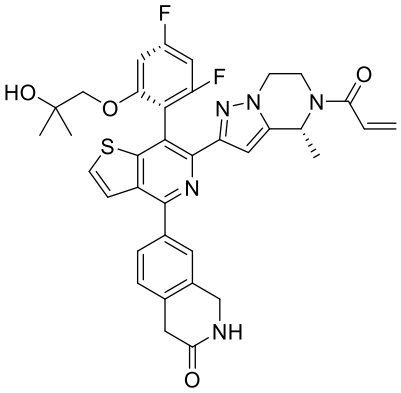
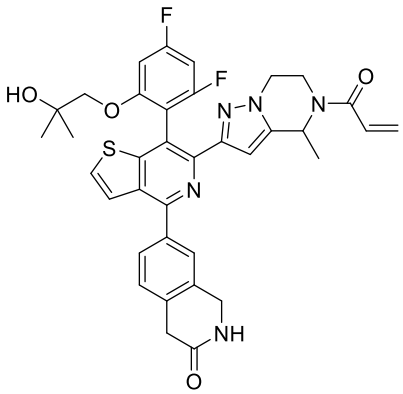
		3,30-3,33 (m, 3H), 1,35-1,56 (m, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89(s, 3H).
1129a		
1130		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77-6,95 (m, 3H), 6,25-6,38 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,45-5,80 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,00-4,20 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 2H), 1,35-1,55 (m, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).
1130a		
1131		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H), 7,68-7,74 (m, 3H), 6,79-6,86 (m, 2H), 6,68-6,73 (m, 1H), 6,20-6,35 (m, 2H), 5,79-5,82 (m, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 4H), 3,96-4,08 (m, 3H),

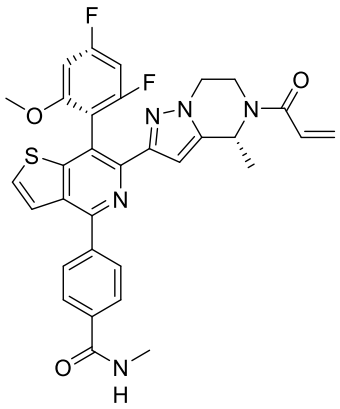
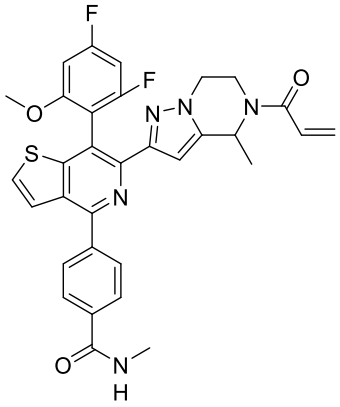
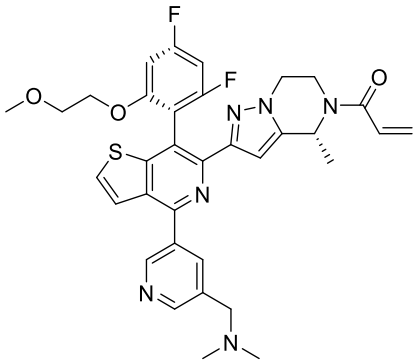
		3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,37-1,55 (m, 3H).
1132		LCMS m/z [M+1]: 685,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 6,65–6,74 (m, 1H), 6,23-6,34 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,47-5,74 (m, 1H), 4,13–4,21 (m, 1H), 3,97–4,11 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1132a		
1133		LCMS m/z [M+1]: 682,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79-7,86 (m, 3H), 7,71 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 –6,93 (m, 2H), 6,66-6,76 (m, 1H), 6,2-6,34 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,46-5,72 (m, 1H), 4,15-4,27 (m, 1H), 3,96-4,14 (m, 3H), 3,67-3,84 (m, 1H), 3,50–3,63 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,76 –1,85 (m, 2H), 1,39-1,55 (m, 3H), 1,27-1,39 (m, 2H).

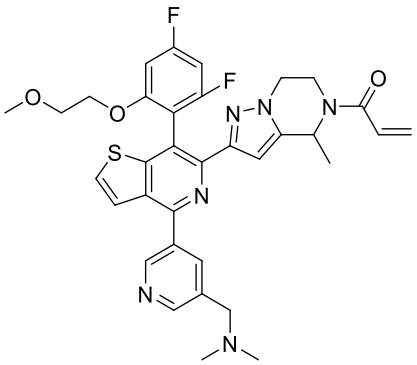
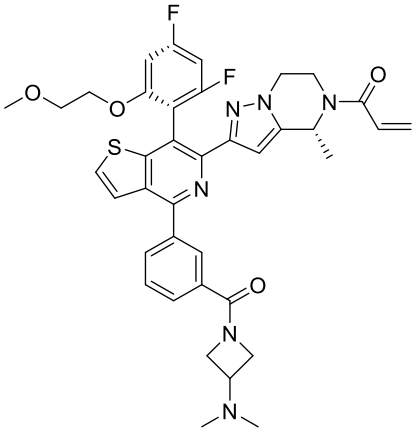
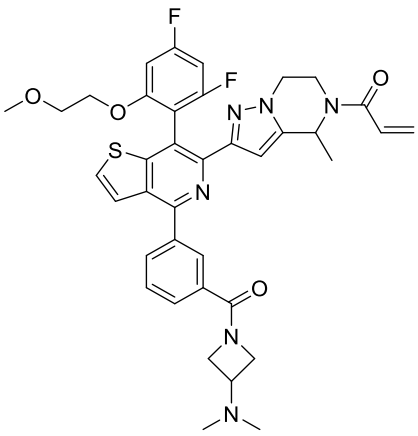
1133a		
1134		LCMS m/z [M+1]: 684,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,78-6,92 (m, 2H), 6,66-6,71 (m, 1H), 6,27 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,2, 10,6 Hz, 1H), 5,49-5,69 (m, 1H), 4,41-4,58 (m, 1H), 4,18 (dd, J = 2,6, 12,6 Hz, 1H), 4,00-4,09 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,70 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,55-1,57 (m, 2H), 1,42-1,45 (m, 3H), 1,14-1,16 (m, 2H).
1134a		

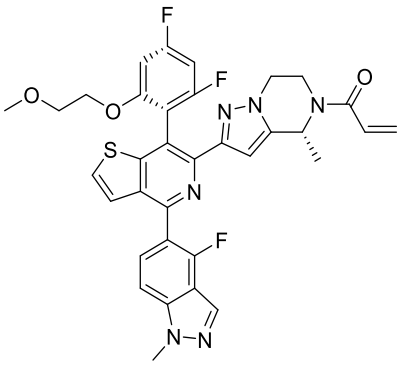
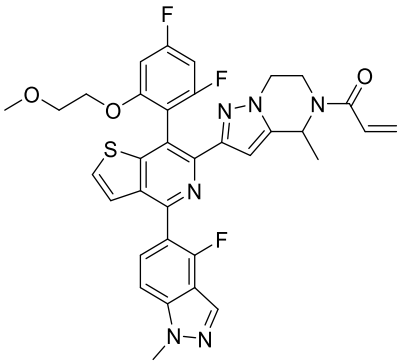
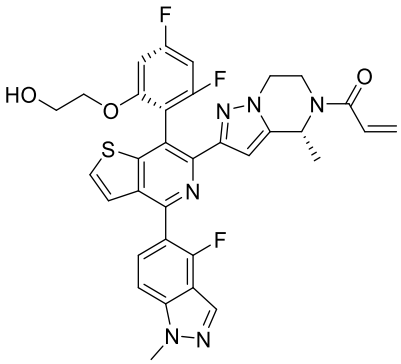
1135		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99-8,03 (m, 3H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,76-6,87 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,81-5,84 (m, 1H), 5,44-5,71 (m, 1H), 4,42-4,56 (m, 1H), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,03-4,13 (m, 3H), 3,57-3,60 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,57-1,60 (m, 2H), 1,42-1,45 (m, 3H), 1,17-1,19 (m, 2H).
1135a		
1136		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72-7,79 (m, 1H), 7,68–7,73 (m, 2H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79–6,88 (m, 2H), 6,61-6,71 (m, 1H), 6,15-6,31 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,43-5,69 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,12-4,22 (m, 1H), 3,92–4,13 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,53–3,61 (m, 2H), 3,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,37-1,53 (m, 3H).

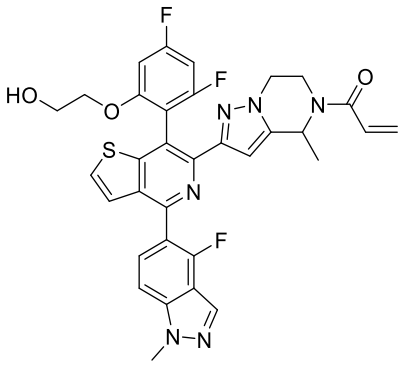
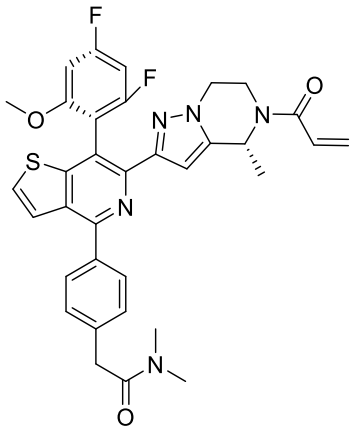
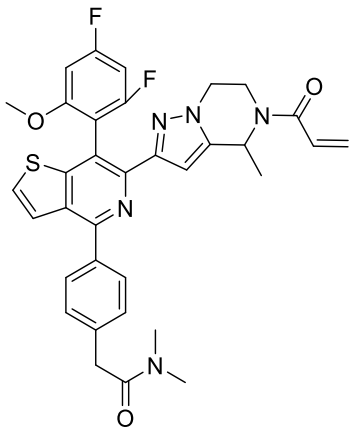
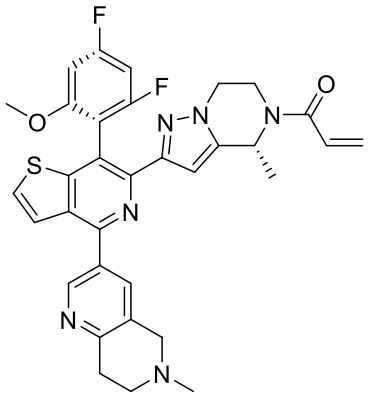
1136a		
1137		LCMS m/z [M+1]: 712,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,75 -6,96 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,87-4,99 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 2,9, 12,8 Hz, 1H), 4,01-4,18 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,71 (s, 6H), 1,31-1,47 (m, 3H).
1137a		
1138		LCMS m/z [M+1]: 698,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71-6,93 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,46-5,73 (m, 1H), 5,45 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 2,9,

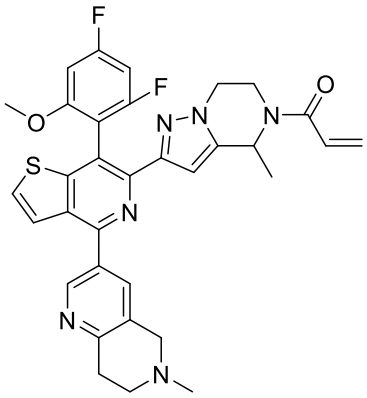
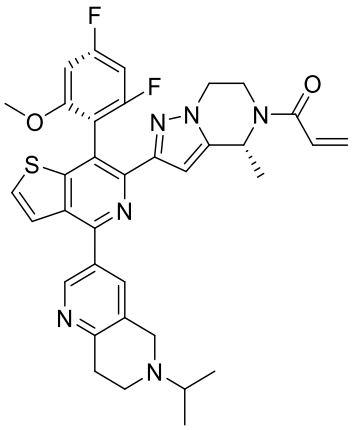
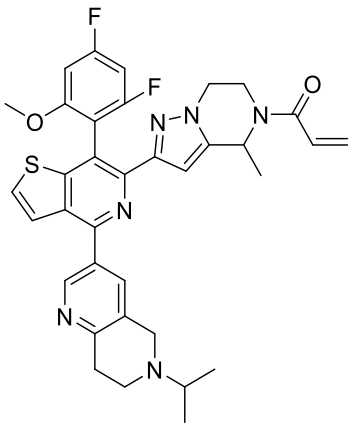
		12,8 Hz, 1H), 4,03-4,13 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,32-1,52 (s, 3H).
1138a		
1139		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,97 (m, 3H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 5,45-5,80 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,29-4,32 (m, 1H), 4,00-4,25 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 5H), 1,35-1,55 (m, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).
1139a		

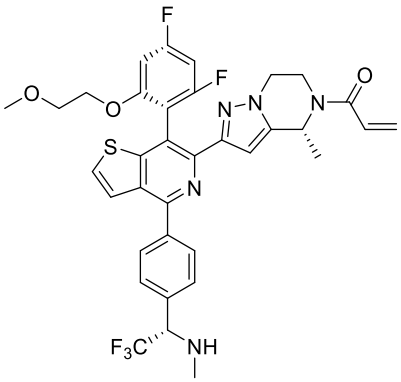
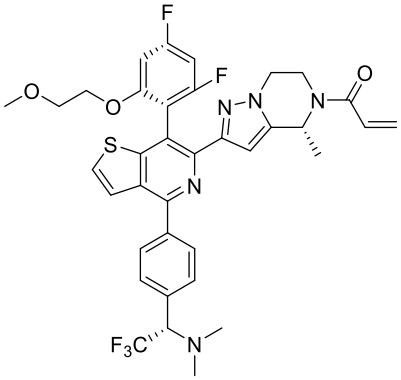
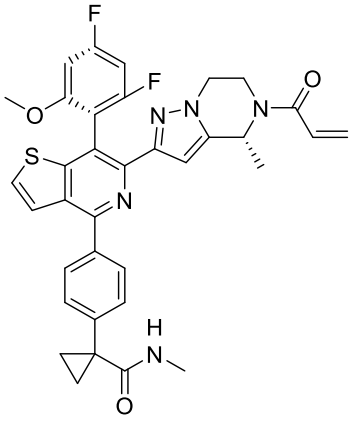
1140		LCMS m/z [M+1]: 600,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,90 – 6,60 (m, 3H), 6,19 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,76 – 5,70 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,88 (d, J = 127,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).
1140a		
1141		LCMS m/z [M+1]: 645,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,70-6,92 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (dd, J = 3,0, 12,9 Hz, 1H), 4,02-4,12 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,99 (s, 6H), 1,35-1,52 (m, 3H).

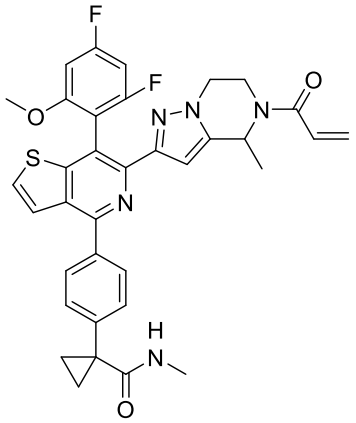
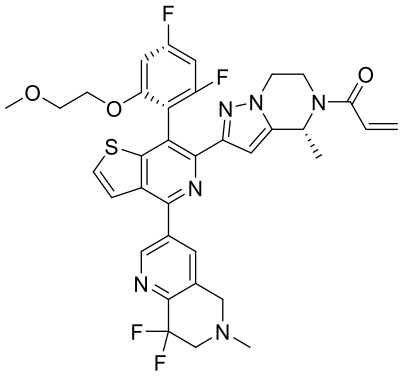
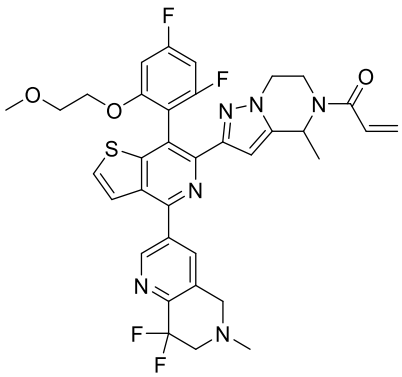
1141a		
1142		LCMS m/z [M+1]: 713,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77-6,96 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,22-6,36 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,38–5,75 (m, 1H), 4,31– 4,65 (m, 4H), 4,14-4,26 (m, 2H), 3,99-4,13 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 1,36-1,53 (m, 3H).
1142a		

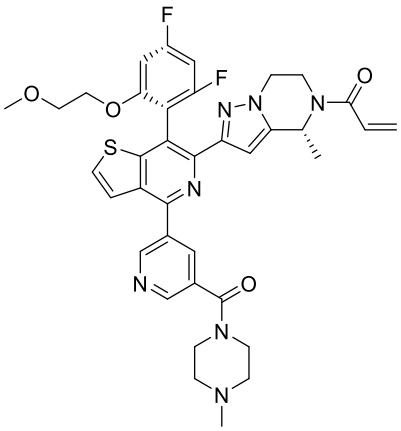
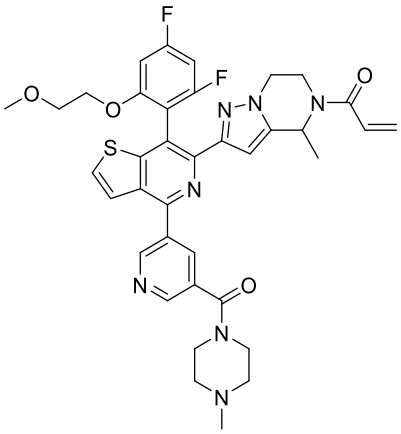
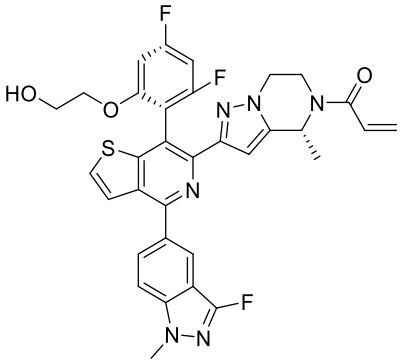
1144		LCMS m/z [M+1]: 659,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,6 Hz 1H), 7,83-7,92 (m, 1H), 7,68 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54-7,63 (m, 1H), 6,93-7,04 (m, 1H), 6,75-6,89 (m, 2H), 6,29 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,4, 10,6 Hz, 1H), 5,43-5,74 (m, 1H), 4,25-4,34 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,04-4,16 (m, 3H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,32-1,52 (m, 3H).
1144a		
1145		LCMS m/z [M+1]: 645,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz 1H), 7,82-7,93 (m, 1H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 6,94-7,05 (m, 1H), 6,74-6,88 (m, 2H), 6,20-6,34 (m, 1H), 6,00-6,10 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,75 (m, 1H), 4,37-4,56 (m, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,98-4,12 (m, 3H), 3,54-3,66 (m, 2H), 1,34-1,54 (m, 3H).

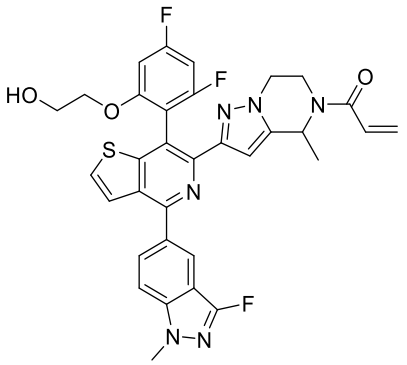
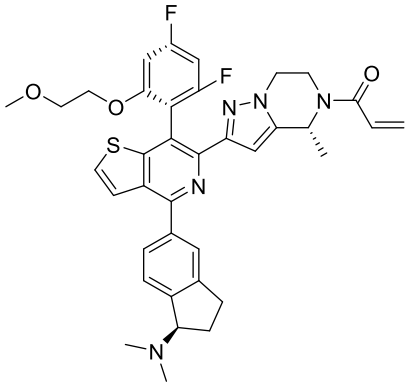
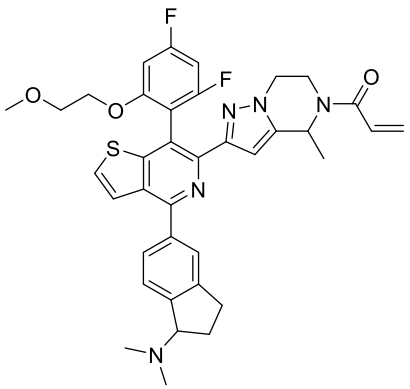
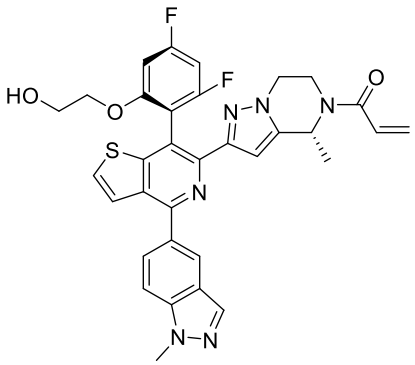
1145a		
1146		LCMS m/z [M+1]: 628,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (dd, J = 24,9, 6,0 Hz, 3H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,93 – 6,77 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 83,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,33 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,18 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).
1146a		
1147		LCMS m/z [M+1]: 613,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 6,76 – 6,66 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,84 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 82,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,26 – 4,17 (m,

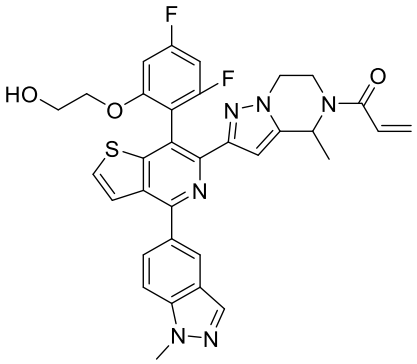
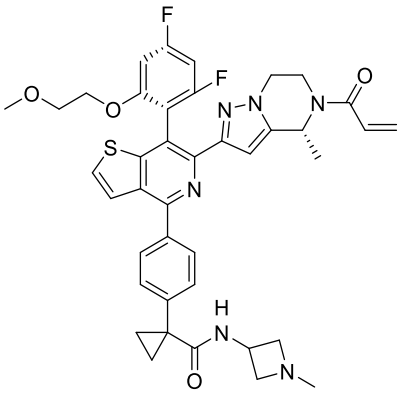
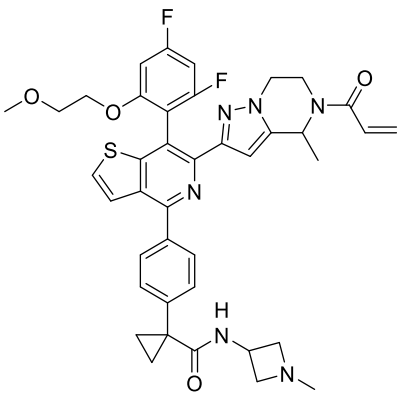
		1H), 4,15 – 3,94 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 3,25 – 3,18 (m, 2H), 3,07 – 2,98 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,55 – 1,41 (m, 3H).
1147a		
1148		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,83 – 6,68 (m, 2H), 6,65 – 6,55 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,76 – 5,68 (m, 1H), 5,49 (d, J = 82,7 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,04 – 3,81 (m, 3H), 3,59 (s, 4H), 3,12 – 3,04 (m, 2H), 3,01 – 2,89 (m, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
1148a		

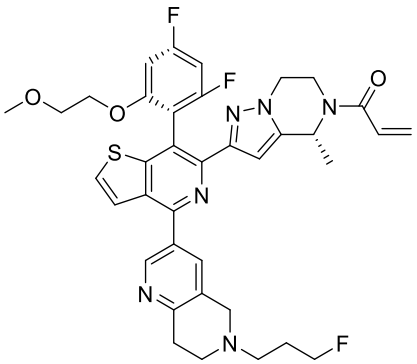
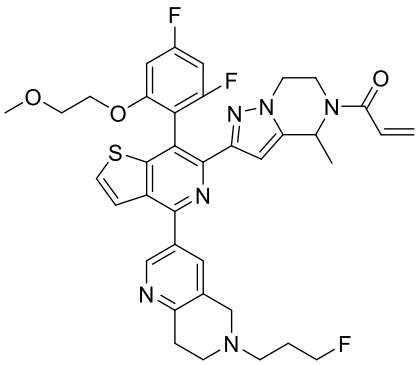
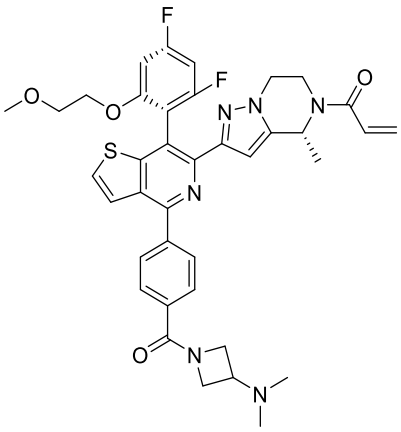
1149		LCMS m/z [M+1]: 698,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81-7,88 (m, 3H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,75-6,90 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 2H), 3,96-4,25 (m, 4H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,32-1,55 (m, 3H)
1150		LCMS m/z [M+1]: 712,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,74(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,75-6,85 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 6,12-6,34 (m, 2H), 5,81 (d. J = 12,0 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,05 (q, J = 14,8 Hz, 1H), 3,96-4,25 (m, 4H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 1,32-1,52 (m, 3H).
1151		LCMS m/z [M+1]: 640,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 14,0, 5,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,83 – 6,68 (m, 2H), 6,65 – 6,53 (m, 1H), 6,18 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,71 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 79,9 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,09 (dd, J = 12,7, 2,7 Hz, 1H), 4,05 – 3,63 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,50 – 1,43 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,09 – 1,00 (m, 2H).

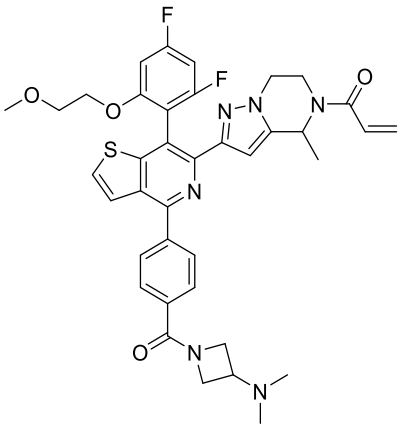
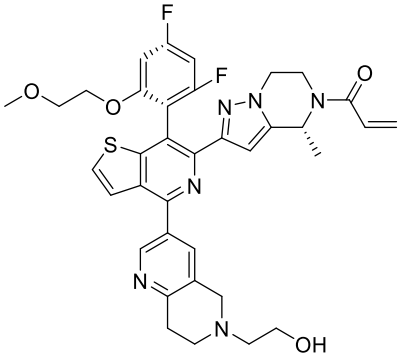
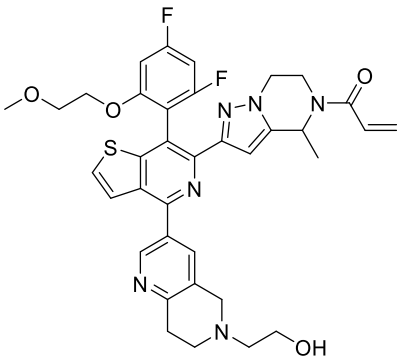
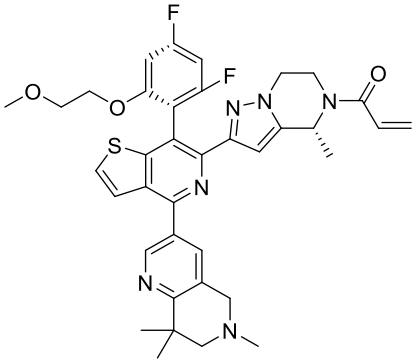
1151a		
1152		LCMS m/z [M+1]: 693,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,93 (m, 2H), 6,68-6,76 (m, 1H), 6,28 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,3, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,17-4,24 (m, 1H), 3,96-4,14 (m, 5H), 3,60-3,90 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,01-3,06 (m, 6H), 1,37-1,53 (m, 3H).
1152a		

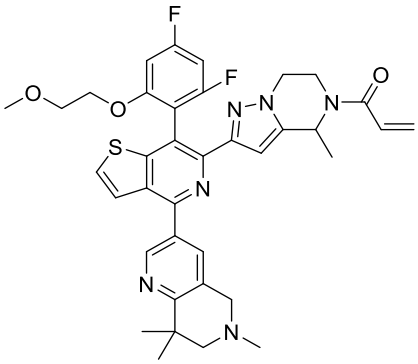
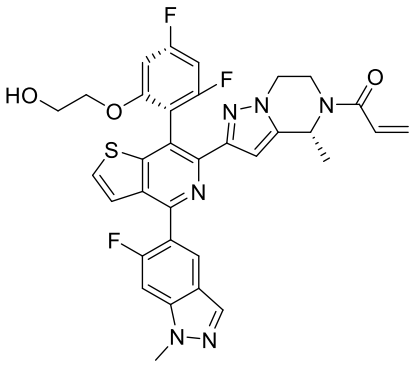
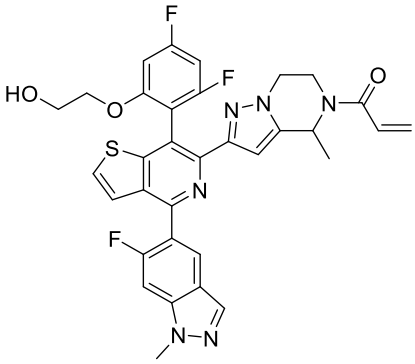
1153		LCMS m/z [M+1]: 714,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31(s, 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79–6,95 (m, 2H), 6,61-6,76 (m, 1H), 6,15-6,31 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,43-5,69 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 1H), 3,95–4,12 (m, 4H), 3,40-3,85 (m, 7H), 3,05 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,37-1,48 (m, 3H).
1153a		
1154		LCMS m/z [M+1]: 645,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,06-8,12 (m, 2H), 7,81-7,88 (m, 2H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,24-6,36 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,52-5,79 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 5H), 3,55-3,63 (m, 2H), 1,36-1,51 (m, 3H)

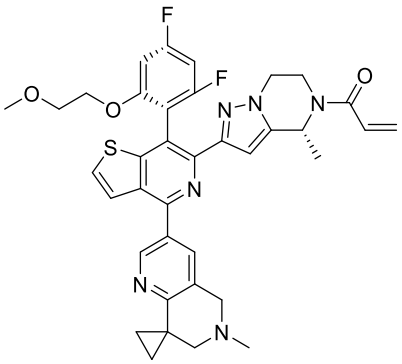
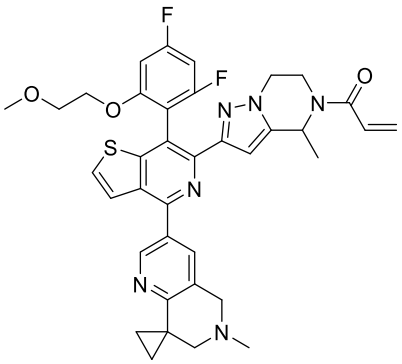
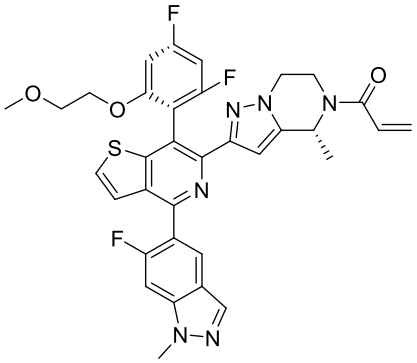
1154a		
1155		LCMS m/z [M+1]: 670,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02(s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79–6,88 (m, 2H), 6,66-6,76 (m, 1H), 6,21-6,36 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,43-5,69 (m, 1H), 5,13 (dd, J = 2,6, 8,6 Hz, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 3,97–4,15 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,48-2,70 (m, 2H), 1,37-1,54 (m, 3H).
1155a		
1156		LCMS m/z [M+1]: 627,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 7,86-7,91 (s, 2H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (d, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H),

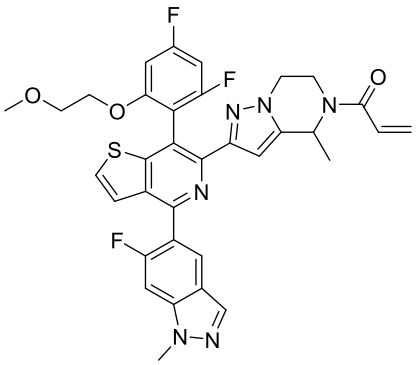
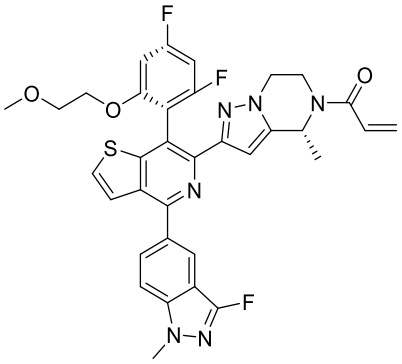
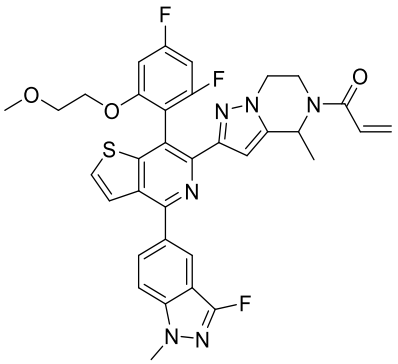
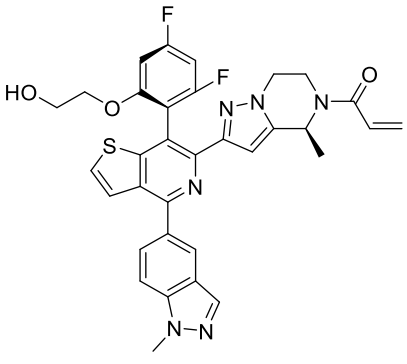
		5,41-5,70 (m, 1H), 4,43-4,51 (m, 1H), 4,30-4,36 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,04-4,07 (m, 1H), 3,93-3,98 (m, 1H), 3,58 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 1,35-1,53 (m, 3H).
1156a		
1157		LCMS m/z [M+1]: 739,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93-8,06 (m, 2H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,60-7,72 (m, 2H), 6,92 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,78-6,88 (m, 1H), 6,69-6,77 (m, 1H), 6,21-6,35 (m, 1H), 6,06-6,18 (m, 1H), 5,82(dd, J=1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,48-5,70 (m, 1H), 4,54-4,68 (m, 1H), 4,33-4,50 (m, 3H), 4,18-4,29 (m, 2H), 4,03-4,14 (m, 4H), 3,44 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,92 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,35-1,52 (m, 3H), 1,20-1,27 (m, 2H).
1157a		

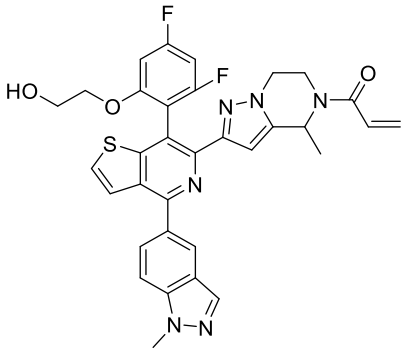
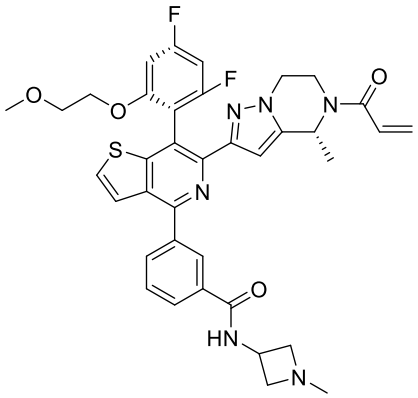
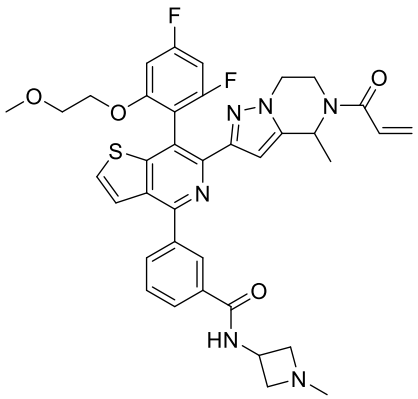
1158		LCMS m/z [M+1]: 703,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,94 (m, 2H), 6,66-6,76 (m, 1H), 6,22-6,36 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,39-5,76 (m, 1H), 4,66-4,79 (m, 2H), 4,60 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,31-4,48 (m, 1H), 4,17-4,25 (m, 1H), 3,99-4,14 (m, 3H), 3,81-3,95 (m, 2H), 3,64-3,81 (m, 1H), 3,57 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,39-3,48 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,22-2,42 (m, 2H), 1,33-1,55 (m, 3H).
1158a		
1159		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78 – 6,94 (m, 2H), 6,73 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,25-6,32 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,43 – 5,75 (m, 1H), 4,31 – 4,69 (m, 4H), 4,15 – 4,31 (m, 2H), 3,98 – 4,13 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,96 (s, 4H), 1,36 – 1,53 (m, 3H).

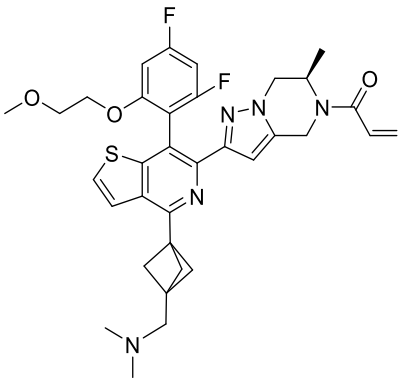
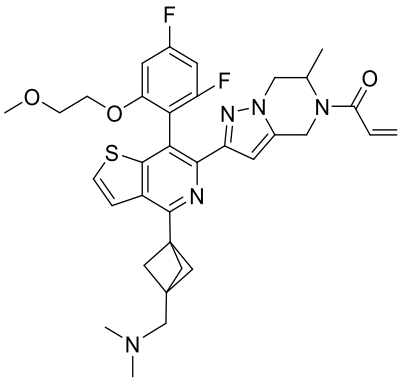
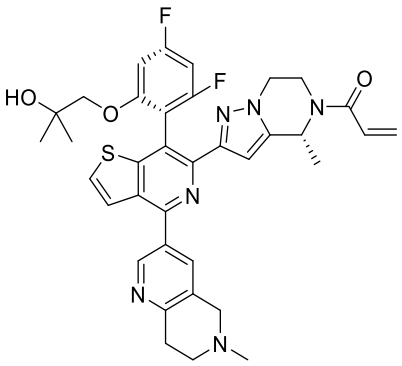
1159a		
1160		LCMS m/z [M+1]: 687,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,94 (m, 2H), 6,66-6,77 (m, 1H), 6,22-6,36 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 4,65-4,81 (m, 2H), 4,29-4,5 (m, 1H), 4,17-4,25 (m, 1H), 3,98-4,13 (m, 5H), 3,66-3,96 (m, 2H), 3,52 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,39-3,49 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 1,33-1,58 (m, 3H)
1160a		
1161		LCMS m/z [M+1]: 685,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,91 (m, 2H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,40-

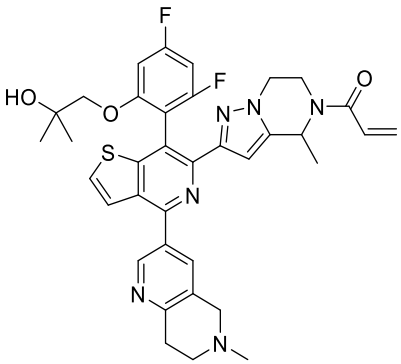
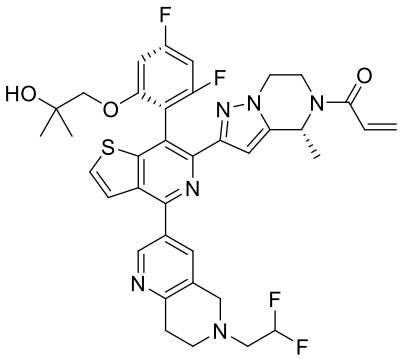
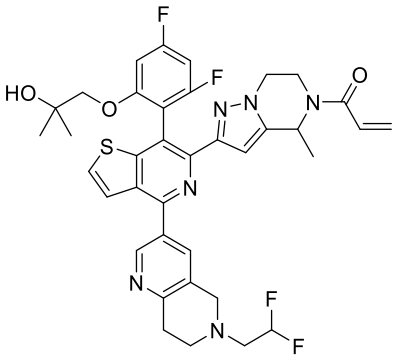
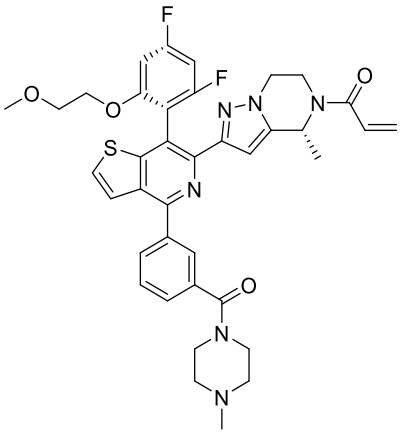
		5,78 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,20-4,23 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1161a		
1162		LCMS m/z [M+1]: 645,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,1, 5,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,29 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,78 (m, 1H), 4,31-4,51 (m, 2H), 4,02-4,15 (m, 6H), 3,57-3,65 (m, 2H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1162a		

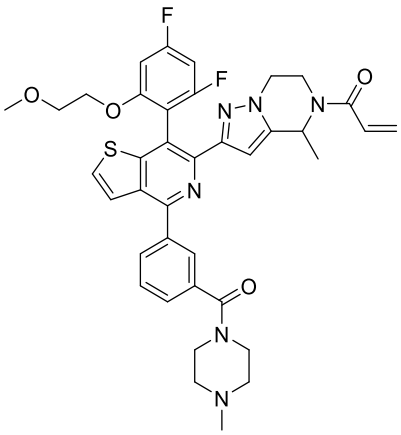
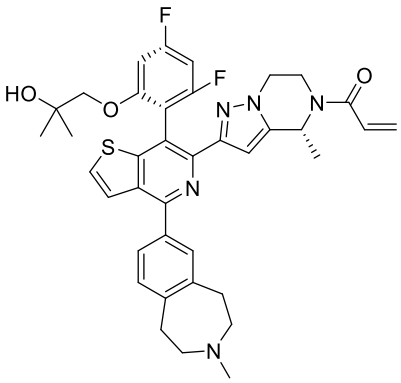
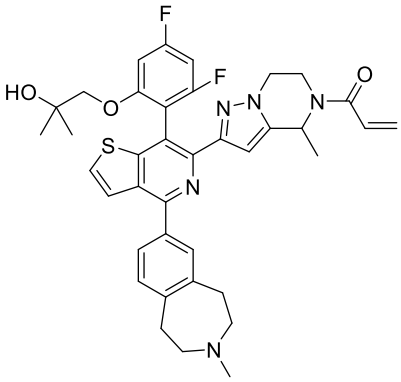
1163		LCMS m/z [M+1]: 683,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,90 (m, 2H), 6,68-6,73 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,78 (m, 1H), 4,19-4,23 (m, 1H), 3,94-4,10 (m, 3H), 3,68-3,92 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,17-1,52 (m, 7H).
1163a		
1164		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 5,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,79-6,87 (m, 2H), 6,29 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,48-5,78 (m, 1H), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,05-4,18 (m, 5H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,35-1,52 (m, 3H).

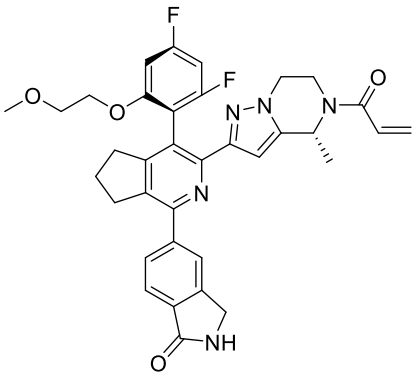
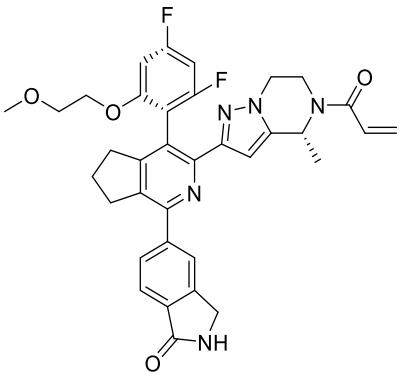
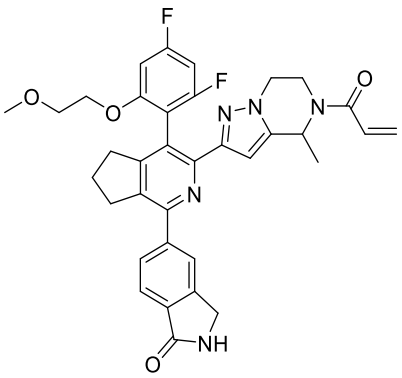
1164a		
1165		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 6,79-6,90 (m, 2H), 6,67-6,74 (m, 1H), 6,22-6,35 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,78-5,85 (m, 1H), 5,45-5,76 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 2,6, 12,6 Hz, 1H), 4,02-4,17 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,35-1,54 (m, 3H)
1165a		
1166		LCMS m/z [M+1]: 627,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,1 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01-8,07 (m, 1H), 7,84-7,93 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 6,76-6,91 (m, 2H), 6,22-6,36 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,2 Hz, 1H), 5,43-5,77 (m, 1H), 4,39-4,57 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 2,8, 13,0 Hz, 1H), 4,11-4,25 (m,

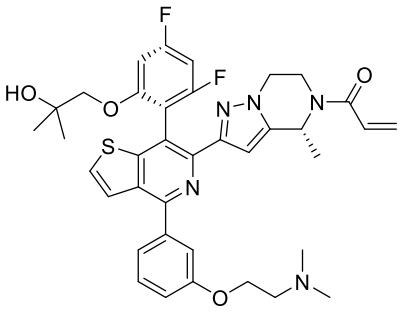
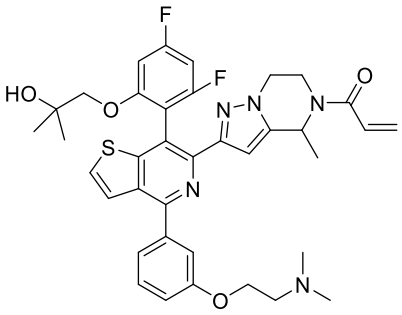
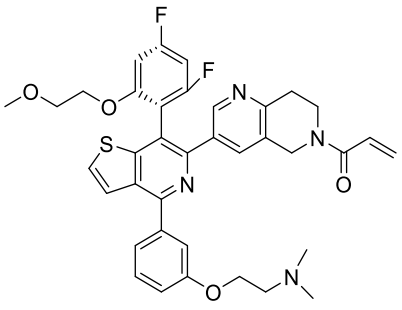
		4H), 4,02-4,10 (m, 2H), 3,67-3,88 (m, 1H), 3,54-3,65 (m, 2H), 1,32-1,55 (m, 3H)
1166a		
1167		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07-8,16 (m, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,69-7,81 (m, 2H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,70-6,88 (m, 2H), 6,21,38 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,79-5,88 (m, 1H), 5,46-5,77 (m, 1H), 5,05-5,19 (m, 2H), 4,92-5,02 (m, 3H), 4,60-4,72 (m, 1H), 4,21-4,46 (m, 2H), 3,99-4,18 (m, 3H), 3,67-3,84 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,40-3,48 (m, 2H), 2,96-3,11 (m, 4H), 1,32-1,54 (m, 3H).
1167a		

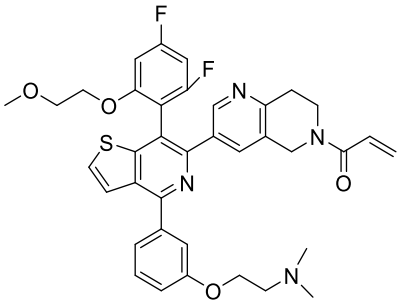
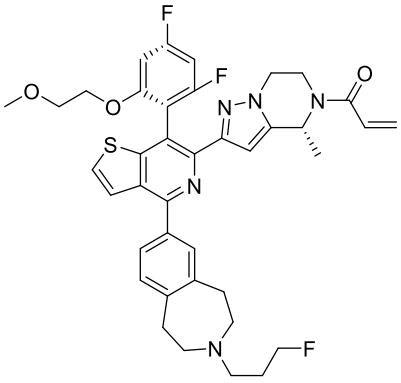
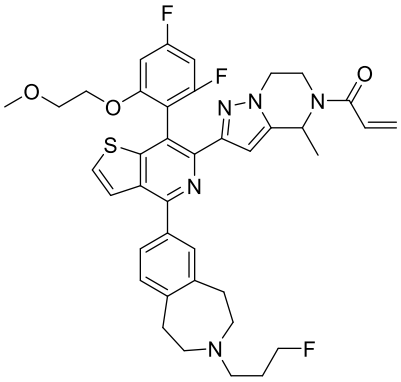
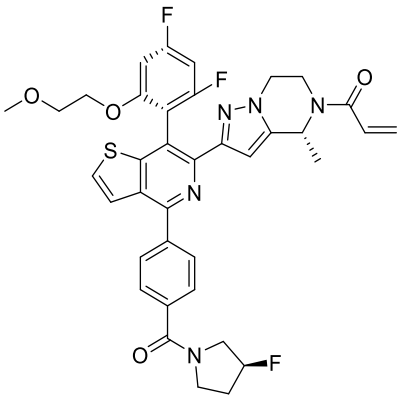
1168		LCMS m/z [M+1]: 634,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 2H), 7,01 – 6,69 (m, 3H), 6,30 (dd, J = 16,8, 1,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,89 – 5,78 (m, 1H), 5,25 (d, J = 86,1 Hz, 2H), 4,75 – 4,15 (m, 4H), 4,13 – 3,97 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,46 – 3,38 (m, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 8H), 2,70 (s, J = 14,5 Hz, 6H), 1,25 – 1,12 (m, 3H).
1168a		
1169		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,72 (td, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,49-5,69 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,06-4,22 (m, 2H), 3,68-3,81 (m, 4H), 3,45 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

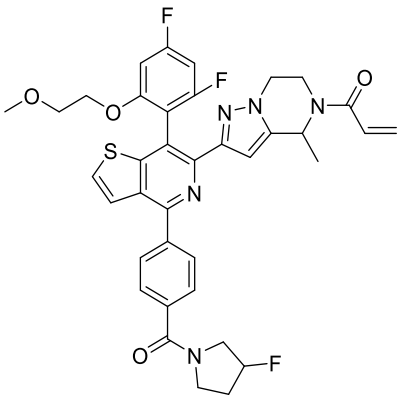
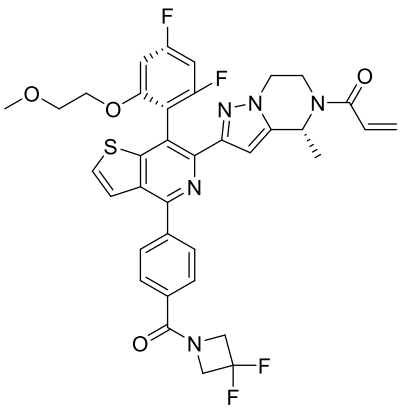
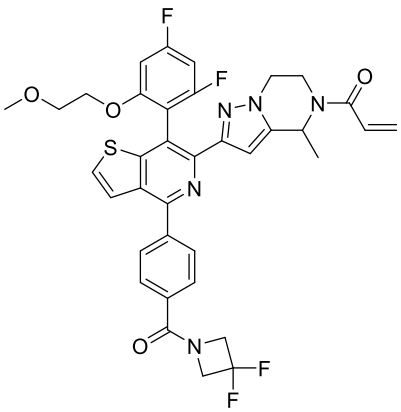
1169a		
1170		LCMS m/z [M+1]: 721,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,89 (m, 2H), 6,74 (td, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 6,26-6,30 (m, 3H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,47-5,70 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,08-4,23 (m, 2H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 6H), 1,42-1,52 (m, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).
1170a		
1171		LCMS m/z [M+1]: 713,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65–7,73 (m, 2H), 7,59 – 7,61 (m, 1H), 6,67–6,88 (m, 3H), 6,27 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,18 (dd, J = 2,8, 12,7 Hz, 1H),

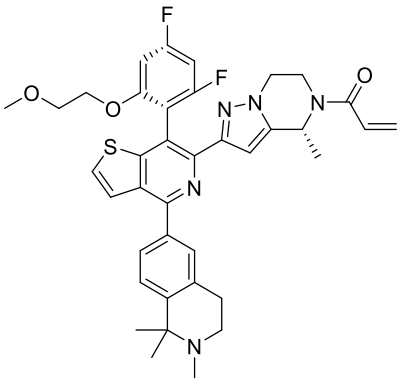
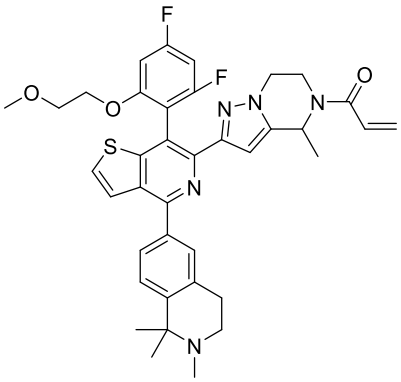
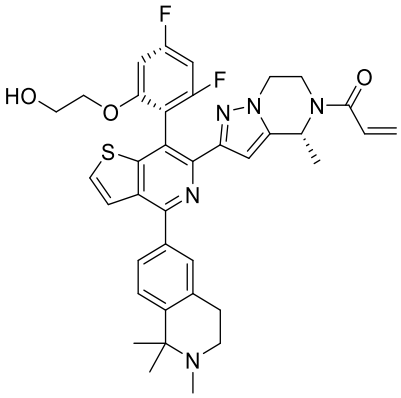
		3,99-4,10 (m, 3H), 3,59–3,85 (m, 4H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,59-2,65 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,41-1,54 (m, 3H).
1171a		
1172		LCMS m/z [M+1]: 684,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73-7,80 (m, 2H), 7,71(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,69 (td, J = 2,3, 9,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,6, 10,5 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,12-4,21(m, 1H), 3,95-4,10 (m, 1H), 3,75 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,92-3,18 (m, 8H), 2,60 (s, 3H), 1,36-1,52 (m, 3H).
1172a		

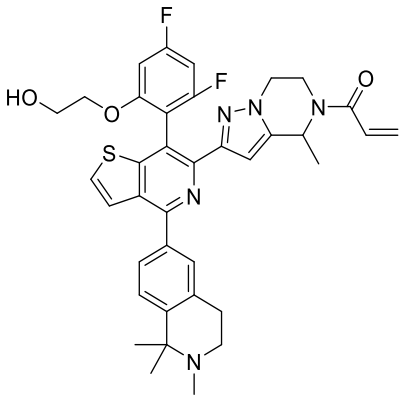
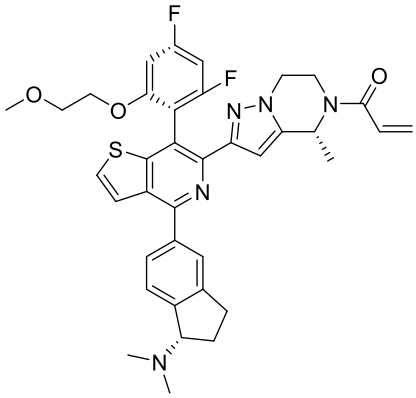
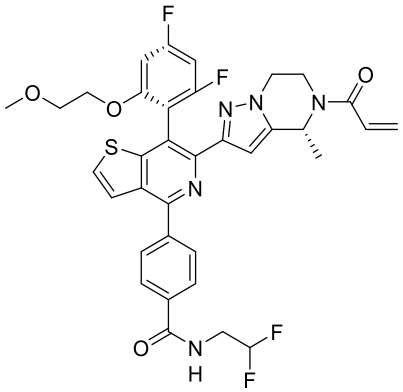
1173		LCMS m/z [M+1]: 626,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79 – 6,62 (m, 2H), 6,58 – 6,47 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,71 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 91,9 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,22 – 3,89 (m, 4H), 3,87 – 3,79 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,17 – 3,09 (m, 5H), 2,81 – 2,58 (m, 2H), 2,11 – 1,97 (m, 2H), 1,39 – 1,31 (m, 3H).
1174		LCMS m/z [M+1]: 626,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79 – 6,64 (m, 2H), 6,55 – 6,45 (m, 1H), 6,17 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,76 – 5,67 (m, 1H), 5,47 (d, J = 82,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,37 – 4,16 (m, 1H), 4,11 – 3,83 (m, 4H), 3,73 – 3,50 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,17 – 3,04 (m, 5H), 2,85 – 2,55 (m, 2H), 2,10 – 1,93 (m, 2H), 1,41 – 1,25 (m, 3H).
1174a		

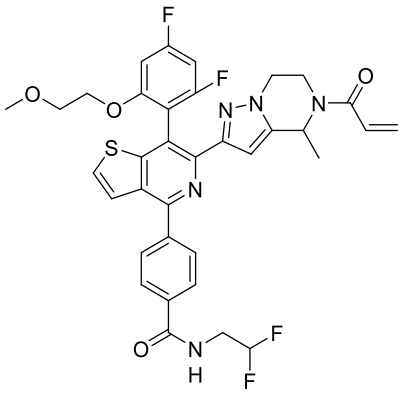
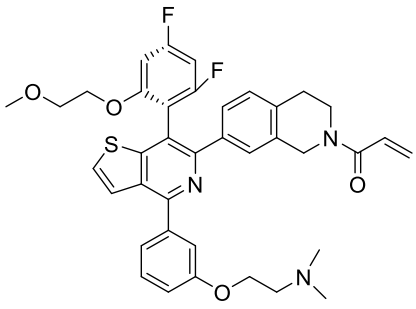
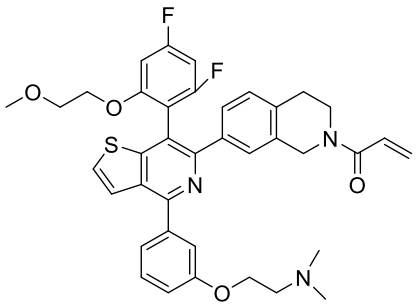
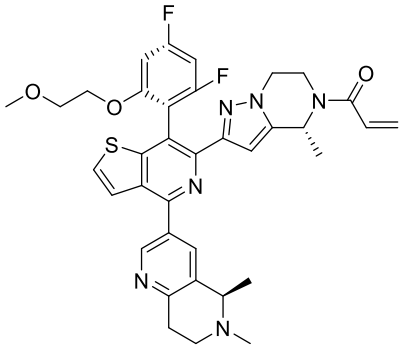
1175		LCMS m/z [M+1]: 688,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 6,73-6,93 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,50-4,52 (m, 2H), 4,26 (dd, J = 3,0, 12,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,71-3,82 (m, 2H), 3,65-3.,68 (m, 2H), 3,03 (s, 6H), 1,36-1,53 (m, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).
1175a		
1176		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,50 (m, J = 8,5 Hz, 3H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,91 – 6,77 (m, 2H), 6,70 – 6,61 (m, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,28 – 6,19 (m, 1H), 5,78 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 18,3 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 3,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,52 – 3,35 (m, J = 5,4, 2,7 Hz, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,05 – 2,93 (m, J = 5,8 Hz, 2H), 2,88 – 2,82 (m, J = 9,3 Hz, 6H).

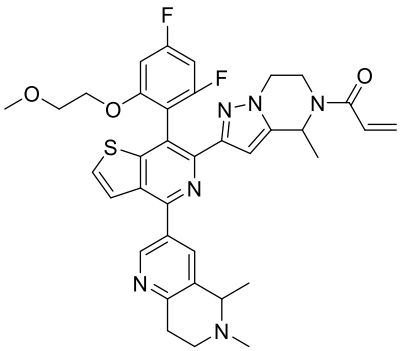
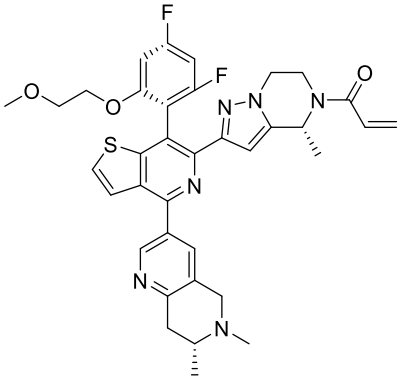
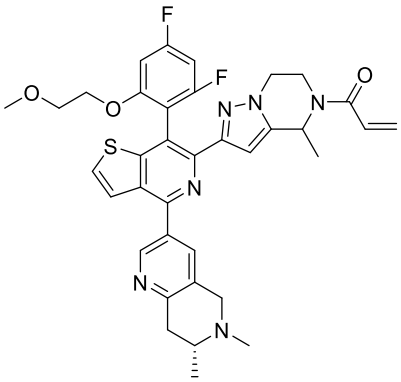
1176a		
1177		LCMS m/z [M+1]: 716,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,74-6,90 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,42-5,78 (m, 1H), 4,66 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,26-4,29 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 3H), 3,75-3,92 (m, 2H), 3,30-3,45 (m, 6H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,18-2,31 (m, 2H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1177a		
1178		LCMS m/z [M+1]: 702,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 – 7,91 (m, 3H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75 – 6,90 (m, 2H), 6,21 – 6,37 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,15 – 5,77 (m, 2H), 4,01 –

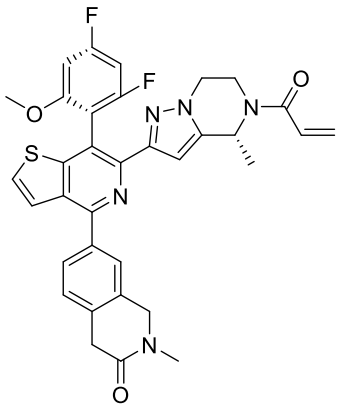
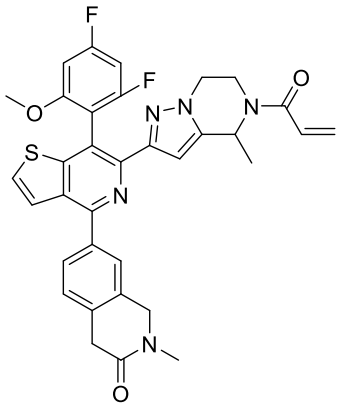
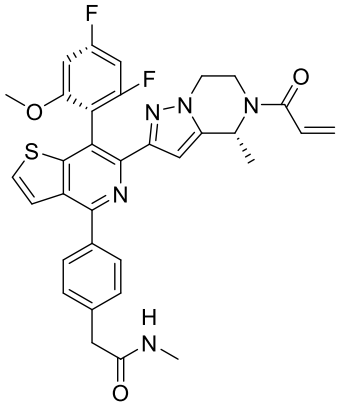
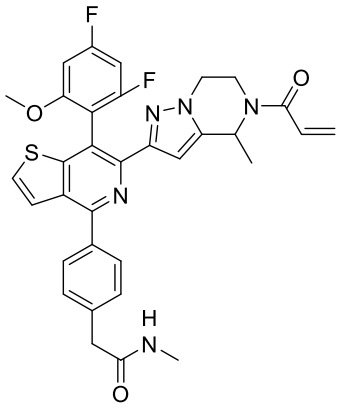
		4,36 (m, 4H), 3,65– 4,00 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,06 – 2,37 (m, 2H), 1,35 – 1,55 (m, 3H).
1178a		
1179		LCMS m/z [M+1]: 706,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 – 6,93 (m, 2H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,16 – 6,38 (m, 2H), 5,77 – 5,86 (m, 1H), 5,44 – 5,75 (m, 1H), 3,95 – 4,25 (m, 4H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,37 – 1,58 (m, 3H).
1179a		

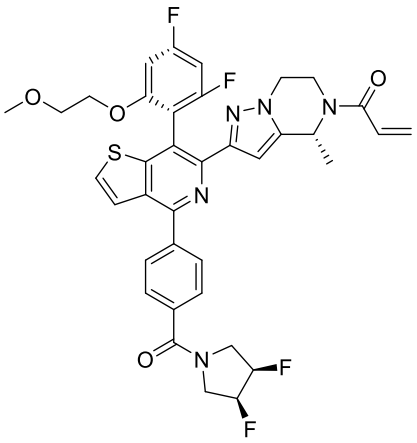
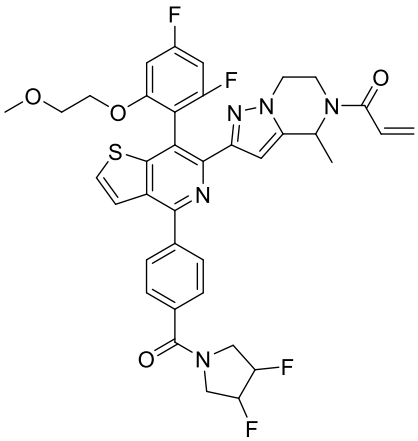
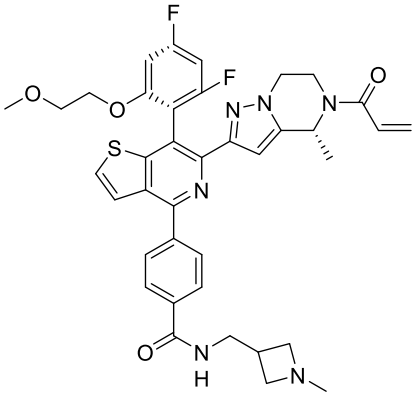
1180		LCMS m/z [M+1]: 684,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 6,80-6,95 (m, 2H), 6,71 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 5,35-5,80 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 1H), 3,95-4,15 (m, 3H), 3,65-3,85 (m, 2H), 3,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H).
1180a		
1181		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 6,80-6,95 (m, 2H), 6,71 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,40-5,80 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 1H), 3,90-4,15 (m, 3H), 3,50-3,85 (m, 5H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H).

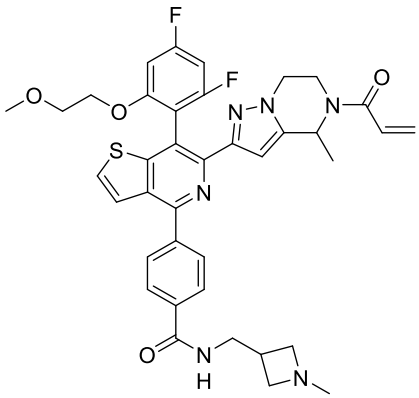
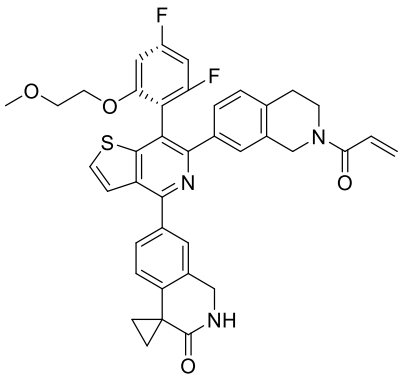
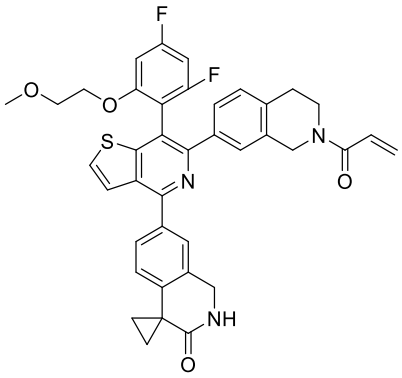
1181a		
1182		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80-7,89 (m, 2H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67-6,88 (m, 3H), 6,27 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,71 (d, J = 85,0 Hz, 1H), 4,51-4,60 (m, 2H), 4,18 (dd, J = 2,8, 12,5 Hz, 1H), 3,99-4,10 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,24-2,29 (m, 2H), 1,37-1,52 (m, 3H).
1183		LCMS m/z [M+1]: 694,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03-8,11 (m, 4H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,67-6,88 (m, 3H), 6,28 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,91-6,19 (m, 1H), 5,81 (dd, J = 1,5, 10,7 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,18 (dd, J = 2,8, 12,6 Hz, 1H), 3,99-4,10 (m, 3H), 3,76-3,84 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,37-1,52 (m, 3H).

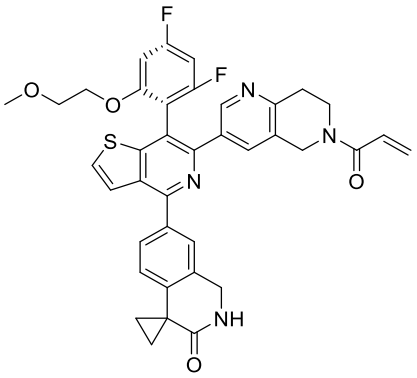
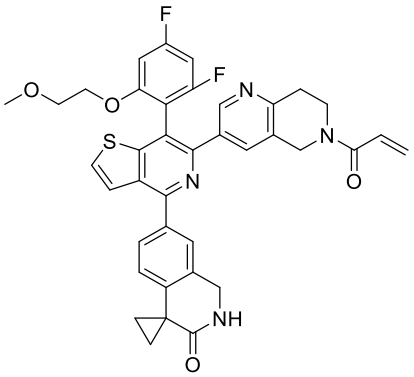
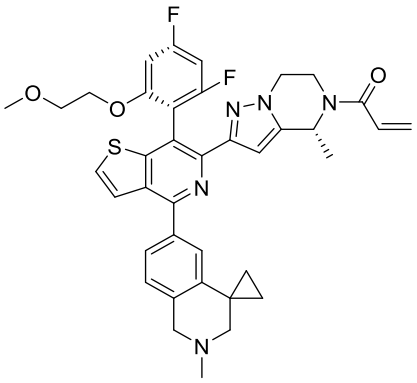
1183a		
1184		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79 – 6,66 (m, 2H), 6,56 – 6,47 (m, 1H), 6,19 – 6,05 (m, 1H), 5,68 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 4,36 – 4,27 (m, 2H), 4,00 – 3,87 (m, 2H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,46 – 3,33 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,87 – 2,67 (m, 8H)
1184a		
1185		LCMS m/z [M+1]: 671,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77-6,94 (m, 2H), 6,66-6,77 (m, 1H), 6,26-6,30 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,51-5,70 (m, 1H),

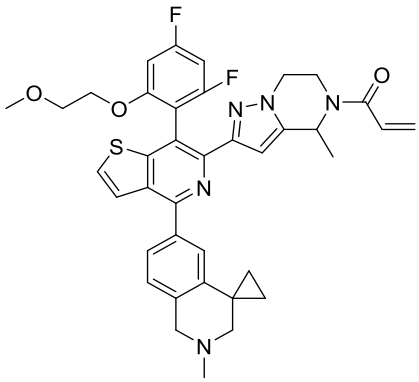
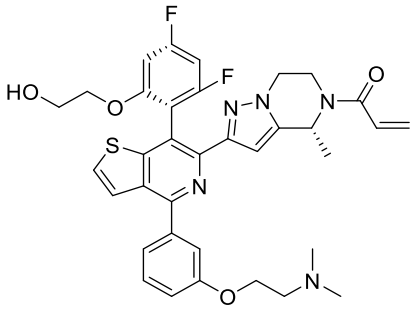
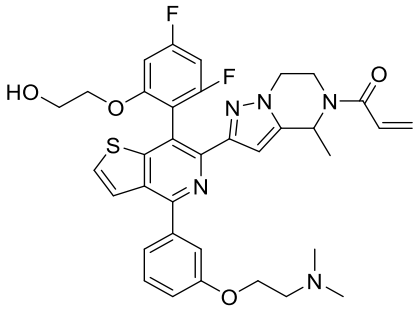
		4,15-4,28 (m, 1H), 3,63-4,14 (m, 5H), 3,38-3,46 (m, 4H), 3,07-3,15 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,72-1,90 (m, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1185a		
1186		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 6,62-6,74 (m, 1H), 6,22-6,34 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,37 - 5,75 (m, 1H), 4,58 - 4,75 (m, 2H), 4,32 - 4,55 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 3,97- 4,14 (m, 4H), 3,59 - 3,84 (m, 1H), 3,46 - 3,57 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,17 - 3,27 (m, 1H), 3,05-3,13 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,53-1,64 (m, 3H), 1,36-1,52 (m, 3H).
1186a		

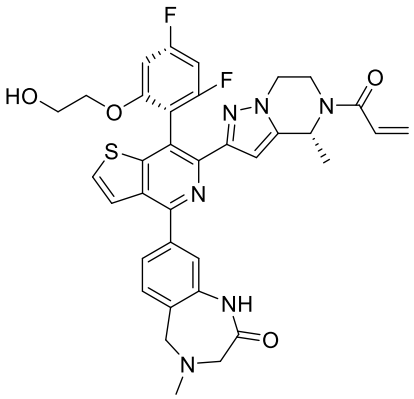
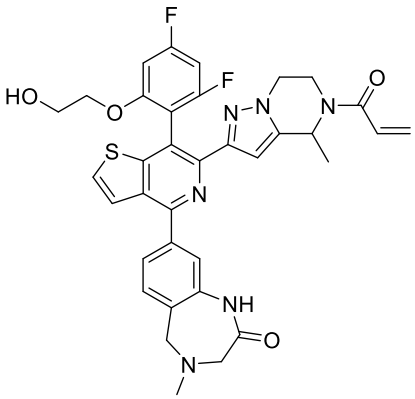
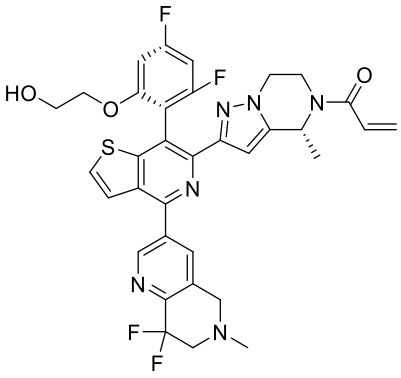
1187		LCMS m/z [M+1]: 626,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 23,5, 5,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80-6,69 (m, 2H), 6,63-6,52 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,72 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 80,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,45-3,73 (m, 4H), 3,70-3,56 (m, 5H), 3,05 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
1187a		
1188		LCMS m/z [M+1]: 614,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 22,2, 5,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,74 (dd, J = 14,2, 12,3 Hz, 2H), 6,63-6,49 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,71 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 82,9 Hz, 1H), 4,48-3,79 (m, 3H), 3,77-3,38 (m, 6H), 2,66 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
1188a		

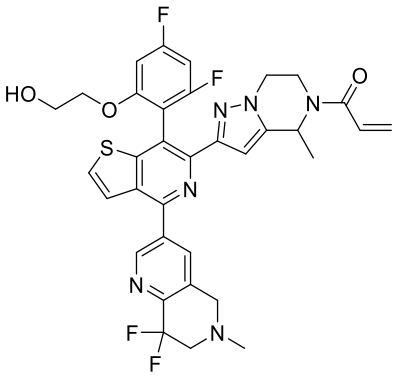
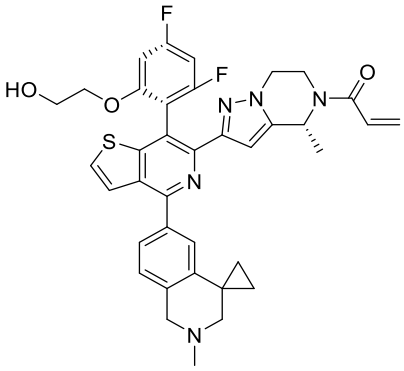
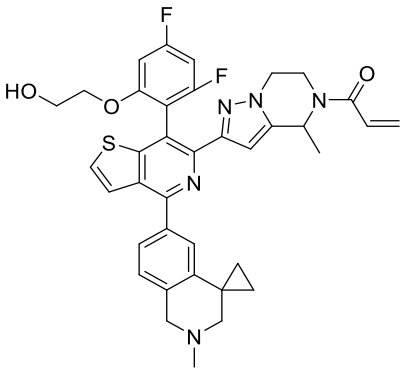
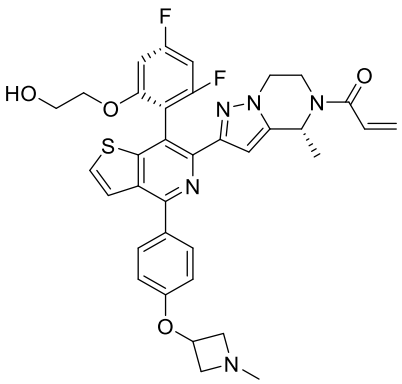
1189		LCMS m/z [M+1]: 720,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,70–6,89 (m, 2H), 6,23-6,32 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,45-5,77 (m, 1H), 5,09-5,43 (m, 2H), 4,19-4,32 (m, 1H), 3,73-4,18 (m, 8H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,32-1,56 (m, 3H).
1189a		
1190		LCMS m/z [M+1]: 713,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,94 (m, 2H), 6,42-6,75 (m, 1H), 6,23-6,38 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,78 - 5,89 (m, 1H), 5,45 - 5,73 (m, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 4,14 -4,23 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 4H), 3,92 -4,00 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,61 -3,68 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,08 - 3,17 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,35-1,54 (s, 3H).

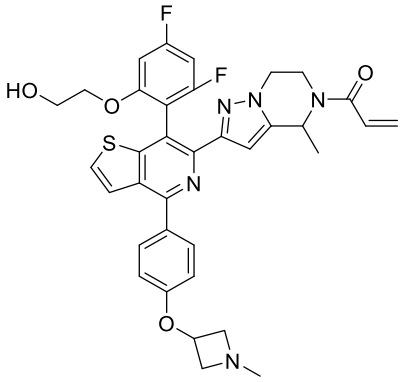
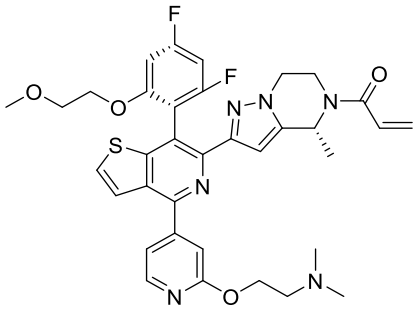
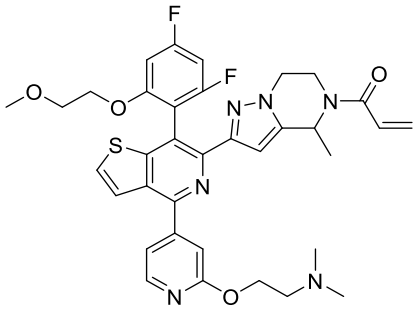
1190a		
1191		LCMS m/z [M+1]: 678,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,91 – 6,75 (m, 2H), 6,64 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,31 – 6,19 (m, 1H), 5,79 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,83 – 4,63 (m, 4H), 4,14 – 3,93 (m, 2H), 3,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,98 – 2,82 (m, 2H), 1,82 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 2,9 Hz, 2H).
1191a		

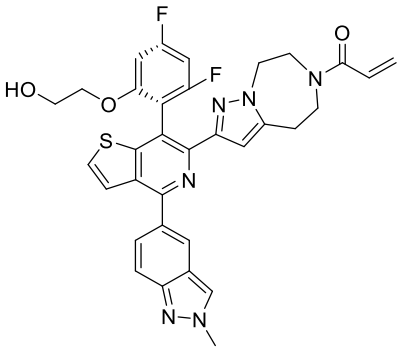
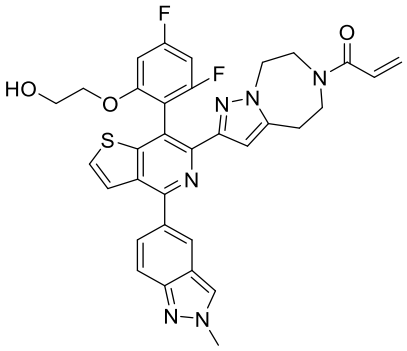
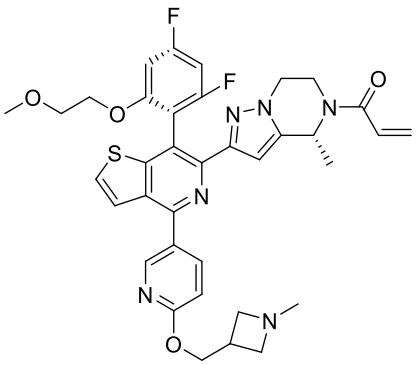
1192		LCMS m/z [M+1]: 679,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 – 6,81 (m, 2H), 6,80 – 6,70 (m, 1H), 6,30 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,18 – 3,95 (m, 4H), 3,51 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,21 – 3,03 (m, 5H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,49 – 1,36 (m, 2H).
1192a		
1193		LCMS m/z [M+1]: 682,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 2H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,84-6,03 (m, 2H), 5,48-5,71 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 2H), 4,05-4,13 (m, 3H), 3,54-3,58 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,84-2,90 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,39-1,52 (m, 3H), 1,21-1,38 (m, 4H).

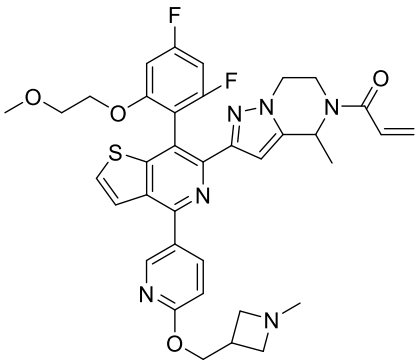
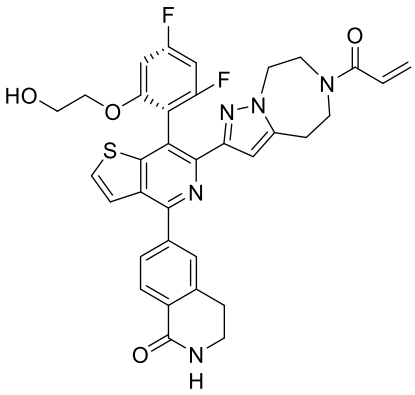
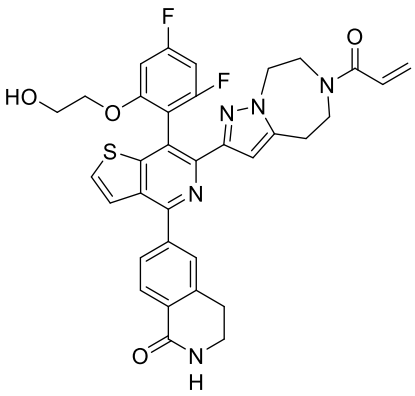
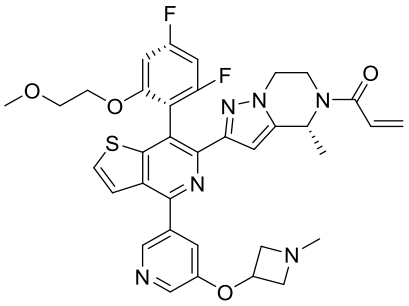
1193a		
1194		LCMS m/z [M+1]: 660,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, J= 5,6 Hz, 1H),7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 6,77-6,88 (m, 1H), 6,67-6,76 (m, 1H), 6,20-6,36 (m, 1H), 6,04-6,17 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,39-5,74 (m, 1H), 4,50 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,19-4,30 (m, 1H), 4,03 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,52-3,63 (m, 2H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 1,34-1,52 (m, 3H).
1194a		

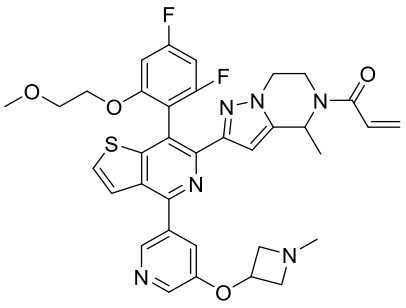
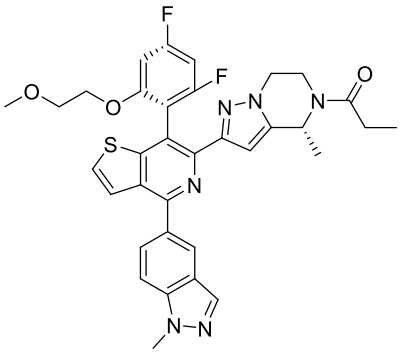
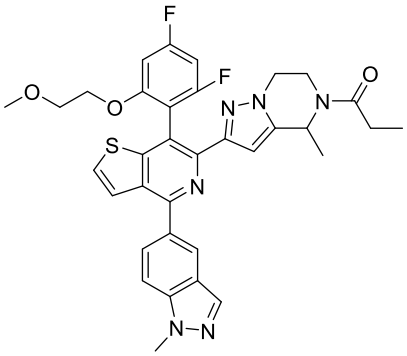
1195		LCMS m/z [M+1]: 671,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,94 (m, 2H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,24-6,35 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,4, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,15-4,24 (m, 1H), 3,95-4,15 (m, 3H), 3,65-3,94 (m, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,37-1,55 (m, 3H).
1195a		
1196		LCMS m/z [M+1]: 679,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,93 (m, 2H), 6,67-6,75 (m, 1H), 6,28 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,3, 10,6 Hz, 1H), 5,44-5,76 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,17-4,23 (m, 1H), 3,95-4,13 (m, 5H), 3,49-3,62 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,38-1,54 (m, 3H).

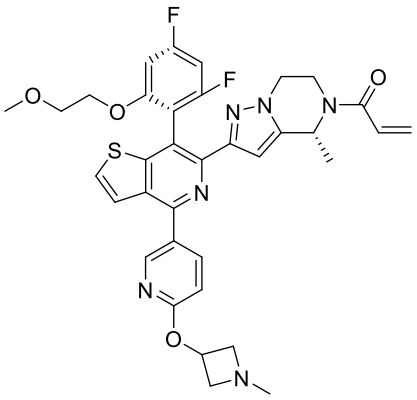
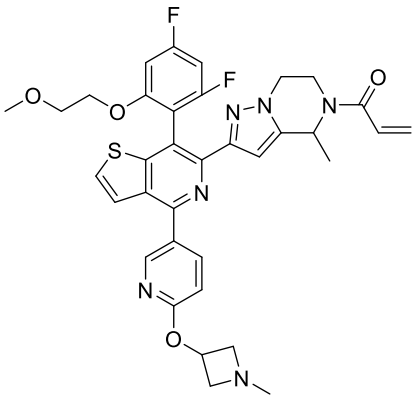
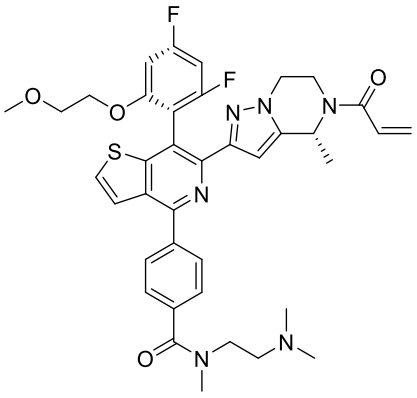
1196a		
1197		LCMS m/z [M+1]: 668,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05-8,07 (m, 1H), 7,72-7,79 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 2H), 6,98 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,79-6,83 (m, 2H), 6,29 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,00-6,02 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,48-5,70 (m, 1H), 4,44-4,57 (m, 2H), 4,22-4,32 (m, 2H), 4,05-4,14 (m, 3H), 3,56-3,59 (m, 3H), 2,88-2,91 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,32-1,52 (m, 3H), 1,19-1,31 (m, 4H).
1197a		
1198		LCMS m/z [M+1]: 658,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,80-6,91 (m, 2H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,20-6,38 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,80 (m, 1H), 5,18 - 5,35 (m, 1H), 4,35 - 4,62 (m, 4H), 4,21- 4,28 (m,

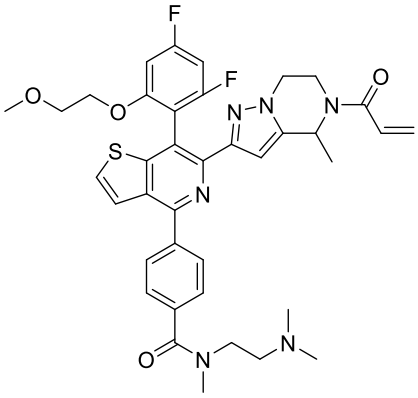
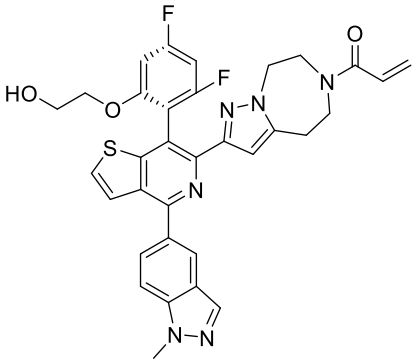
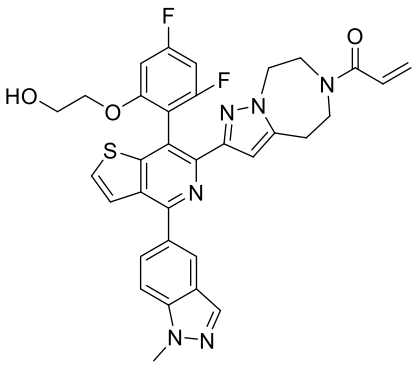
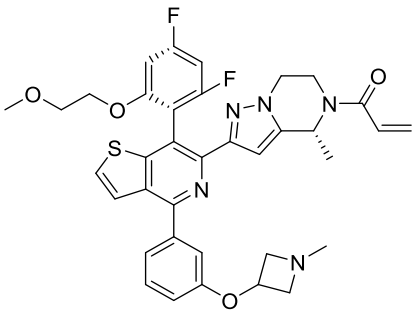
		2H), 3,98-4,17 (m, 4H), 3,52-3,65 (m, 3H), 3,04-3,09 (m, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1198a		
1199		LCMS m/z [M+1]: 675,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,3, 5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,81-6,90 (m, 2H), 6,68-6,73 (m, 1H), 6,23-6,37 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,4, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,78 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,17-4,21 (m, 1H), 4,01-4,15 (m, 3H), 3,66 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 9H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1199a		

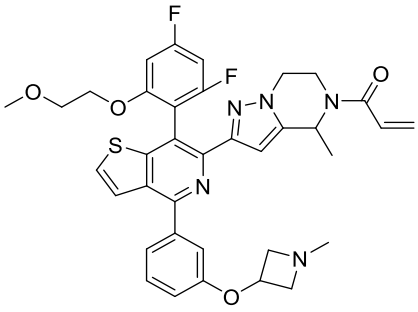
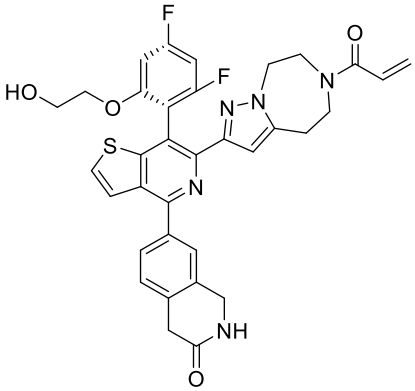
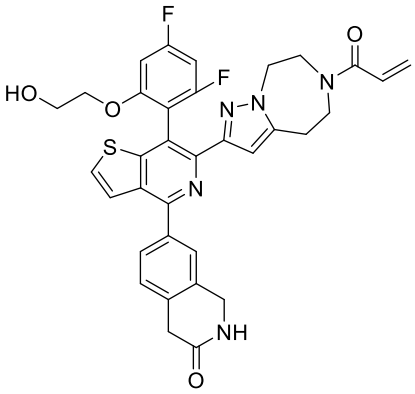
1200		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87-7,96 (m, 3H), 7,00 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,82-6,89 (m, 2H), 6,27 (dd, J = 1,8, 16,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,33 (s, 3H), 4,04-4,08 (m, 1H), 3,94-4,01 (m, 3H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,58 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,94-2,97 (m, 2H).
1200a		
1201		LCMS m/z [M+1]: 687,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78-8,80 (m, 1H), 8,37-8,41 (m, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,7, 11,3 Hz, 1H), 6,70-6,92 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,6, 10,7 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,61 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,36-4,52 (m, 3H), 4,19-4,24 (m, 2H), 4,02-4,16 (m, 4H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,99 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,37-1,53 (m, 3H).

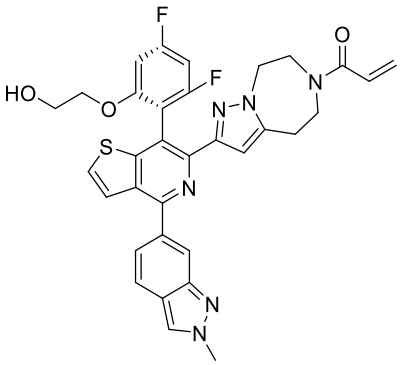
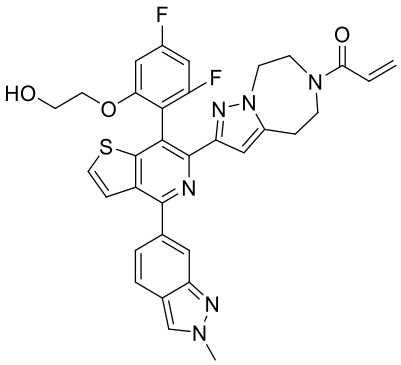
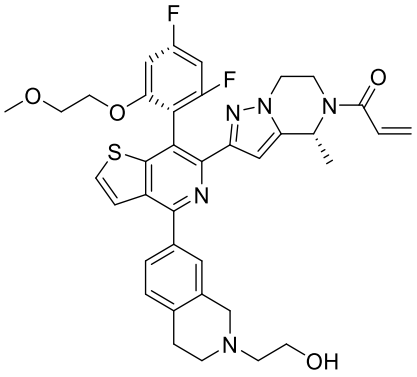
1201a		
1202		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88-8,00 (m, 3H), 7,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 6,75-6,88 (m, 2H), 6,26 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,41-4,42 (m, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,93-3,97 (m, 3H), 3,79-3,80 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,51-3,58 (m, 2H), 3,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,87-2,99 (m, 2H).
1202a		
1203		LCMS m/z [M+1]: 673,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,27-6,30 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,39-5,70 (m, 1H), 4,41-4,54 (m,

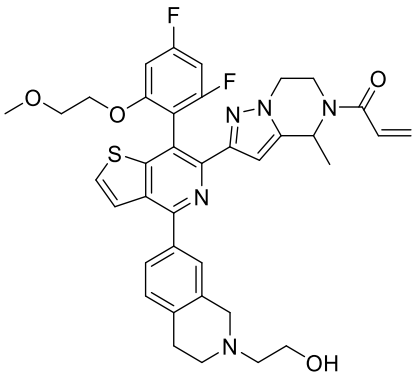
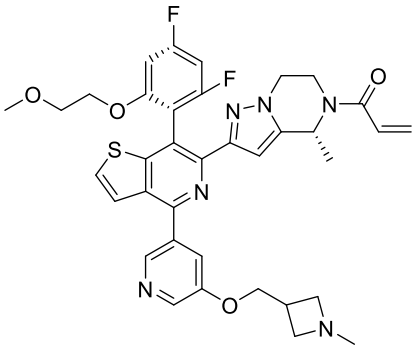
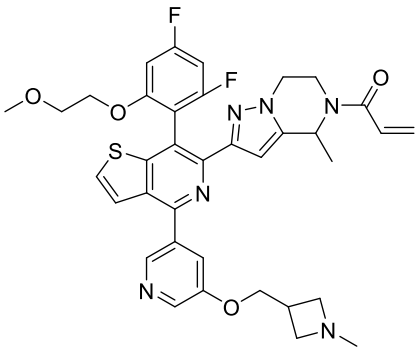
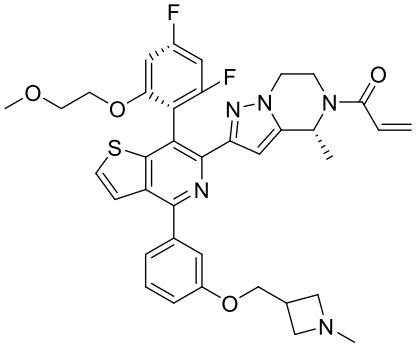
		3H), 4,22-4,29 (m, 2H), 4,06-4,11 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 3H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,33-1,55 (m, 3H).
1203a		
1204		LCMS m/z [M+1]: 643,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,97 (m, 2H), 7,03 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,36-5,69 (m, 1H), 4,27-4,37 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,14-4,16 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,53 (q, J =7,2 Hz, 2H), 1,29-1,39 (m, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
1204a		

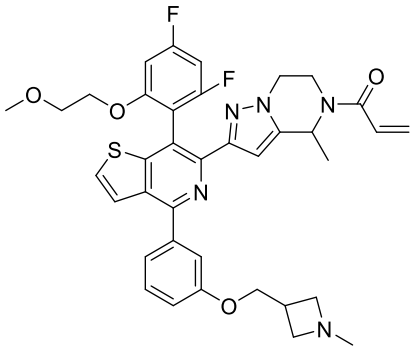
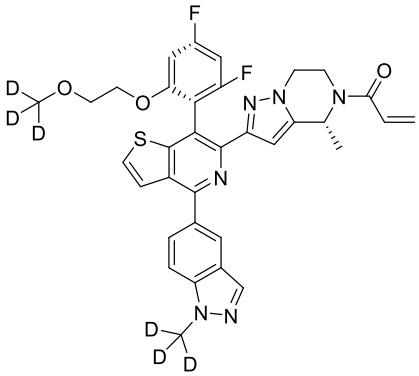
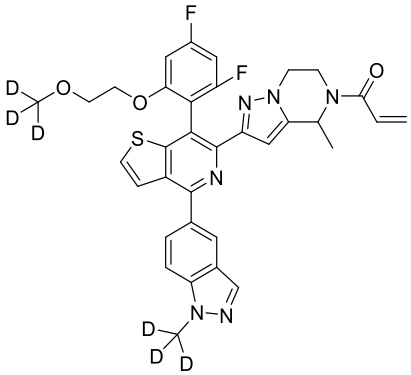
1205		LCMS m/z [M+1]: 673,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,68-6,74 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,50-5,63 (m, 1H), 4,52 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,04-4,08 (m, 3H), 3,41-3,43 (m, 2H), 3,03-3,07 (m, 6H), 1,37-1,52 (m, 3H).
1205a		
1206		LCMS m/z [M+1]: 715,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78 -6,96 (m, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,23-6,36 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,43-5,77 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 3,93-4,15 (m, 5H), 3,53 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,07 (s, 6H), 3,05 (s, 3H), 1,36-1,53 (m, 3H).

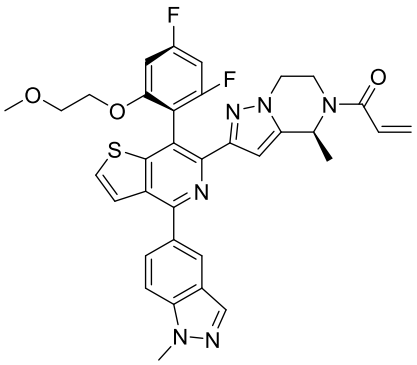
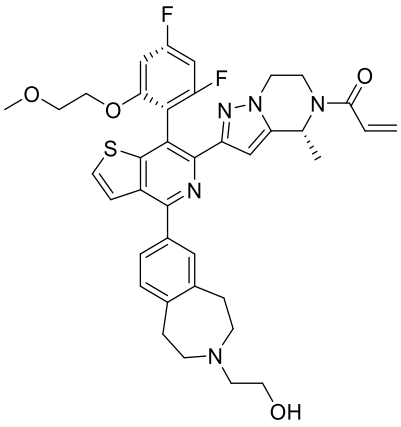
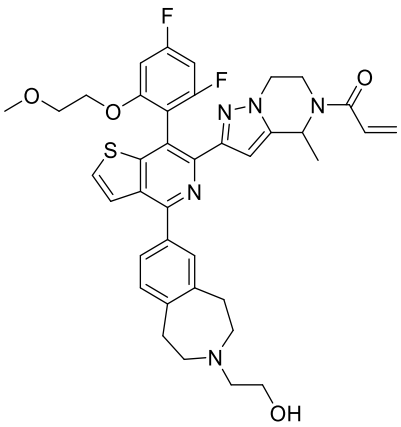
1206a		
1207		LCMS m/z [M+1]: 627,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00-8,14 (m, 2H), 7,82-7,99 (m, 2H), 6,98 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,76-6,94 (m, 2H), 6,27 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,43-4,51 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,70-4,10 (m, 6H), 3,58 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,86 – 3,05 (m, 2H).
1207a		
1208		LCMS m/z [M+1]: 672,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,68 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,70 – 6,91 (m, 2H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,41 – 5,76 (m, 1H), 5,20 – 5,37 (m, 1H), 4,36 – 4,60 (m, 2H),

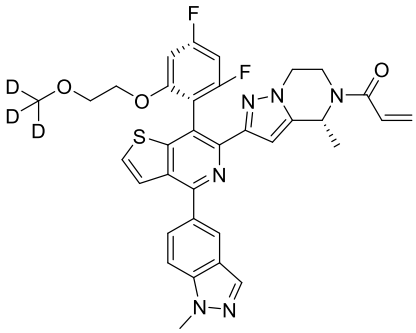
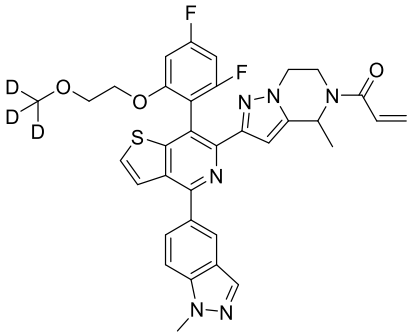
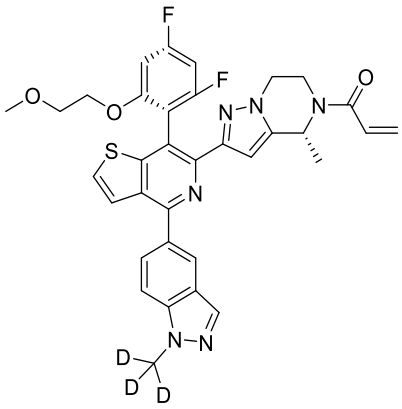
		4,02 – 4,31 (m, 5H), 3,45 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,99 – 3,11 (m, 6H), 1,34–1,60 (m, 3H).
1208a		
1209		LCMS m/z [M+1]: 642,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87-7,92 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,27 (dd, J = 1,8, 16,7 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,20-4,53 (m, 3H), 3,90-4,08 (m, 3H), 3,70-3,88 (m, 4H), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,90-2,98 (m, 2H).
1209a		

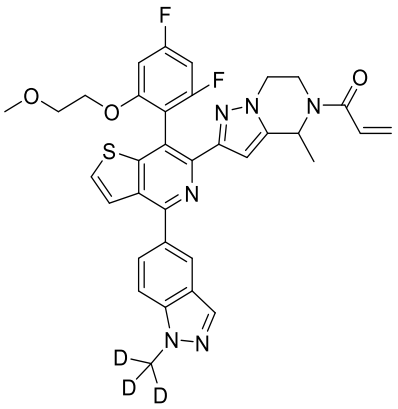
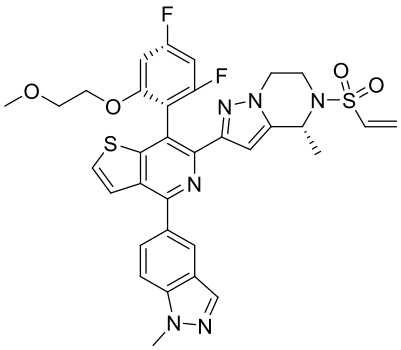
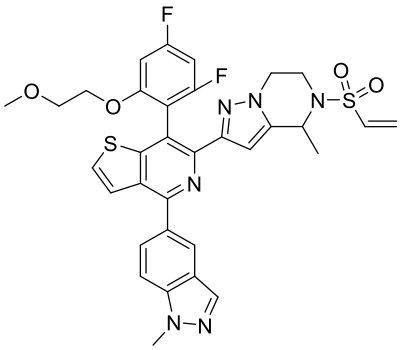
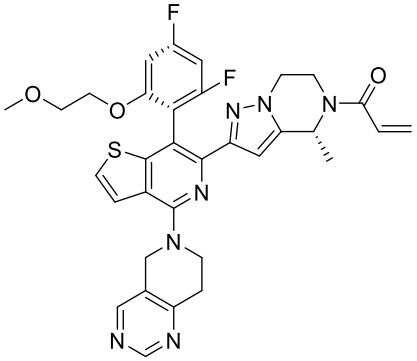
1210		LCMS m/z [M+1]: 627,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 6,27 (dd, J = 1,8, 16,7 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 1,7, 10,7 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,33 (s, 3H), 3,90-4,10 (m, 3H), 3,70-3,88 (m, 2H), 3,58 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,90-2,98 (m, 2H).
1210a		
1211		LCMS m/z [M+1]: 686,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,86 – 7,91 (m, 2H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 – 6,94 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,60-4,79 (m, 2H), 4,25 (dd, J = 2,9, 12,8 Hz, 1H), 3,87 – 4,20 (m, 6H), 3,53 – 3,69 (m, 1H), 3,46 – 3,52 (m, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,41-1,55 (m, 3H).

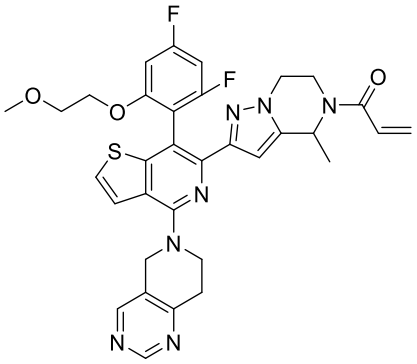
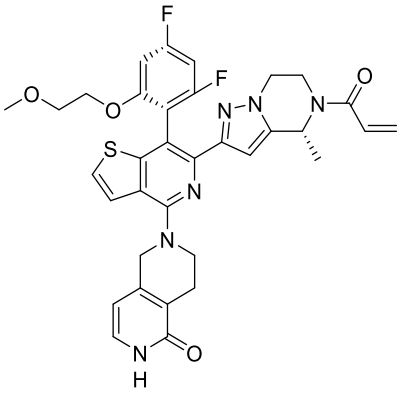
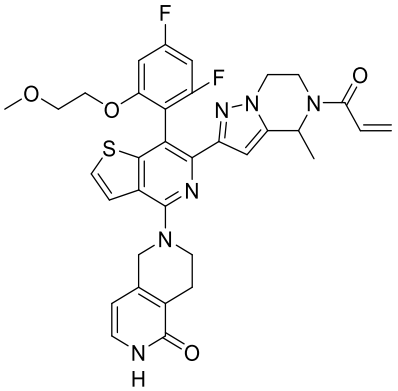
1211a		
1212		LCMS m/z [M+1]: 687,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5,5, 2,6 Hz, 1H), 6,77-6,97 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 9,0, 7,1 Hz, 1H), 6,20-6,40 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,38-5,75 (m, 1H), 4,33-4,59 (m, 4H), 3,96-4,31 (m, 6H), 3,34-3,54 (m, 3H), 2,95-3,08(m, 5H), 1,34-1,53 (m, 1H).
1212a		
1213		LCMS m/z [M+1]: 686,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (dd, J = 1,6, 5,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,8, 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,27-7,36 (m, 1H), 6,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,72-6,89 (m, 2H), 6,23-6,35 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,8, 10,8 Hz, 1H), 5,42-

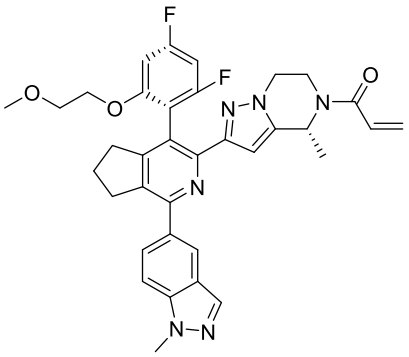
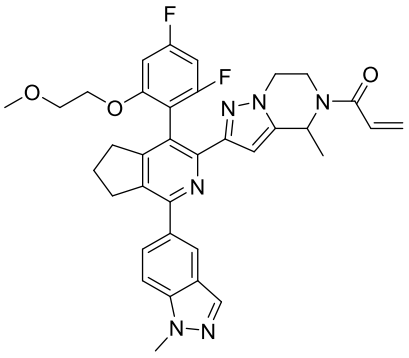
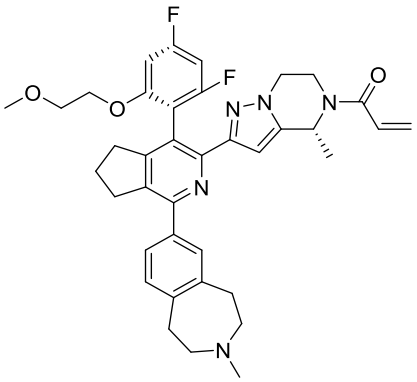
		5,78 (m, 1H), 4,38 -4,53 (m, 2H), 4,18-4,34 (m, 4H), 4,03-4,17 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,33-1,51 (m, 3H).
1213a		
1214		LCMS m/z [M+1]: 647,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,2, 10,4 Hz, 2H), 6,83-7,04 (m, 3H), 6,30 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,3, 10,7 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 3,0, 12,9 Hz, 1H), 4,10-4,18 (m, 3H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 1,41-1,55 (m, 3H).
1214a		

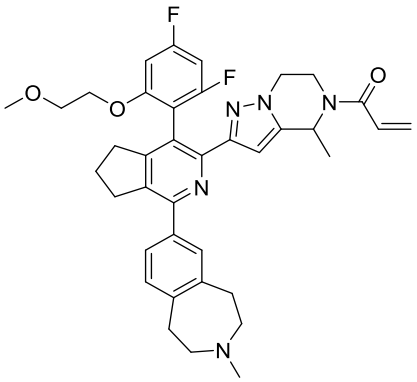
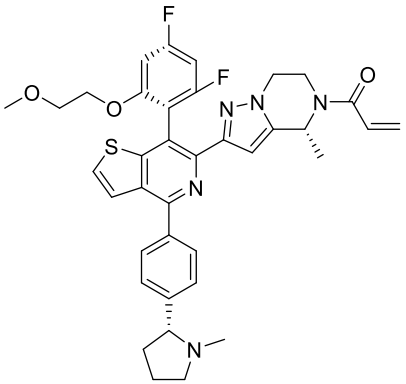
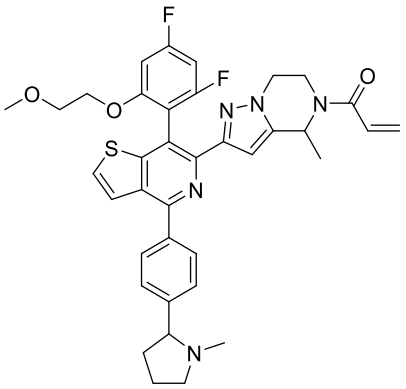
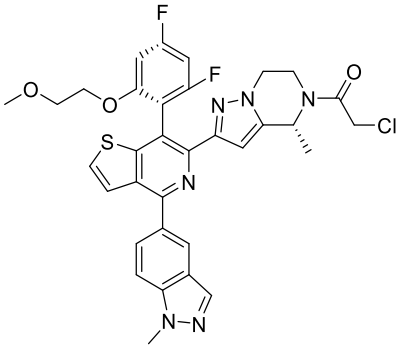
1215		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 7,66-7,79 (m, 3H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,63-6,74 (m, 1H), 6,22-6,36 (m, 1H), 6,11-6,21 (m, 1H), 5,81 (dd, J = 1,4, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,74 (m, 1H), 4,50-4,66 (m, 2H), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,94-4,12 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,42-1,54 (m, 3H).
1216		LCMS m/z [M+1]: 700,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,66-6,71 (m, 1H), 6,22-6,37 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,79-5,86 (m, 1H), 5,40-5,77 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 3,95-4,15 (m, 3H), 3,85-3,90 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,18-3,27 (m, 8H), 3,08-3,14 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1216a		

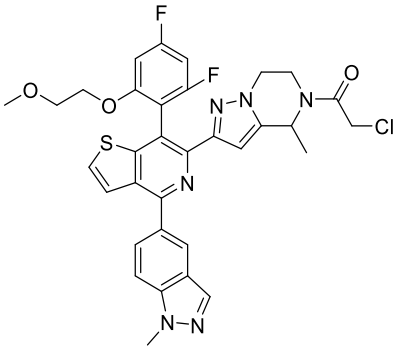
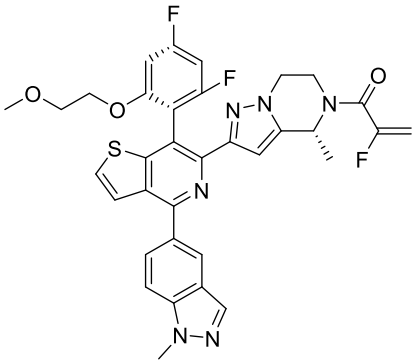
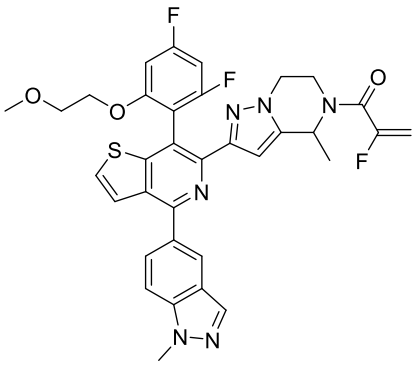
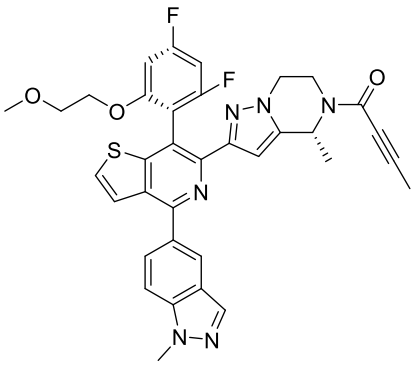
1217		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,86-7,94 (m, 2H), 7,03 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,30 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,79 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,07-4,19 (m, 3H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 1,35-1,53 (m, 3H).
1217a		
1218		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,70-6,95 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,2, 10,7 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,52 (dd, J = 7,6, 10,2 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 2,9, 12,6 Hz, 1H), 3,98-4,17 (m, 3H), 3,86-3,96 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,64-2,69 (m, 1H), 2,33-2,49 (m, 3H), 1,41-1,54 (m, 3H).

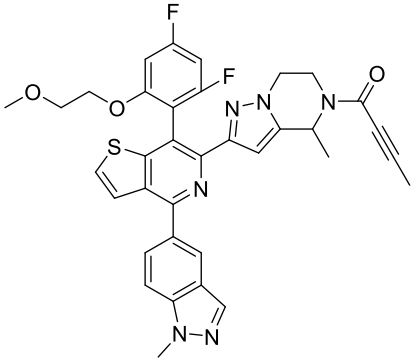
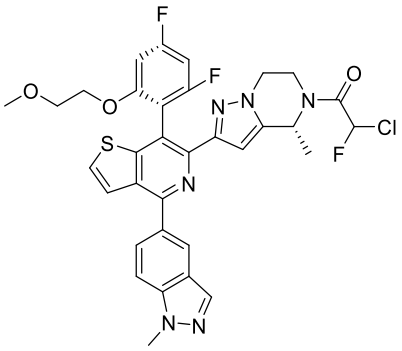
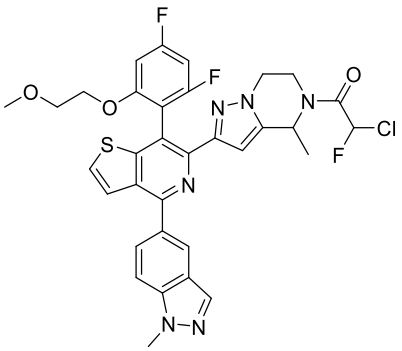
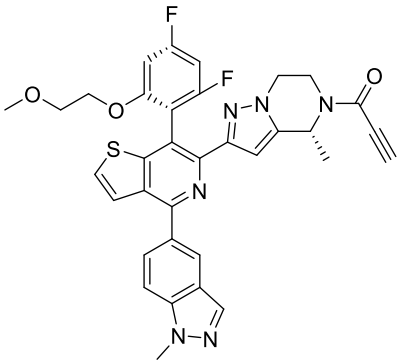
1218a		
1219		LCMS m/z [M+1]: 677,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H), 7,76-7,89 (m, 2H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,76-6,87 (m, 1H), 6,61-6,75 (m, 1H), 6,24 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,92-6,04 (m, 2H), 5,10-5,19 (m, 1H), 4,21-4,29 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,04-4,17 (m, 4H), 3,62-3,75 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
1219a		
1220		LCMS m/z [M+1]: 644,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,69-6,88 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,4, 10,6 Hz, 1H) , 5,41-5,73 (m,

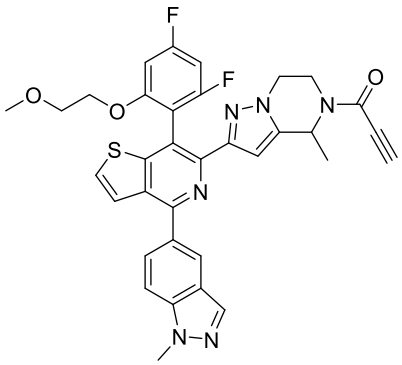
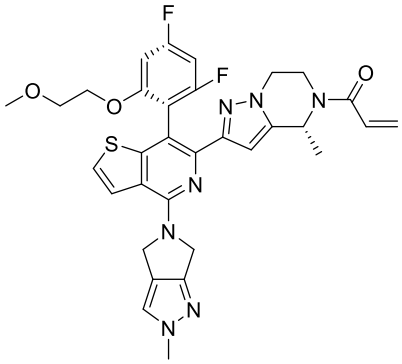
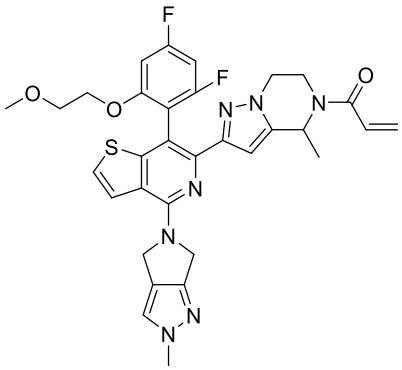
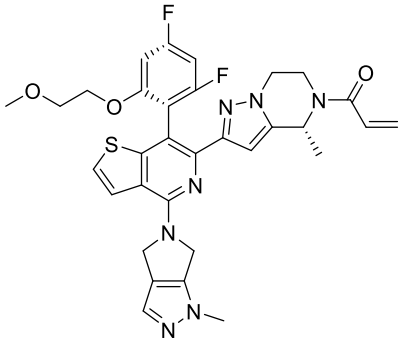
		1H), 5,17 (s, 2H), 4,26-4,36 (m, 3H), 4,02-4,11 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 1,32-1,51 (m, 3H).
1220a		
1221		LCMS m/z [M+1]: 659,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54–7,64 (m, 2H), 7,30 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,74–6,91 (m, 2H), 6,63 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,23–6,34 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,41–5,75 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,86–4,21 (m, 6H), 3,39 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 1,35–1,54 (m, 3H).
1221a		

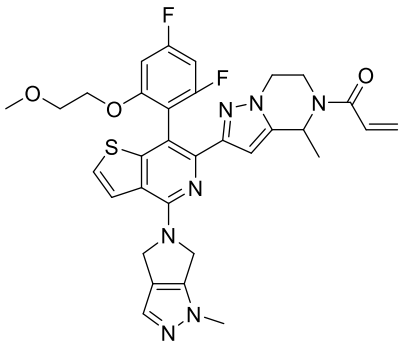
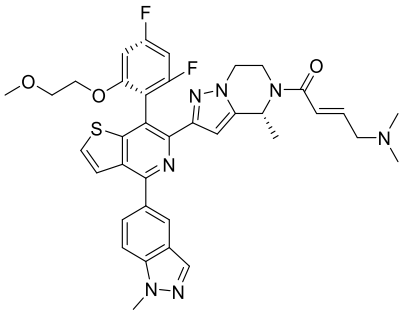
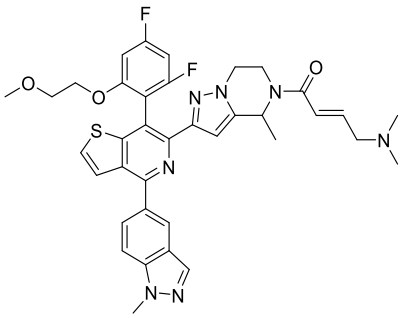
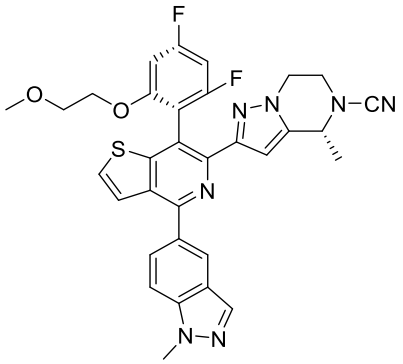
1222		LCMS m/z [M+1]: 625,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 – 6,75 (m, 2H), 6,70 – 6,58 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 5H), 4,09 – 3,93 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,56 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,29 – 3,16 (m, 5H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,79 – 2,67 (m, 1H), 2,22 – 2,08 (m, 2H), 1,54 – 1,36 (m, 3H).
1222a		
1223		LCMS m/z [M+1]: 654,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 31,5, 13,4 Hz, 2H), 6,49 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,72 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,13 – 3,83 (m, 4H), 3,63 (s, 1H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,33 – 3,22 (m, 1H), 3,17 – 2,84 (m, 12H), 2,82 – 2,70 (m, J = 16,2, 8,3 Hz, 1H), 2,68 – 2,52 (m, 4H), 2,07 – 1,91 (m, J = 13,9, 6,3 Hz, 2H), 1,38 – 1,23 (m, 3H).

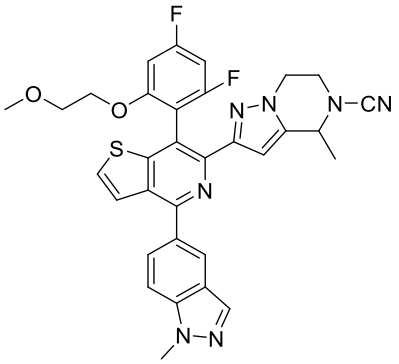
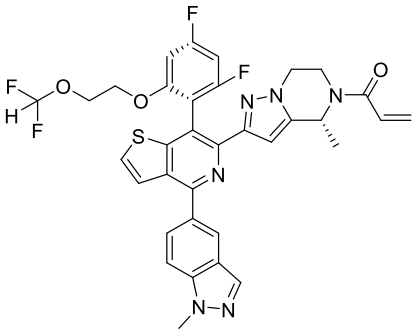
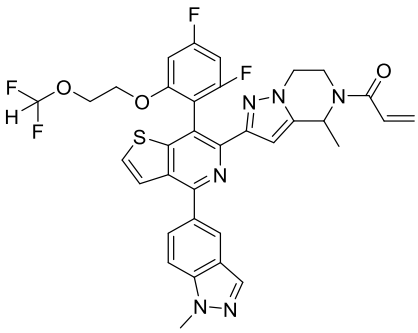
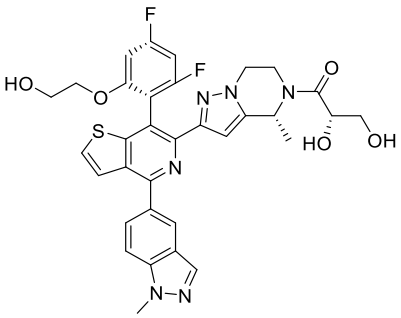
1223a		
1224		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 7,2, 13,4 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 7,2, 12,0 Hz, 2H), 6,81-7,02 (m, 3H), 6,29 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 3,0, 13,1 Hz, 1H), 4,03 – 4,24 (m, 3H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,41-1,56 (m, 3H).
1224a		
1225		LCMS m/z [M+1]: 663,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,37 (s, 1H), 8,15-8,17 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 1,5 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,68-7,78 (m, 3H), 6,86 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,65-6,73 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,31-5,65 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,96-4,26 (m, 8H), 3,65-3,90 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,48-1,58 (m, 1H),

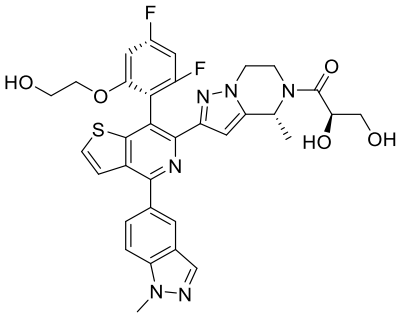
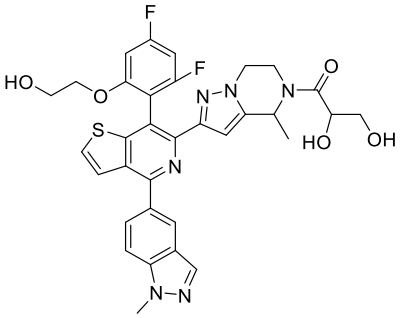
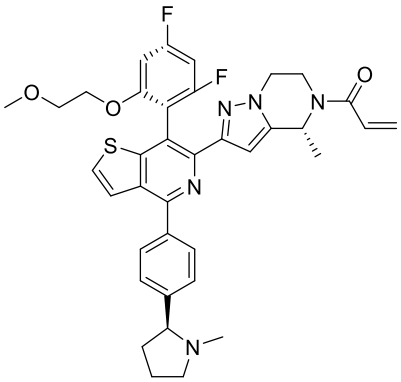
		1,38 (d, J = 6,3 Hz, 2H).
1225a		
1226		LCMS m/z [M+1]: 659,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,4 Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75-7,83 (m, 2H), 6,92 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,42-5,54 (m, 1H), 5,30-5,40 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,04-4,20 (m, 6H), 3,61-3,85 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
1226a		
1227		LCMS m/z [M+1]: 653,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,66-7,76 (m, 3H), 6,86 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,65-6,73 (m, 1H), 6,17-6,25 (m, 1H), 5,55-5,71 (m, 1H), 4,64-4,80 (m, 1H), 3,72-4,25 (m, 8H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,06 (s, 3H),

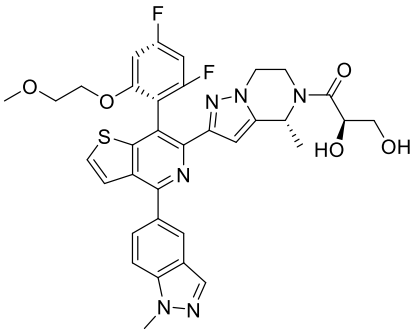
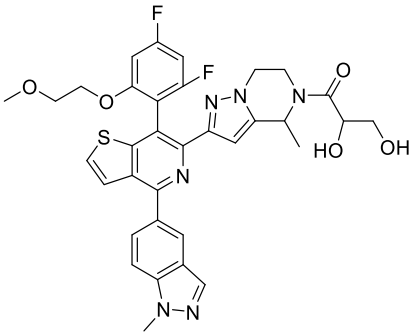
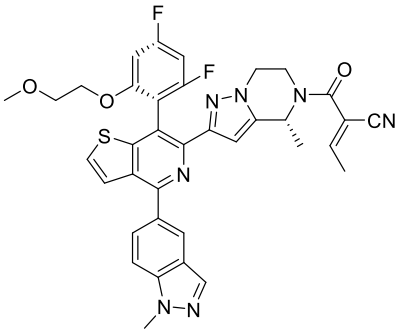
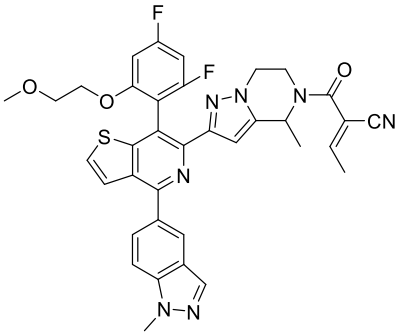
		1,35-1,53 (m, 3H).
1227a		
1228		LCMS m/z [M+1]: 681,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 6,98-7,14 (m, 1H), 6,86 (d, J = 10,6 Hz 1H), 6,66-6,75 (m, 1H), 6,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,55-5,65 (m, 1H), 3,95-4,27 (m, 8H), 3,72-3,84 (m, 1H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,04 (s, 3H).
1228a		
1229		LCMS m/z [M+1]: 639,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 6,86 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,65-6,71 (m, 1H), 6,23 (d, J = 20,5 Hz, 1H), 5,59-5,73 (m, 1H), 4,69-4,81 (m, 1H), 3,95-4,26 (m, 8H), 3,38-3,48 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,39-1,54 (m, 3H).

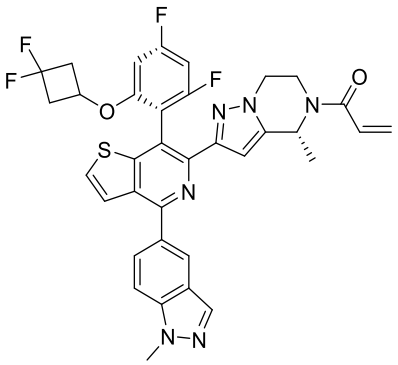
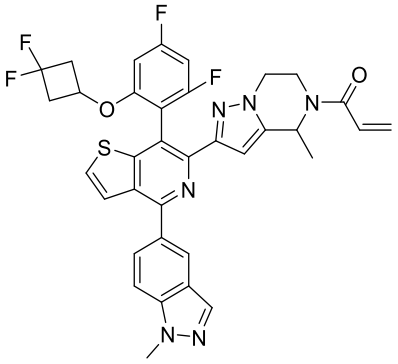
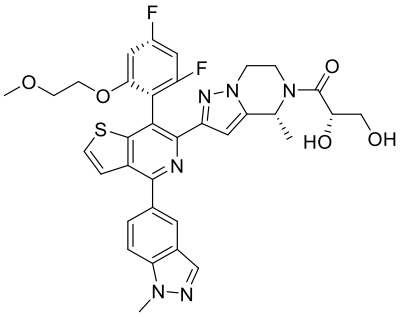
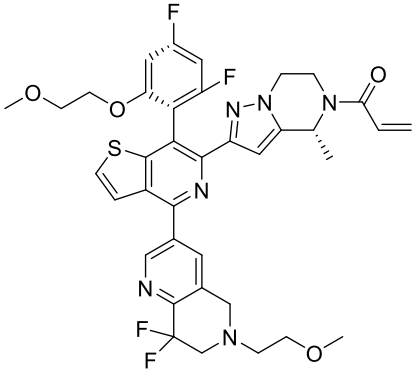
1229a		
1230		LCMS m/z [M+1]: 632,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,73-6,90 (m, 2H), 6,61 (td, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 6,20-6,38 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,34-5,75 (m, 1H), 5,06 (s, 4H), 4,10-4,19 (m, 1H), 3,96-4,10 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,41 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1230a		
1231		LCMS m/z [M+1]: 632,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,73-6,90 (m, 2H), 6,62 (td, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 6,20-6,38 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,34-5,75 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,10-4,19 (m, 1H), 3,96-4,10 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,41 (t, J = 4,6

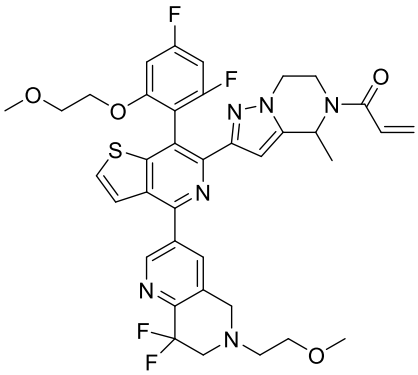
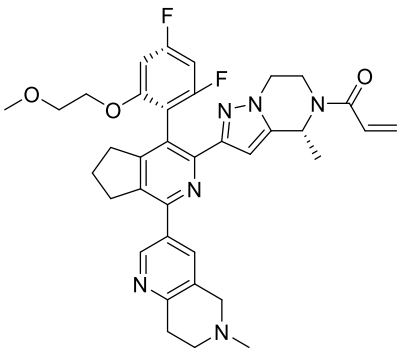
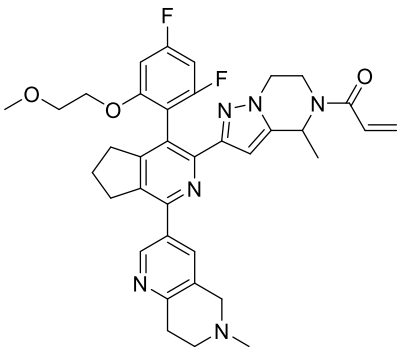
		Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).
1231a		
1232		LCMS m/z [M+1]: 698,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02-8,07 (m, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77-7,87 (m, 2H), 6,90-7,07 (m, 2H), 6,69-6,84 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,41-5,79 (m, 1H), 4,25-4,34 (m, 1H), 4,04-4,21 (m, 6H), 3,96 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 1,35-1,55 (m, 3H).
1232a		
1233		LCMS m/z [M+1]: 612,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,67-7,78 (m, 3H), 6,85 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,64-6,73 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,64 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,12-4,21 (m, 5H), 3,93-4,12 (m, 2H), 3,81-3,91 (m, 1H), 3,64-3,76 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,57 (d, J

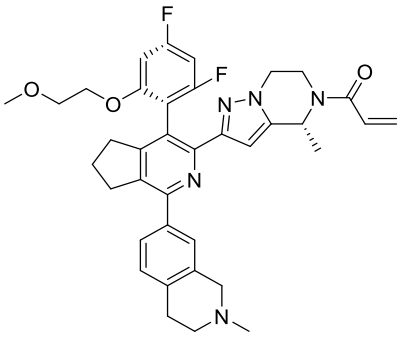
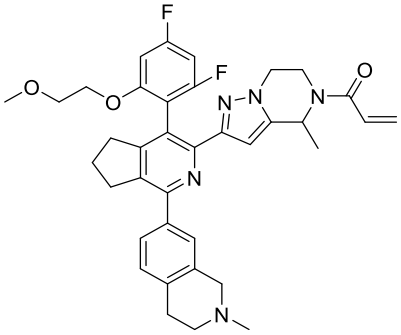
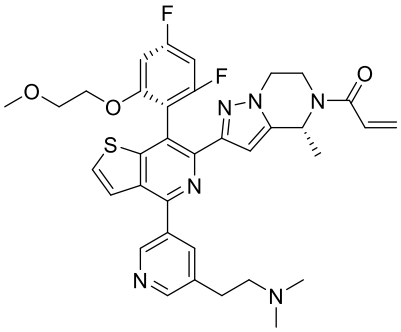
		= 6,8 Hz, 3H).
1233a		
1234		LCMS m/z [M+1]: 677,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,99- 8,08 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 7,2, 16,9 Hz, 2H), 6,80-7,00 (m, 3H), 5,71-6,32 (m, 4H), 5,42-5,70 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 2,8, 12,3 Hz, 1H), 4,01 – 4,25 (m, 6H), 3,88 (s, 2H), 1,41-1,54 (m, 3H).
1234a		
1235		LCMS m/z [M+1]: 661,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 6,87 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,70 (td, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,55-5,72 (m, 1H), 4,49-4,58 (m, 2H), 4,13-4,17 (m, 5 H), 4,03-4,08 (m, 2H), 3,55-3,76 (m, 5H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz).

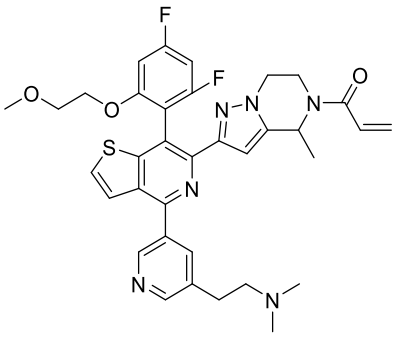
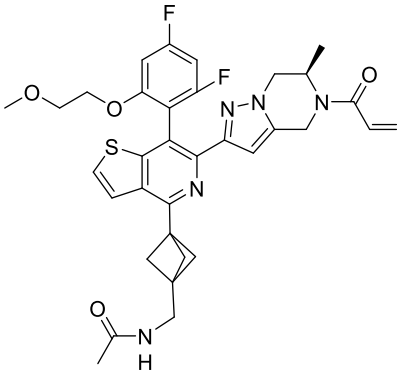
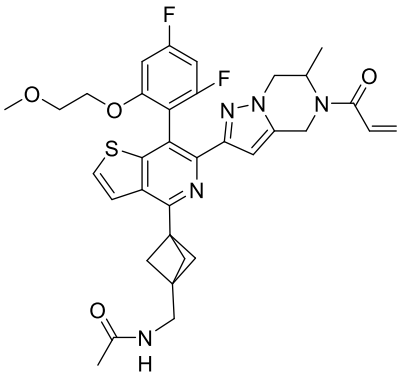
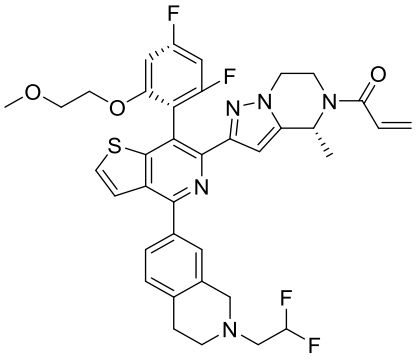
1236		LCMS m/z [M+1]: 661,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 6,87 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,70 (td, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,55-5,72 (m, 1H), 4,49-4,58 (m, 2H), 4,13-4,17 (m, 5 H), 4,03-4,08 (m, 2H), 3,55-3,76 (m, 5H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz).
1236a		
1237		LCMS m/z [M+1]: 670,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,71 (td, J = 2,1, 9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,48-5,70 (m, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,01-4,11 (m, 3H), 3,87-3,93 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,62-2,70 (m, 1H), 1,42-1,55 (m, 3H).

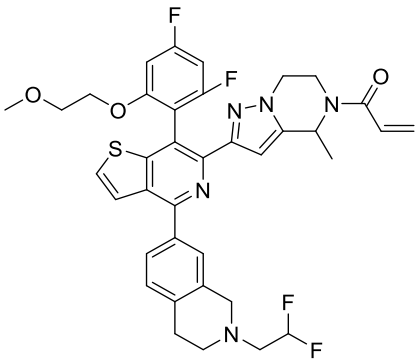
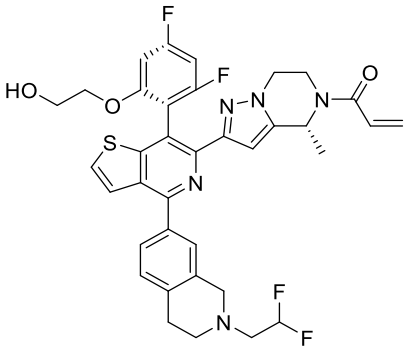
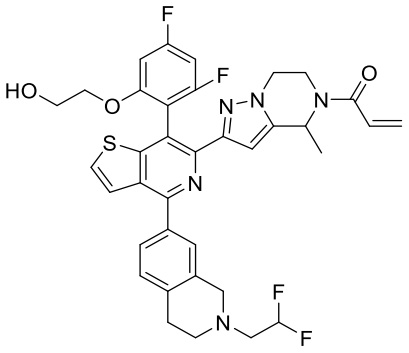
1238		LCMS m/z [M+1]: 675,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 1,2, 8,7 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 6,88 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,64-5,66 (m, 1H), 4,51-4,65 (m, 2H), 4,02-4,17 (m, 7H), 3,67-3,75 (m, 3H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,38-1,61 (m, 3H).
1238a		
1239		LCMS m/z [M+1]: 680,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 – 8,09 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 7,2, 12,9 Hz, 2H), 7,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 2,1, 9,3 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,24 – 4,53 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,14 (dd, J = 4,1, 8,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,18 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,41-1,54 (m, 3H).
1239a		

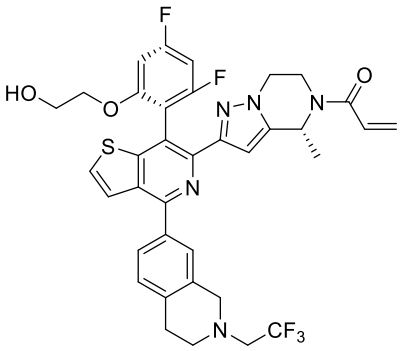
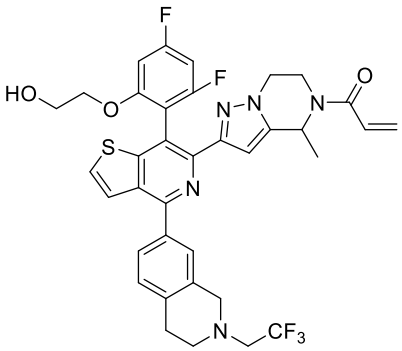
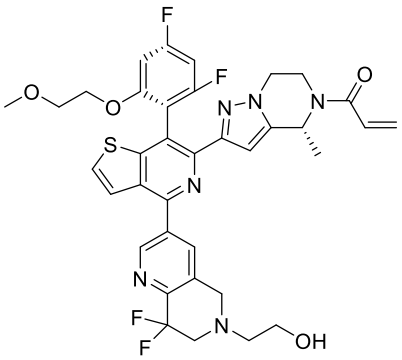
1240		LCMS m/z [M+1]: 673,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 6,73-6,91 (m, 2H), 6,62-6,72 (m, 1H), 6,10-6,36 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,76 (m, 1H), 4,60-4,72 (m, 1H), 3,90-4,25 (m, 5H), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,40-2,58 (m, 1H), 1,91-2,10 (m, 1H), 1,38-1,56 (m, 3H).
1240a		
1241		LCMS m/z [M+1]: 675,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,39 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 1,2, 9,0 Hz, 1H), 7,68-7,80 (m, 3H), 6,88 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,73 (td, J = 2,1, 9,3 Hz,1 H), 6,18 (s, 1H), 5,51-5,75 (m, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 3,91-4,28 (m, 7H), 3,61-3,88 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
1242		LCMS m/z [M+1]: 737,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,69-6,95 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,52 (s, 2H),

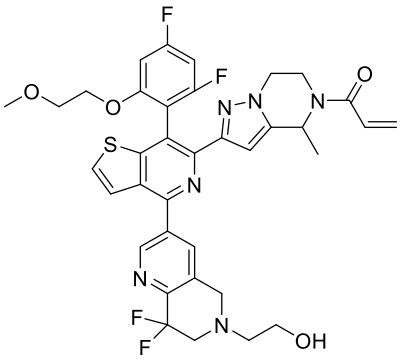
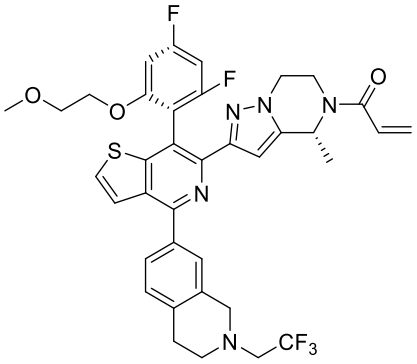
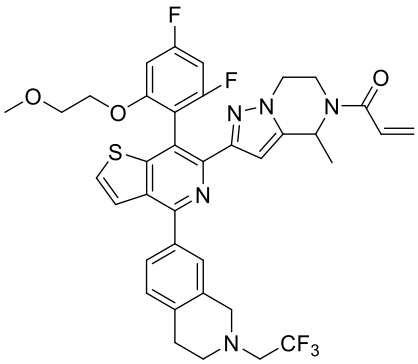
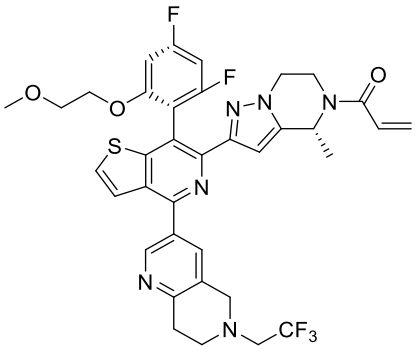
		4,21 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 3,90-4,14 (m, 5H), 3,79-3,81 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,36-3,44 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 1,41-1,54 (m, 3H).
1242a		
1243		LCMS m/z [M+1]: 641,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 28,0, 13,6 Hz, 2H), 6,63 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,26-3,90 (m, 4H), 3,86-3,65 (m, 3H), 3,54 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,30-3,19 (m, 5H), 3,16 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,02-2,82 (m, 3H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 3H).
1243a		

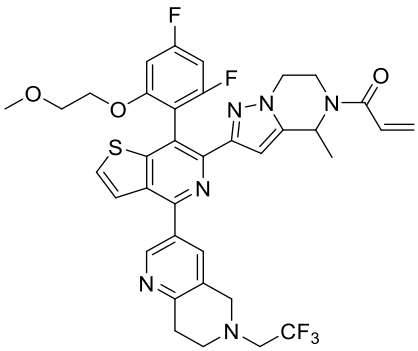
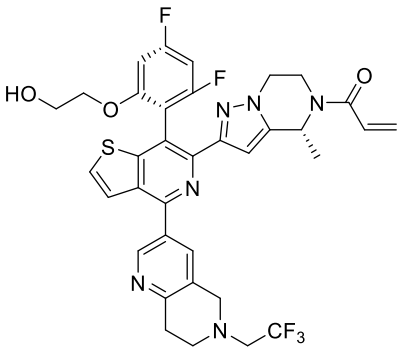
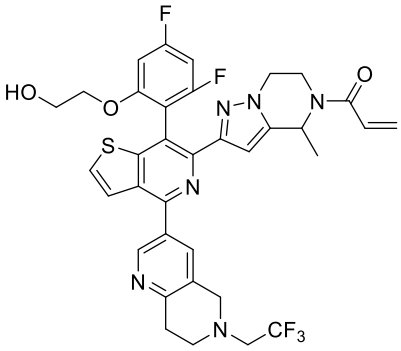
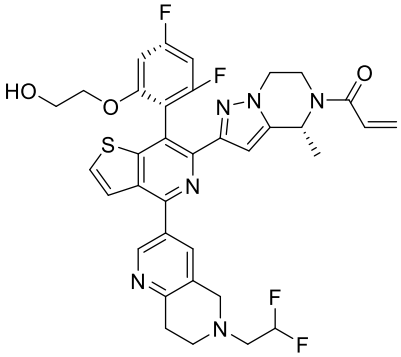
1244		LCMS m/z [M+1]: 640,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,19 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,63-5,41 (m, 1H), 4,73-4,23 (m, 4H), 4,15-3,93 (m, 4H), 3,84-3,60 (m, 2H), 3,45 (t, J = 4,0 Hz, 3H), 3,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,20-3,07 (m, 5H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (dd, J = 14,8, 8,4 Hz, 1H), 2,16 (dt, J = 12,8, 6,2 Hz, 2H), 1,37-1,22 (m, 3H).
1244a		
1245		LCMS m/z [M+1]: 659,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80-6,96 (m, 2H), 6,72 (td, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,22-6,36 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,1, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,75 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 3,96-4,17 (m, 3H), 3,52-3,62 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 1,35-1,52 (m, 3H).

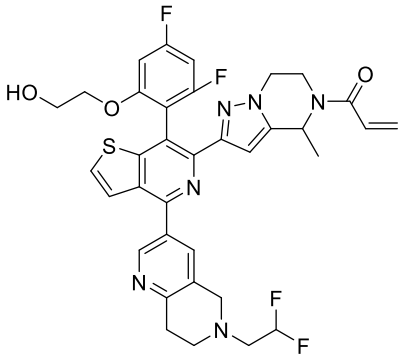
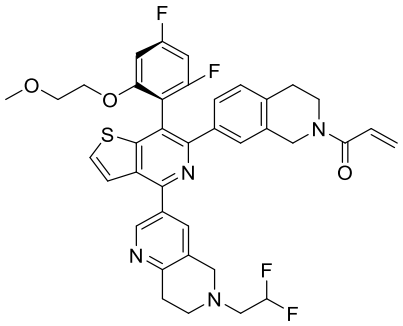
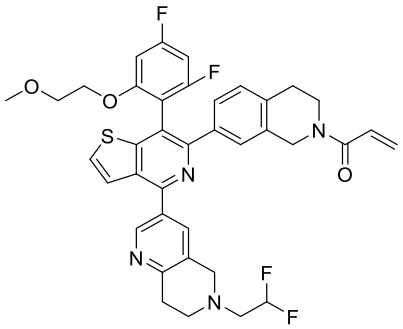
1245a		
1246		LCMS m/z [M+1]: 648,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 – 6,63 (m, 2H), 6,60 – 6,50 (m, 1H), 6,25 – 6,05 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,12– 4,90 (m, 1H), 4,75 – 4,50 (m, 1H), 4,40 – 4,18 (m, 1H), 4,18 – 3,75 (m, 4H), 3,40 – 3,22 (m, 4H), 2,91 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,01 – 1,81 (m, 3H), 1,15 – 0,95 (m, 3H).
1246a		
1248		LCMS m/z [M+1]: 706,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82-7,87 (m, 2H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,8 Hz 1H), 6,78-6,88 (m, 1H), 6,67-6,77 (m, 1H), 6,21-6,65 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,17-4,29 (m, 1H), 3,96-4,16

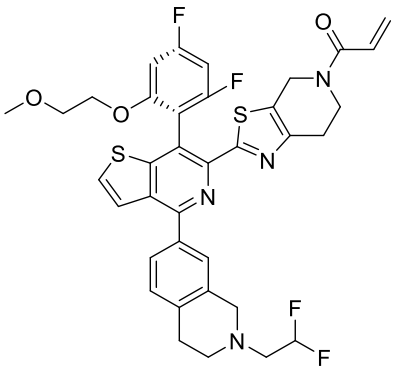
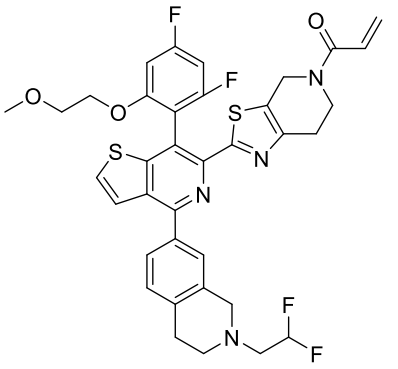
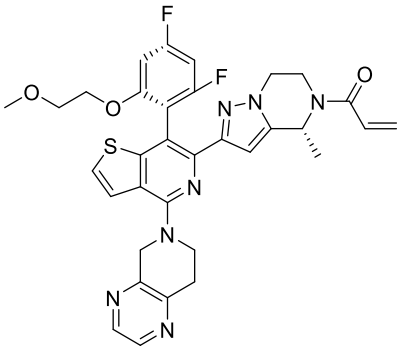
		(m, 3H), 3,75-3,88 (m, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,35-1,55 (m, 3H).
1248a		
1249		LCMS m/z [M+1]: 692,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H),7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80-7,87 (m, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,78-6,89 (m, 1H), 6,69-6,87 (m, 1H), 6,47-6,66 (m, 1H), 6,21-6,38 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,3, 10,6 Hz, 1H), 5,44-5,75 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,22-4,29 (m, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,79-3,90 (m, 2H), 3,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,51-3,64 (m, 2H), 3,36 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,35-1,51 (m, 3H).
1249a		

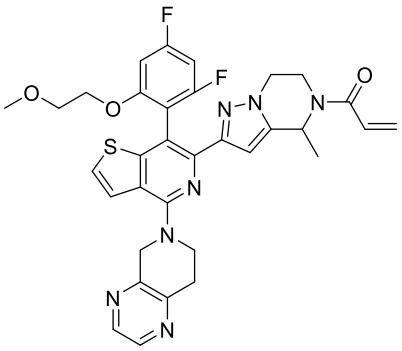
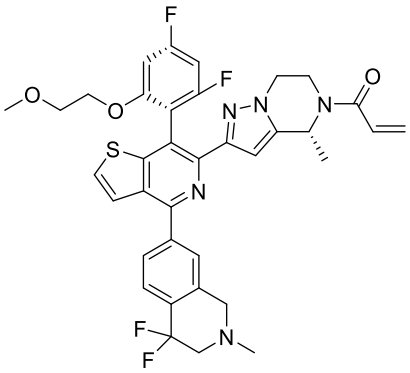
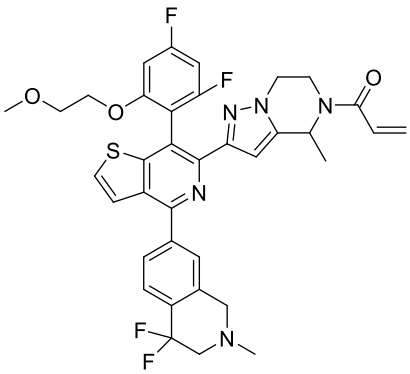
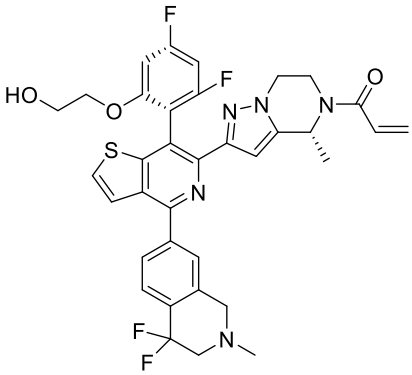
1250		LCMS m/z [M+1]: 710,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J=11,0 Hz, 1H), 6,82 (t, J=9,1 Hz, 2H), 6,28-6,32 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (dd, J=1,6 , 10,6 Hz, 1H), 5,49-5,71 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,31-4,37 (m, 1H), 3,97-4,23 (m, 5H), 3,78 (s, 1H), 3,59 (dd, J=3,7, 9,1 Hz, 2H), 3,40 (q, J=9,8 Hz, 2H), 3,13 (d, J=4,3 Hz, 4H), 1,40-1,53 (m, 3H).
1250a		
1251		LCMS m/z [M+1]: 723,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71-6,92 (m, 3H), 6,28 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,5, 10,7 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,21 (dd, J = 3,0, 12,7 Hz, 1H), 3,94-4,11 (m, 7H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,28-3,33 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,41-1,54 (m, 3H).

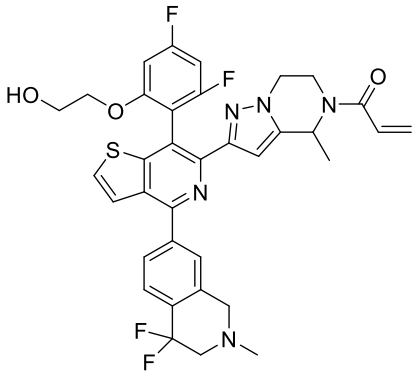
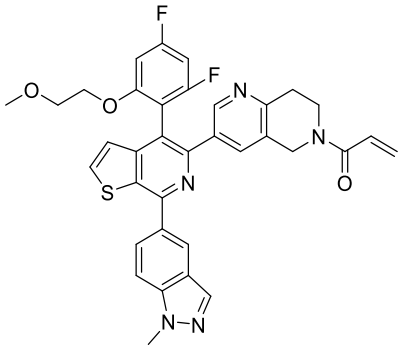
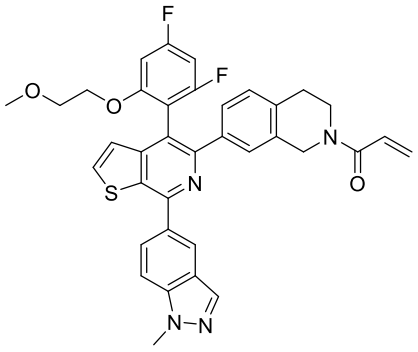
1251a		
1252		LCMS m/z [M+1]: 724,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,66 – 6,87 (m, 3H), 6,27 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,5, 10,6 Hz, 1H), 5,42-5,71 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 2,9, 12,5 Hz, 1H), 3,92-4,11 (m, 5H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,01-3,05 (m, 7H), 1,41-1,54 (m, 3H).
1252a		
1253		LCMS m/z [M+1]: 725,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,96 (m, 2H), 6,67 -6,78 (m, 1H), 6,29 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,6 , 10,6 Hz, 1H), 5,49-5,70 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,98-4,16 (m, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,44 (dt, J = 7,0,

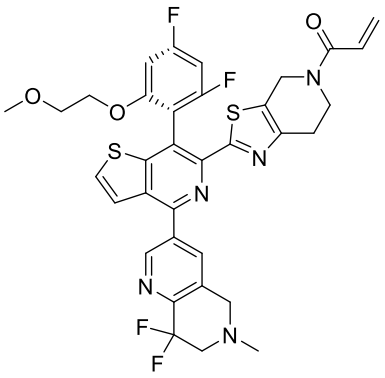
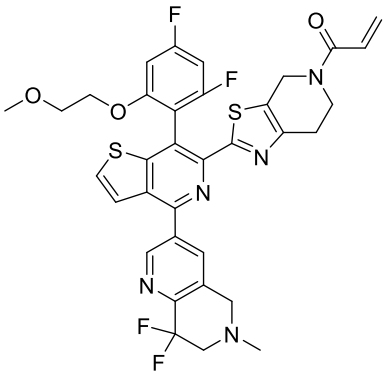
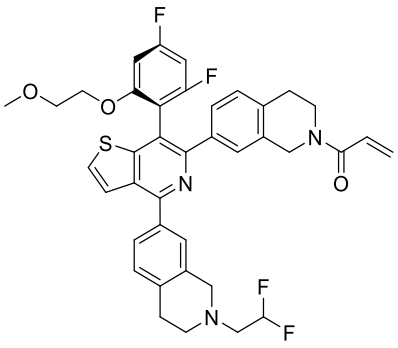
		9,2 Hz, 4H), 3,04 (s, 3H), 1,40-1,53 (m, 3H).
1253a		
1254		LCMS m/z [M+1]: 711,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,69 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,21- 6,30 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 1,6 , 10,6 Hz, 1H), 5,49-5,70 (m, 1H), 4,38-4,60 (m, 1H), 4,19 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,86-4,13 (m, 5H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,39 - 3,64 (m, 3H), 3,16 (dd, J = 5,2, 16,4 Hz, 5H), 1,40-1,54 (m, 3H).
1254a		
1255		LCMS m/z [M+1]: 693,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 9,23 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,69-6,92 (m, 3H), 6,10-6,40 (m, 3H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,40-5,80 (m, 1H), 4,34 (s, 2H),

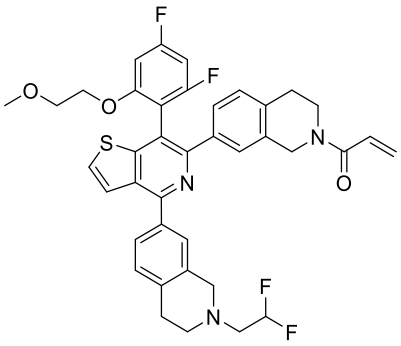
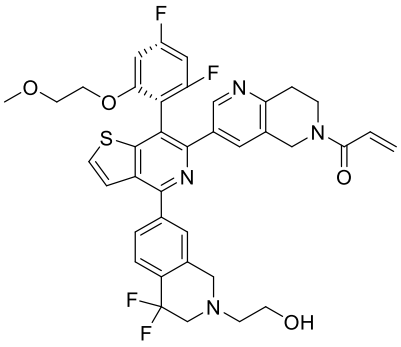
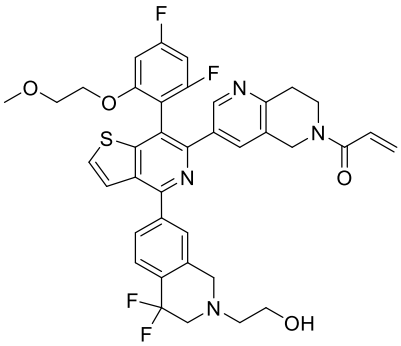
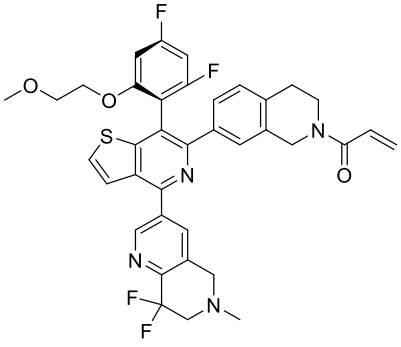
		3,95-4,30 (m, 4H), 3,45-3,60 (m, 2H), 3,30-3,45 (m, 6H), 1,35-1,55 (m, 3H).
1255a		
1256		LCMS m/z [M+1]: 703,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,45 (d, J=14,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,82-6,65 (m, 2H), 6,55 (dd, J=9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,29-5,94 (m, 2H), 5,68 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J=12,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,03-3,85 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 5H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,89-2,74 (m, 2H).
1256a		

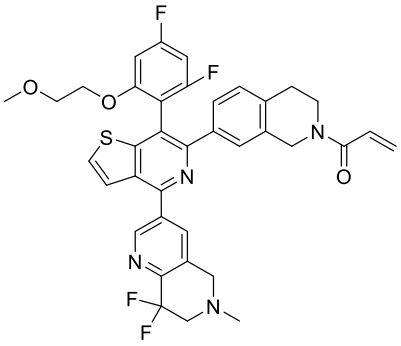
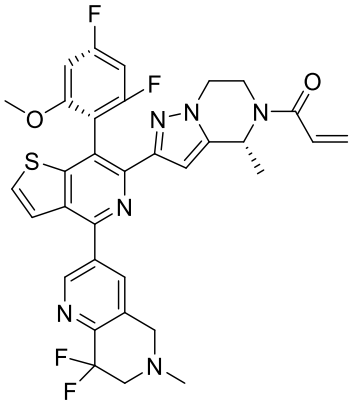
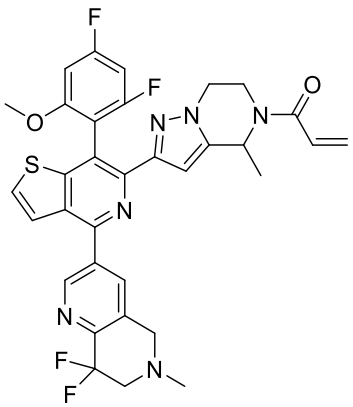
1257		LCMS m/z [M+1]: 709,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=16,9, 10,7 Hz, 2H), 6,74 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,27 (d, J=15,4 Hz, 1H), 5,82 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,90-4,71 (m, 3H), 4,11-3,95 (m, 4H), 3,94-3,80 (m, 5H), 3,42-3,35 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H).
1257a		
1258		LCMS m/z [M+1]: 644,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49-8,53 (m, 2H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79-6,95 (m, 2H), 6,70-6,79 (m, 1H), 6,29 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,82 (s, J = 1,8 Hz, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,78 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,25-4,35 (m, 3H), 3,55-4,22 (m, 4H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,03 (s, 3H), 1,37-1,53 (m, 3H).

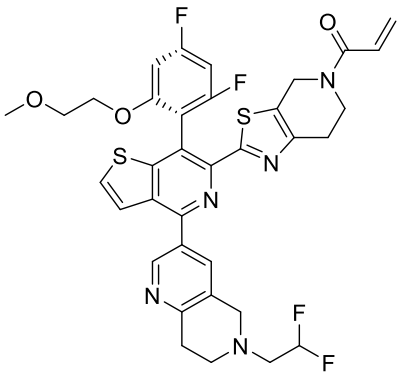
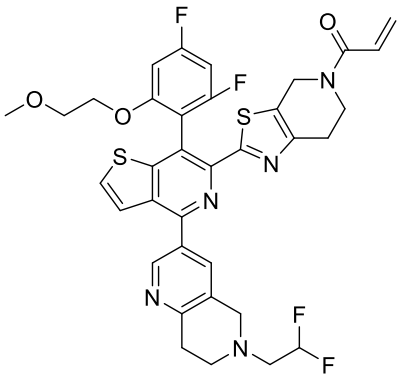
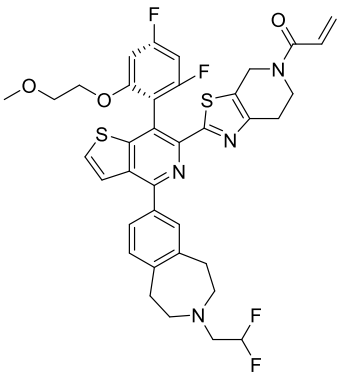
1258a		
1259		LCMS m/z [M+1]: 692,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87-7,94 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 1,3 Hz, 10,5 Hz, 1H), 5,40-5,76 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 1H), 3,86-4,13 (m, 5H), 3,33-3,46 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,35-1,54 (m, 3H).
1259a		
1260		LCMS m/z [M+1]: 678,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96-8,01 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,63-6,72 (m, 1H), 6,14-6,36 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 1,2 Hz, 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,76 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,87-4,12 (m, 3H), 3,82 (s, 2H),

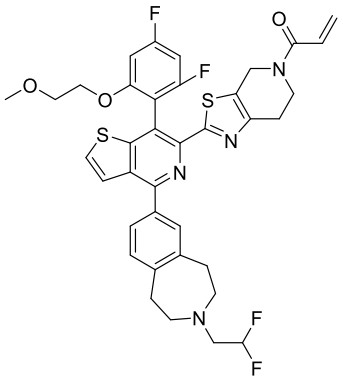
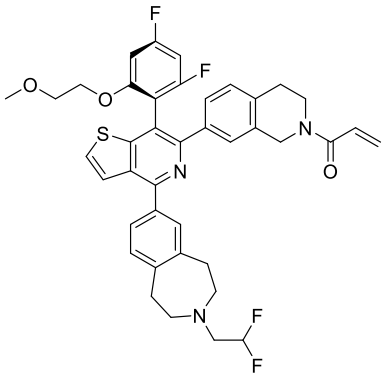
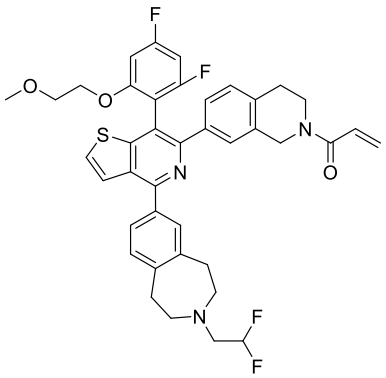
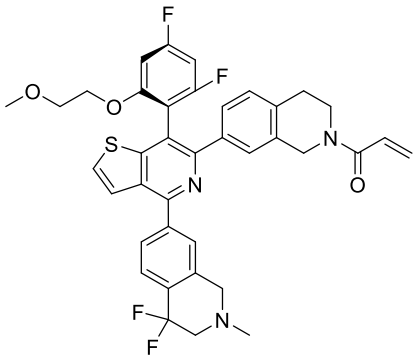
		3,40-3,79 (m, 3H), 3,16 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,36-1,55 (m, 3H).
1260a		
1261		LCMS m/z [M+1]: 638,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 0,9, 5,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,73 (td, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,02 - 4,11 (m, 4H), 3,49 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,10-3,21 (m, 5H).
1262		LCMS m/z [M+1]: 637,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55-8,61 (m, 1H), 8,35-8,46 (m, 1H), 8,22-8,27 (m, 1H), 8,12-8,18 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76-6,89 (m, 2H), 6,60-6,69 (m, 1H), 6,19-6,29 (m, 1H), 5,74-5,83 (m, 1H), 4,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,08-4,14 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 2H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,18 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,86-3,00 (m, 2H).

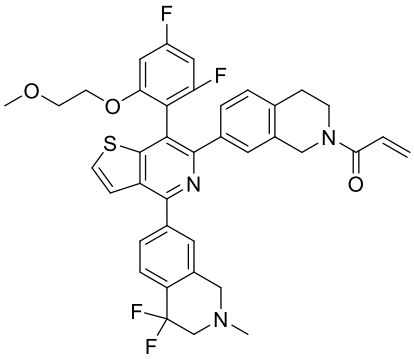
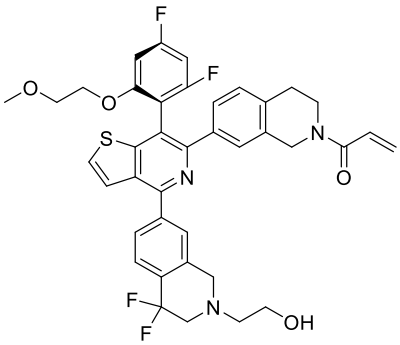
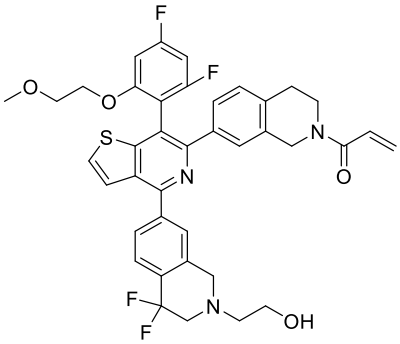
1263		LCMS m/z [M+1]: 696,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,83 – 6,57 (m, 3H), 6,15 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 4,00 – 3,76 (m, 4H), 3,57 – 3,44 (m, 2H), 3,27 – 3,22 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,64 -2,54 (s, 2H).
1263a		
1264		LCMS m/z [M+1]: 702,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J=16,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=16,5, 10,6 Hz, 2H), 6,65 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,31-6,22 (m, 1H), 5,81 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,80-4,67 (m, 4H), 4,09 (dd, J=13,8, 9,0 Hz, 2H), 3,90-3,71 (m, 6H), 3,52 (dd, J=8,5, 3,4 Hz, 2H), 3,37 (t, J=6,3 Hz, 3H), 3,17 (d, J=3,6 Hz, 2H), 2,95 (dd, J=14,7, 8,7 Hz, 2H).

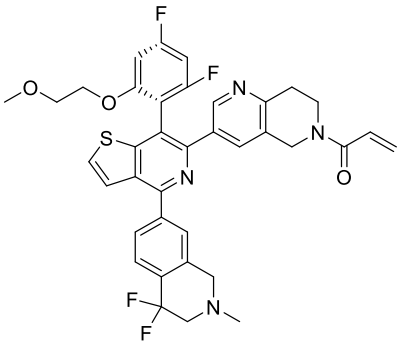
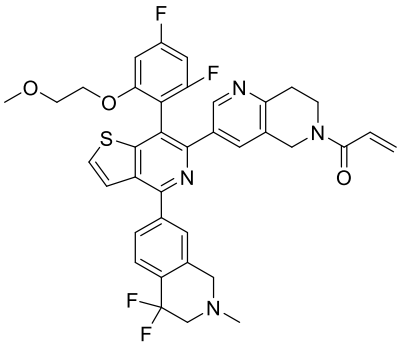
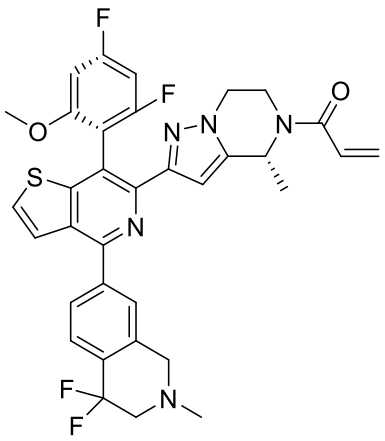
1264a		
1265		LCMS m/z [M+1]: 719,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 13,9, 4,5 Hz, 2H), 6,71 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 16,8, 6,4 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 22,6 Hz, 2H), 4,15 – 4,05 (m, 2H), 4,00 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 3,83 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,07 – 3,00 (m, 2H), 2,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H).
1265a		
1266		LCMS m/z [M+1]: 689,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 17,2, 11,2 Hz, 2H), 6,67 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H),

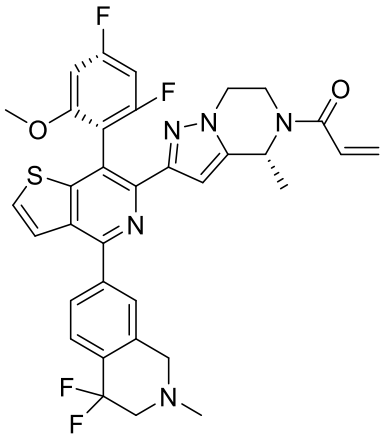
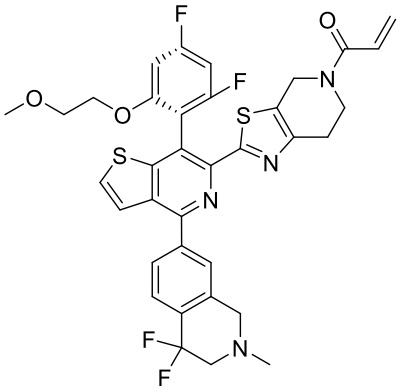
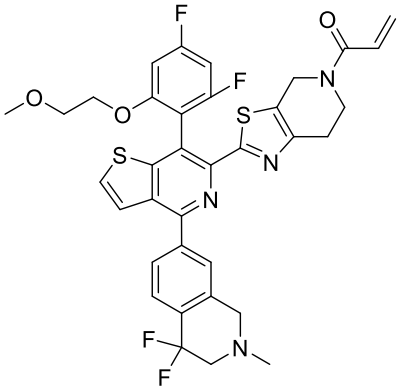
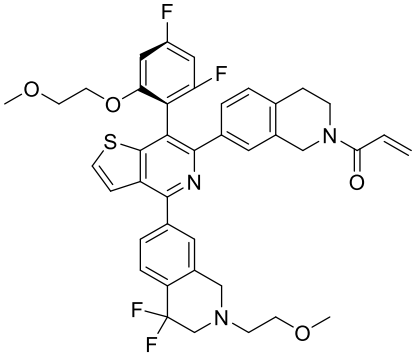
		6,34 – 6,18 (m, 1H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 4,17 – 3,93 (m, 4H), 3,90 – 3,75 (m, 1H), 3,87 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,57 – 3,43 (m, 2H), 3,15 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 3,04 (d, J = 10,3 Hz, 3H), 2,98 – 2,85 (m, 2H).
1266a		
1267		LCMS m/z [M+1]: 649,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,80 (m, 2H), 6,74 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,40 – 6,20 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,7, 1,5 Hz, 1H), 5,76 – 5,45 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,52 – 4,30(m, 1H), 4,23 (dd, J = 12,7, 2,8 Hz, 1H), 4,15 – 3,95 (m, 3H), 3,92– 3,50 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,56 – 1,35(m, 3H).
1267a		

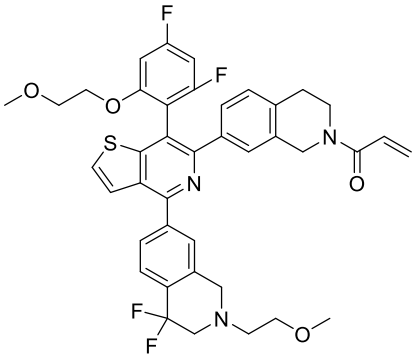
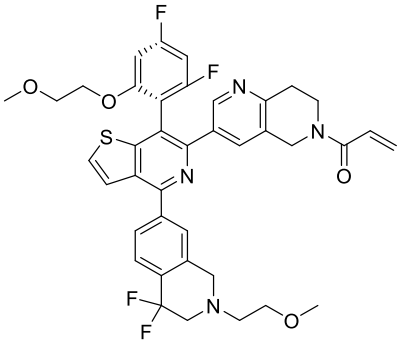
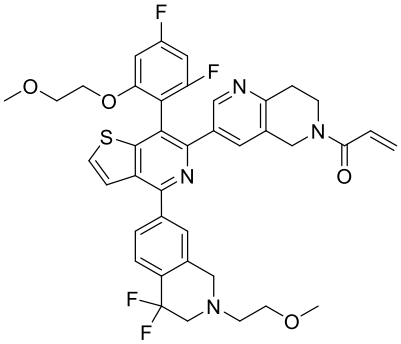
1269		LCMS m/z [M+1]: 710,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,41 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,89 (t, J=11,5 Hz, 2H), 6,75 (t, J=9,3 Hz, 1H), 6,36-6,07 (m, 2H), 5,82 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,85 (d, J=17,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,12-3,85 (m, 4H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,31-3,09 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,71 (d, J=23,1 Hz, 2H).
1269a		
1270		LCMS m/z [M+1]: 723,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,70 (m, 3H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,83-6,66 (m, 2H), 6,65-6,57 (m, 1H), 6,44-6,12 (m, 2H), 5,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 4,02-3,69 (m, 4H), 3,64-3,30 (m, 4H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,20-2,97 (m, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 2H).

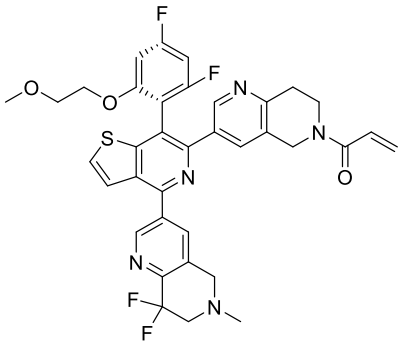
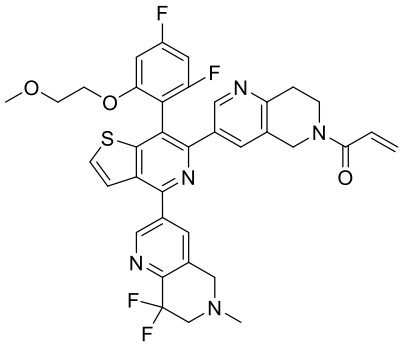
1270a		
1271		LCMS m/z [M+1]: 716,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, J = 21,9 Hz, 4H), 7,44-7,24 (m, 3H), 7,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,93-6,76 (m, 2H), 6,69-6,59 (m, 1H), 6,32-6,21 (m, 1H), 6,19-5,90 (m, 1H), 5,79 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 20,0 Hz, 2H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,85 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,21-2,75 (m, 15H).
1271a		
1272		LCMS m/z [M+1]: 688,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 24,4, 7,3 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 6,61 – 6,47 (m, 1H), 6,14 (dd, J = 16,8, 8,0 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,40 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,93 (ddt, J =

		38,8, 26,2, 8,7 Hz, 4H), 3,77 (d, J = 21,4 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,93 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 2,80 (dt, J = 11,1, 6,1 Hz, 2H).
1272a		
1273		LCMS m/z [M+1]: 718,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,78 – 6,68 (m, 2H), 6,53 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 16,8, 5,5 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 20,9 Hz, 2H), 4,03 – 3,84 (m, 4H), 3,78 – 3,69 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,18 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,78 (ddd, J = 19,4, 11,6, 5,8 Hz, 4H).
1273a		

1274		LCMS m/z [M+1]: 689,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,21 – 4,08 (m, 4H), 4,04 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,51 (dd, J = 8,0, 3,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 8H).
1274		
1275		LCMS m/z [M+1]: 648,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 19,0, 10,9 Hz, 2H), 6,74 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,52 (s, 1H)4,66 (s, 2H), 4,44 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,19 (m, 1H), 4,13 (t, J = 11,2 Hz, 3H), 3,71 (d, J = 13,8 Hz, 4H), 3,15 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

1275a		
1276		LCMS m/z [M+1]: 695,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,99 – 6,79 (m, 2H), 6,75 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 17,1 Hz, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,18 – 4,00 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 21,1, 6,1 Hz, 4H), 3,37 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 3H), 3,07 – 2,95 (m, 4H), 2,71 (d, J = 16,9 Hz, 2H).
1276a		
1277		LCMS m/z [M+1]: 732,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 – 7,84 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 – 6,65 (m, 2H), 6,55 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,14 (dd, J

		= 16,8, 10,3 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,07 – 3,86 (m, 4H), 3,82 – 3,67 (m, 4H), 3,38 (d, J = 14,8 Hz, 6H), 3,04 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,87 – 2,72 (m, 3H).
1277a		
1278		LCMS m/z [M+1]: 733,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,25-8,15 (m, 2H), 8,03 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,94 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J=10,9 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J=16,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,16-4,01 (m, 6H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,56-3,43 (m, 7H), 3,18 (s, 5H).
1278a		

1279		LCMS m/z [M+1]: 690,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 19,5, 10,8 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 10,2, 8,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 3,18 (s, 5H), 2,94 (d, J = 10,5 Hz, 3H).
1279a		

[0181] En algunas modalidades, se proporcionan y/o utilizan compuestos proporcionados en forma de sal (por ejemplo, una de sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico). Se entiende que la referencia a un compuesto proporcionado en la presente incluye la referencia a sales de este, a menos que se indique lo contrario. En la técnica se conocen formas de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describe sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19(1977). Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato,

metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo C_{1-4})$_4$. Las sales de metales alcalinotérreos o alcalinos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponde, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante el uso de contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0182] Se observará que los compuestos descritos en la presente pueden proporcionarse y/o utilizarse en cualquier forma disponible (por ejemplo, una forma salina) y que dichas formas se contemplan en la presente descripción. La presente descripción también contempla formas como ésteres, tautómeros, profármacos, formas zwitteriónicas y estereoisómeros de los compuestos proporcionados en la presente.

[0183] Se entenderá que a lo largo de la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto de fórmula I pretende incluir también las fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-a-*i*, I-b-*i*, I-c-*i*, I-d-*i*, I-e-*i*, I-f-*i*, I-g-*i*, I-h-*i*, I-i-*i*, I-j-*I*, I-k-*i*, I-a-*ii*, I-b-*ii*, I-c-*ii*, I-d-*ii*, I-e-*ii*, I-f-*ii*, I-g-*ii*, I-h-*ii*, I-i-*ii*, I-j-*ii*, I-k-*ii*, I-a-*ii'*, I-b-*ii'*, I-c-*ii'*, I-d-*ii'*, I-e-*ii'*, I-f-*ii'*, I-g-*ii'*, I-h-*ii'*, I-i-*ii'*, I-j-*ii'*, I-k-*ii'*, I-a-*iii*, I-b-*iii*, I-c-*iii*, I-d-*iii*, I-e-*iii*, I-f-*iii*, I-g-*iii*, I-h-*iii*, I-i-*iii*, I-j-*iii*, I-k-*iii*, I-a-*iv*, I-b-*iv*, I-c-*iv*, I-d-*iv*, I-e-*iv*, I-f-*iv*, I-g-*iv*, I-h-*iv*, I-i-*iv*, I-j-*iv*, I-k-*iv*, I-a-*v*, I-b-*v*, I-c-*v*, I-d-*v*, I-e-*v*, I-f-*v*, I-g-*v*, I-h-*v*, I-i-*v*, I-j-*v*, I-k-*v*, I-a-*v'*, I-b-*v'*, I-c-*v'*, I-d-*v'*, I-e-*v'*, I-f-*v'*, I-g-*v'*, I-h-*v'*, I-i-*v'*, I-j-*v'*, I-k-*v'*, I-l, I-m, I-n, I-p, I-q, I-r, IA, IA1, IB, IB1, IC, IC1, ID, ID1, IE, IE1, IF e IF1, y especies de compuestos de tales fórmulas descritas en la presente.

[0184] En algunas modalidades, se preparan compuestos proporcionados como se describe en la presente tal como de acuerdo con cualquiera de los Ejemplos 1-88.

Composiciones

[0185] La presente descripción también proporciona composiciones que comprenden un compuesto proporcionado en la presente con uno o más componentes adicionales. En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas comprenden y/o administrar un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, compuestos de las fórmulas I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-a-*i*, I-b-*i*, I-c-*i*, I-d-*i*, I-e-*i*, I-f-*i*, I-g-*i*, I-h-*i*, I-i-*i*, I-j-*I*, I-k-*i*, I-a-*ii*, I-b-*ii*, I-c-*ii*, I-d-*ii*, I-e-*ii*, I-f-*ii*, I-g-*ii*, I-h-*ii*, I-i-*ii*, I-j-*ii*, I-k-*ii*, I-a-*ii'*, I-b-*ii'*, I-c-*ii'*, I-d-*ii'*, I-e-*ii'*, I-f-*ii'*, I-g-*ii'*, I-h-*ii'*, I-i-*ii'*, I-j-*ii'*, I-k-*ii'*, I-a-*iii*, I-b-*iii*, I-c-*iii*, I-d-*iii*, I-e-*iii*, I-f-*iii*, I-g-*iii*, I-h-*iii*, I-i-*iii*, I-j-*iii*, I-k-*iii*, I-a-*iv*, I-b-*iv*, I-c-*iv*, I-d-*iv*, I-e-*iv*, I-f-*iv*, I-g-*iv*, I-h-*iv*, I-i-*iv*, I-j-*iv*, I-k-*iv*, I-a-*v*, I-b-*v*, I-c-*v*, I-d-*v*, I-e-*v*, I-f-*v*, I-g-*v*, I-h-*v*, I-i-*v*, I-j-*v*, I-k-*v*, I-a-*v'*, I-b-*v'*, I-c-*v'*, I-d-*v'*, I-e-*v'*, I-f-*v'*, I-g-*v'*, I-h-*v'*, I-i-*v'*, I-j-*v'*, I-k-*v'*, I-l, I-m, I-n, I-p, I-q, I-r, IA, IA1, IB, IB1, IC, IC1, ID, ID1, IE, IE1, IF o IF1, o compuestos seleccionados de la Tabla 1 o Tabla 2).

[0186] En algunas modalidades, una composición proporcionada es una composición farmacéutica que comprende y/o administra un compuesto proporcionado en la presente (por ejemplo, compuestos de las fórmulas I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-a-*i*, I-b-*i*, I-c-*i*, I-d-*i*, I-e-*i*, I-f-*i*,

I-g-*i*, I-h-*i*, I-i-*i*, I-j-*I*, I-k-*i*, I-a-*ii*, I-b-*ii*, I-c-*ii*, I-d-*ii*, I-e-*ii*, I-f-*ii*, I-g-*ii*, I-h-*ii*, I-i-*ii*, I-j-*ii*, I-k-*ii*, I-a-*ii'*, I-b-*ii'*, I-c-*ii'*, I-d-*ii'*, I-e-*ii'*, I-f-*ii'*, I-g-*ii'*, I-h-*ii'*, I-i-*ii'*, I-j-*ii'*, I-k-*ii'*, I-a-*iii*, I-b-*iii*, I-c-*iii*, I-d-*iii*, I-e-*iii*, I-f-*iii*, I-g-*iii*, I-h-*iii*, I-i-*iii*, I-j-*iii*, I-k-*iii*, I-a-*iv*, I-b-*iv*, I-c-*iv*, I-d-*iv*, I-e-*iv*, I-f-*iv*, I-g-*iv*, I-h-*iv*, I-i-*iv*, I-j-*iv*, I-k-*iv*, I-a-*v*, I-b-*v*, I-c-*v*, I-d-*v*, I-e-*v*, I-f-*v*, I-g-*v*, I-h-*v*, I-i-*v*, I-j-*v*, I-k-*v*, I-a-*v'*, I-b-*v'*, I-c-*v'*, I-d-*v'*, I-e-*v'*, I-f-*v'*, I-g-*v'*, I-h-*v'*, I-i-*v'*, I-j-*v'*, I-k-*v'*, I-l, I-m, I-n, I-p, I-q, I-r, IA, IA1, IB, IB1, IC, IC1, ID, ID1, IE, IE1, IF o IF1, o compuestos seleccionados de la Tabla 1 o Tabla 2) y que comprende además un portador aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas contienen típicamente un agente activo (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente) en una cantidad eficaz para lograr a efecto terapéutico deseado, minimizando o evitando a la vez efectos secundarios adversos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden un compuesto descrito en la presente y uno o más rellenadores, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, antiadherentes y/o antiestáticos, etc. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas pueden estar en un gran variedad de formas que incluyen formas de dosificación oral, cremas tópicas, parches tópicos, formas de iontoforesis, supositorio, espray nasal y/o inhalador, gotas para los ojos, formas de inyección intraocular, formas de liberación lenta, así como también soluciones para infusión e inyección. Se conocen en la técnica métodos de preparar composiciones farmacéuticas.

[0187] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados se formulan en una forma farmacéutica unitaria para la facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se describe en la presente hace referencia a una unidad físicamente diferenciada de un agente activo (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente) para su administración a un sujeto. Típicamente, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente activo. En algunas modalidades, una forma farmacéutica unitaria contiene una única dosis completa del agente. En algunas modalidades, más de una forma farmacéutica unitaria se administra para lograr una única dosis total. En algunas modalidades, la administración de múltiples formas farmacéuticas unitarias es necesaria o se espera que sea necesaria, con el fin de lograr un efecto previsto. Una forma farmacéutica unitaria puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica líquida que contiene un cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, una composición farmacéutica sólida (por ejemplo, un comprimido, una cápsula o similares) que contienen una cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, formulación de liberación sostenida que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, o un dispositivo de administración de fármacos que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, etc.

[0188] Las composiciones proporcionadas se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de cualquier enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

Usos

[0189] La presente descripción proporciona usos para los compuestos y composiciones descritos en la presente (por ejemplo, compuestos de las fórmulas I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-a-*i*, I-b-*i*, I-c-*i*, I-d-*i*, I-e-*i*, I-f-*i*, I-g-*i*, I-h-*i*, I-i-*i*, I-j-*I*, I-k-*i*, I-a-*ii*, I-b-*ii*, I-c-*ii*, I-d-*ii*, I-e-*ii*, I-f-*ii*, I-g-*ii*, I-h-*ii*, I-i-*ii*,

I-j-*ii*, I-k-*ii*, I-a-*ii'*, I-b-*ii'*, I-c-*ii'*, I-d-*ii'*, I-e-*ii'*, I-f-*ii'*, I-g-*ii'*, I-h-*ii'*, I-i-*ii'*, I-j-*ii'*, I-k-*ii'*, I-a-*iii*, I-b-*iii*, I-c-*iii*, I-d-*iii*, I-e-*iii*, I-f-*iii*, I-g-*iii*, I-h-*iii*, I-i-*iii*, I-j-*iii*, I-k-*iii*, I-a-*iv*, I-b-*iv*, I-c-*iv*, I-d-*iv*, I-e-*iv*, I-f-*iv*, I-g-*iv*, I-h-*iv*, I-i-*iv*, I-j-*iv*, I-k-*iv*, I-a-*v*, I-b-*v*, I-c-*v*, I-d-*v*, I-e-*v*, I-f-*v*, I-g-*v*, I-h-*v*, I-i-*v*, I-j-*v*, I-k-*v*, I-a-*v'*, I-b-*v'*, I-c-*v'*, I-d-*v'*, I-e-*v'*, I-f-*v'*, I-g-*v'*, I-h-*v'*, I-i-*v'*, I-j-*v'*, I-k-*v'*, I-l, I-m, I-n, I-p, I-q, I-r, IA, IA1, IB, IB1, IC, IC1, ID, ID1, IE, IE1, IF, o IF1, o compuestos seleccionados de la Tabla 1 o Tabla 2). En algunas modalidades, los compuestos y composiciones que se proporcionan son útiles en medicina (por ejemplo, como agentes terapéuticos para usar en el tratamiento, mejora, retraso de avance, mejora o eliminación de un síntoma, y/o inhibición de una enfermedad o trastorno, como se describe en la presente). En algunas modalidades, los compuestos y composiciones que se proporcionan son útiles como medicamentos. En algunas modalidades, los compuestos y composiciones que se proporcionan son útiles en la investigación, como, por ejemplo, herramientas analíticas y/o compuestos de control en ensayos biológicos.

[0190] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son útiles para alterar (por ejemplo, inhibir y/o prevenir, y/o modular) una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) y una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para alterar, interrumpir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) y una proteína PI3Kα en un sujeto que comprende administrar un compuesto o composición que se proporciona. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para alterar, interrumpir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) y una proteína PI3Kα en una muestra biológica, que comprende administrar un compuesto o composición que se proporciona. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos que comprenden poner en contacto una célula que contiene una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1)y una proteína PI3Kα con un compuesto o composición que se proporciona. En algunas de dichas modalidades, una GTPasa pequeña es capaz de unir un dominios de unión a RAS (RBD) de una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una GTPasa pequeña se selecciona de proteínas Rac1, CDC42 y RAS. En algunas modalidades, una proteína RAS se selecciona de HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS mutante. En algunas modalidades, una proteína RAS (por ejemplo, HRAS, NRAS, o KRAS) comprende una mutación en el codón 12 (por ejemplo, G12), el codón 13 (por ejemplo, G13), o el codón 61 (por ejemplo, Q61). En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína

NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R . En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα mutante. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

[0191] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos que comprenden administrar un compuesto o composición que se proporciona a un sujeto que lo necesita. En algunas de dichas modalidades, un sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección que se asocia con una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) y una proteína PI3Kα. En algunas de dichas modalidades, un sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección mejorado mediante la interrupción de una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) y una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) es capaz de unir un dominio de unión a RAS (RBD) de una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una GTPasa pequeña se selecciona de proteínas Rac1, CDC42 y RAS. En algunas modalidades, una proteína RAS se selecciona de HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R . En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα mutante. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, un sujeto tiene un cáncer u otra indicación descrita en la presente. En algunas modalidades, un sujeto ha experimentado

previamente a una pauta posológica para una cáncer. En algunas modalidades, un sujeto ha entrado previamente en remisión de un cáncer.

[0192] En algunas modalidades, los métodos proporcionados comprenden administrar un compuesto o composición que se proporciona a un sujeto que lo necesita, de acuerdo con un régimen de modo que el sujeto no experimenta hiperglucemia o resistencia impulsada por insulina.

[0193] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar un cáncer, que comprende administrar a un sujeto un compuesto o composición que se proporciona. En algunas modalidades, un cáncer se asocia y/o caracteriza por la activación atípica de PI3Kα. En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS (por ejemplo, HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1). En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína de KRAS. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína de NRAS. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R . En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína de HRAS. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

[0194] Como se usa en la presente memoria “cáncer” (también llamado “neoplasia maligna”, “neoplasma”, “tumor” y “carcinoma”), refieren a células que presentan un crecimiento relativamente anómalo, no controlado y/o autónomo, de forma tal que presentan un fenotipo de crecimiento anómalo caracterizado por una pérdida significativa de control de la proliferación celular. En algunas modalidades, un tumor puede ser o comprender células que son precancerosas (por ejemplo, benignas), malignas, premetastásicas, metastásicas y/o no metastásicas. En algunas modalidades, un cáncer puede caracterizarse por un tumor sólido. En algunas modalidades, un cáncer puede caracterizarse por un tumor hematológico. Se conocen numerosos tipos diferentes de cánceres.

[0195] En algunas modalidades, un cáncer se selecciona de cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de la cavidad bucal y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe),

esofágico, de estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y pasajes biliares, hueso, tejido conjuntivo, piel, cuello del útero, útero, cuerpo del endometrio, testículos, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, que incluyen carcinoma de células renales (RCC, por sus siglas en inglés); cánceres del ojo, cerebro, médula ósea, y otros componentes del sistema nervioso central y periférico, así como también estructuras asociadas como las meninges; cánceres de la tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias malignas hematopoyéticas que incluyen leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés), leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés), y linfomas que incluyen linfomas monocíticos, granulocíticos y linfocíticos. Los tipos adicionales de ejemplos de cánceres incluyen, de modo no taxativo, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, neuroma acústico, astrocitoma anaplásico, carcinoma basocelular, blastoglioma, condrosarcoma, coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, melanoma cutáneo, cistadenocarcinoma, endoteliosarcoma, carcinoma embrionario, ependimoma, tumor de Ewing, carcinoma epitelial, fibrosarcoma, cáncer gástrico, cánceres del tracto genitourinario, glioblastoma multiforme, cáncer de cabeza y cuello, hemangioblastoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células grandes, leiomiosarcoma, leucemias, liposarcoma, cáncer del sistema linfático, linfomas, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, carcinoma medular de tiroides, meduloblastoma, meningioma mesotelioma, mielomas, mixosarcoma neuroblastoma, neurofibrosarcoma, oligodendroglioma, sarcoma osteogénico, cáncer epitelial de ovario, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, paraganglioma, tumores paratiroideos, feocromocitoma, pinealoma, plasmacitomas, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, melanoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma no microcítico, carcinoma de células escamocelulares, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer de tiroides, melanoma uveal y tumor de Wilm. En algunas modalidades, un cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinomas broncopulmonares no microcíticos), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

[0196] En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una o más mutaciones. En algunas de dichas modalidades, a un sujeto se le puede diagnosticar cáncer y/o se lo puede seleccionar para una terapia en base a la detección de una o más mutaciones en una muestra biológica obtenida del sujeto. En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS (por ejemplo, KRAS, HRAS, o NRAS). En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína de KRAS. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína de NRAS. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende

una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R . En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína de HRAS. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R, y/o H1047L. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por tirocinas cinasas receptoras mutadas, sobrexpresadas y/o amplificadas (por ejemplo, familia HER (por ejemplo, HER2 y/o HER3), Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR, o cinasas ROS). En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por una mutación o una eliminación de una proteína PTEN. En algunas modalidades, un cáncer tiene una sensibilidad demostrable a Avastin. Por ejemplo, un cáncer puede ser carcinomas broncopulmonares no microcíticos (NSCLC, por sus siglas en inglés) o cáncer colorrectal. En algunas modalidades, un cáncer es positivo para ER (por ejemplo, que tiene receptores de estrógeno). En algunas modalidades, un cáncer es positivo para PR (por ejemplo, que tiene receptores de progesterona).

[0197] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar un síndrome metabólico, que comprende administrar a un sujeto un compuesto o composición que se proporciona. En algunas modalidades, un síndrome metabólico se selecciona de hiperinsulinemia y diabetes de tipo 2.

[0198] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una rasopatía (por ejemplo, un síndrome genético causado por una mutación en la línea germinal en un gen que codifica un componente o regulador de la vía RAS/MAPK) que comprende administrar a un sujeto un compuesto o composición que se proporciona. En algunas modalidades, una rasopatía se selecciona del grupo que consiste en síndrome de anomalía arteriovenosa-anomalía capilar y síndrome de Legius. En algunas modalidades, una rasopatía es la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1).

[0199] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar un trastorno vascular, que comprende administrar a un sujeto un compuesto o composición que se proporciona. En algunas modalidades, un trastorno vascular se selecciona del síndrome de crecimiento excesivo relacionado con *PIK3CA* (PROS, por sus siglas en inglés) y malformaciones vasculares (por ejemplo, malformaciones venosas, malformaciones linfáticas, crecimiento excesivo lipomatoso congénito con síndrome de anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES, por sus siglas en inglés), síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS, por sus siglas en inglés) y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA, por sus siglas en inglés)).

[0200] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar la

hipertensión pulmonar, como la hipertensión arterial pulmonar, que comprende administrar a un sujeto un compuesto o composición que se proporciona.

[0201] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar la degeneración macular relacionada con la edad o el edema macular diabético, como la hipertensión arterial pulmonar, que comprende administrar a un sujeto un compuesto o composición que se proporciona.

[0202] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos o composiciones que se proporcionan para usar en la fabricación de un medicamento. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones que se proporcionan son útiles en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociado o mejorado por una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) y una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) es capaz de unir un dominio de unión a RAS (RBD) de una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una GTPasa pequeña se selecciona de proteínas Rac1, CDC42 y RAS. En algunas modalidades, una proteína RAS se selecciona de HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS mutante. En algunas modalidades, una proteína RAS (por ejemplo, HRAS, NRAS, o KRAS) comprende una mutación en el codón 12 (por ejemplo, G12), el codón 13 (por ejemplo, G13), o el codón 61 (por ejemplo, Q61). En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R . En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα mutante. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones que se proporcionan son útiles en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o afección que se describe en la presente memoria. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones que se proporcionan son útiles en la fabricación de un medicamento para tratar un

cáncer, u otra indicación que se describe en la presente memoria.

[0203] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos o composiciones para usar para tratar una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones que se proporcionan son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociado o mejorado por una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) y una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42, o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, o RIT1) es capaz de unir un dominio de unión a RAS (RBD) de una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una GTPasa pequeña se selecciona de proteínas Rac1, CDC42 y RAS. En algunas modalidades, una proteína RAS se selecciona de HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS mutante. En algunas modalidades, una proteína RAS (por ejemplo, HRAS, NRAS, o KRAS) comprende una mutación en el codón 12 (por ejemplo, G12), el codón 13 (por ejemplo, G13), o el codón 61 (por ejemplo, Q61). En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R . En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα mutante. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones que se proporcionan son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o afección que se describe en la presente memoria. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones que se proporcionan son útiles para tratar un cáncer u otra indicación que se describe en la presente memoria.

[0204] En algunas modalidades, un compuesto o composición que se proporciona se administra como parte de una terapia combinada. Como se usa en la presente memoria, la expresión «terapia combinada» hace referencia a aquellas situaciones en las que un sujeto se expone simultáneamente a dos o más o pautas profilácticas o terapéuticas (por ejemplo, dos o más agentes terapéuticos o profilácticos). En algunas modalidades, las dos o más pautas posológicas se pueden administrar en

forma simultánea. En algunas modalidades, dichas pautas posológicas pueden administrarse en forma secuencial (por ejemplo, todas las «dosis» de una primera pauta posológica se administran antes de la administración de cualquier dosis de una segunda pauta posológica); en algunas modalidades, dichos agentes se administran en pautas posológicas de dosificación superpuestas. En algunas modalidades, la «administración» de la terapia combinada puede implicar la administración de uno o más agentes o modalidades a un sujeto que recibe los otros agentes o modalidad en la combinación. Con fines de claridad, la terapia combinada no exige que se administren los agentes individuales juntos en una composición única (o incluso necesariamente al mismo tiempo), aunque, en algunas modalidades, dos o más agentes pueden administrarse juntos en una composición de combinación.

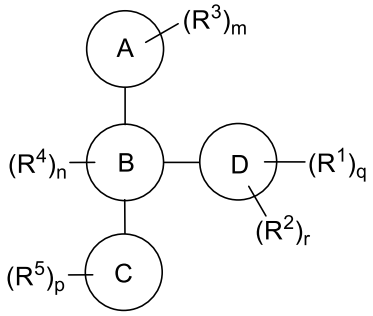
[0205] En algunas modalidades, un compuesto o composición que se proporciona se administra a un sujeto que está recibiendo o que ha recibido uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, un agente contra el cáncer y/o terapia para abordar uno o más efectos secundarios de dicha terapia contra el cáncer o de otro modo proporcionar cuidados paliativos). Los agentes contra el cáncer de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, un agente alquilante, un antimitótico, un inhibidor de puntos de control, un antimetabolito, un alcaloide vegetal, un terpenoide, un antibiótico citotóxico, un antibiótico, un inhibidor de topoisomerasa, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de angiogénesis, un antiesteroide, un antiandrógeno, un inhibidor de mTOR, anticuerpos monoclonales, un inhibidor de cinasa, un inhibidor de HIF2α o un inhibidor de tirosina cinasa. Un agente alquilante puede ser, por ejemplo, armustina, clorambucilo (LEUKERAN), cisplatino (PLATIN), carboplatino (PARAPLATIN), oxaliplatino (ELOXATIN), estreptozocina (ZANOSAR), busulfano (MYLERAN), dacarbazina, ifosfamida, lomustina (CCNU), melfalán (ALKERAN), procarbazina (MATULAN), temozolomida (TEMODAR), tiotepa o ciclofosfamida (ENDOXAN). Un metabolito puede ser, por ejemplo, cladribina (LEUSTATIN), mercaptopurina (PURINETHOL), tioguanina, pentostatina (NIPENT), arabinósido de citosina (citarabina, ARA-C), gemcitabina (GEMZAR), fluorouracilo (5-FU, CARAC), capecitabina (XELODA), leucovorina (FUSILEY), metotrexato (RHEUMATREX) o raltitrexed. Un antimitótico puede ser, por ejemplo, un taxano tal como docetaxel (TAXITERE) o paclitaxel (ABRAXANE, TAXOL), o un alcaloide de la vinca tal como vincristina (ONCOVIN), vinblastina, vindesina o vinorelbina (NAVELBINE). Un inhibidor de punto de control puede ser un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 tal como pembrolizumab (KEYTRUDA), nivolumab (OPDIVO), MEDI4736 o MPDL3280A; anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab (YERVOY); o un agente que se dirige a LAG3 (proteína del gen 3 de activación de linfocitos), KIR (receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas), 4-1BB (miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral 9), TIM3 (inmunoglobulina de linfocitos T y que contiene el dominio de mucina 3) o 0X40 (miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumor 4). Un inhibidor de topoisomerasa puede ser, por ejemplo, camptotecina (CTP), irinotecán (CAMPTOSAR), topotecán (HYCAMTIN), tenipósido (VUMON) o etopósido (EPOSIN). Un antibiótico citotóxico puede ser, por ejemplo, actinomicina D (dactinomicina, COSMEGEN), bleomicina (BLENOXANE) doxorrubicina (ADRIAMICINA), daunorrubicina (CERUBIDINE), epirrubicina (ELLENCE), fludarabina (FLUDARA), idarrubicina, mitomicina (MITOSOL), mitoxantrona

(NOYANTRONE) o plicamicina. Un inhibidor de aromatasa puede ser, por ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol (ARIMIDEX), letrozol (FEMARA), vorozol (RIYIZOR) o exemestano (AROMASIN). Un inhibidor de la angiogénesis puede ser, por ejemplo, genisteína, sunitinib (SUTENT) o bevacizumab (AYASTIN). Un antiesteroide o antiandrógeno puede ser, por ejemplo, aminoglutetimida (CYTADREN), bicalutamida (CASODEX), ciproterona, flutamida (EULEXIN) o nilutamida (NILANDRON). Un inhibidor de tirosina quinasa puede ser, por ejemplo, imatinib (GLEEVEC), erlotinib (TARCEVA), afatinib (GILOTRIF), lapatinib (TYKERB), sorafenib (NEXAVAR) o axitinib (INLYTA). Un inhibidor de mTOR puede ser, por ejemplo, everolimus, temsirolimus (TORISEL) o sirolimus. El anticuerpo monoclonal puede ser, por ejemplo, trastuzumab (HERCEPTIN) o rituximab (RITUXAN). Un inhibidor de cinasa puede ser, por ejemplo, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de MEK o un inhibidor de KRAS (por ejemplo, inhibidor de KRAS G12C, como sotorasib, adagrasib, o BBO-8520). Los ejemplos adicionales de agentes que pueden ser útiles en combinación con un compuesto proporcionado en la presente memoria incluyen, de modo no taxativo, amsacrina; vacuna de Bacillus Calmette-Guerin (B-C-G); buserelina (ETILAMIDE); cloroquina (ARALEN); clodronato, pamidronato y otros bisfosfonatos; colchicina; demetoxiridina; dicloroacetato; estramustina; filgrastim (NEUPOGEN); fludrocortisona (FLORINEF); goserelina (ZOLADEX); interferón; leucovorina; leuprolida (LUPRON); levamisol; lonidamina; mesna; metformina; mitotano (o,r'-DDD, LISODREN); nocodazol; octreotida (SANDOSTATIN); perifosina; porfímero (particularmente en combinación con fototerapia y radioterapia); suramina; tamoxifeno; dicloruro de titanoceno; tretinoína; esteroides anabólicos tales como fluoximeterona (HALOTESTIN); estrógenos tales como estradiol, dietilstilbestrol (DES) y dienestrol; progestinas tales como acetato de medroxiprogesterona (MPA) y megestrol; y testosterona.

Modalidades ilustrativas

[0206] Las siguientes modalidades numeradas, aunque no limitantes, son ejemplos de ciertos aspectos de la presente descripción:

1. Un compuesto con la fórmula I:



I

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) de este, en el que:

El anillo A se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo B se selecciona de fenilo, un anillo heteroarilo de 6 eslabones que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, y un anillo bicíclico de 9 a 10 eslabones que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5

o 6 eslabones;

El anillo C se selecciona de fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 9 a 10 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cada uno de los anillos de fenilo, heteroarilo y heterocíclicos está opcionalmente fusionado con el anillo E;

El anillo D se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cada uno de los anillos de fenilo y heteroarilo está opcionalmente fusionado con el anillo F;

El anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico de 5 a 6 eslabones; un anillo heterocíclico de 5 a 7 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el anillo E está sustituido por instancias s de $R^{5'}$;

El anillo F se selecciona de fenilo; un anillo carbocíclico de 5 a 6 eslabones; un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el anillo F está sustituido por instancias u de –L-W;

R^1 se selecciona de –L-W, Anillo D' o una cadena alifática C_{1-6} bivalente sustituida con Anillo D';

cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, $-SO_2-$, -CH(X)-, $-C(X)_2-$, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, $-SO_2N(R)-$, y $-N(R)SO_2-$;

cada W es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, o un anillo arilo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado de 3-10 eslabones que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada X es independientemente halógeno o -CN;

cada anillo D' es independientemente un anillo carbocíclico de 4 a 6 eslabones o un anillo heterocíclico de 4 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el anillo D' está sustituido con instancias t de –L-W;

cada R^2 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR y alquilo C_{1-6};

cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, $-O(CH_2)_vCy$, $-OCH_2CH_2OR$, $-CH_2CH_2OR$, alifático C_{1-6} y haloalifático C_{1-6};

cada Cy es independientemente un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico 3 a 6 eslabones, o un anillo heterocíclico 4 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde Cy está sustituido con 0-2 instancias de R^6;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno y alifático C_{1-6};

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-(CH_2)_xCy$ y alifático C_{1-6}, en donde alifático C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos y -OR;

cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, y un grupo seleccionado de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 miembros; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno; alifático C_{1-6}; haloalifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 eslabones; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 eslabones; y un anillo heteroarilo de 9 a 10 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

r es 0, 1, o 2;

s es 0, 1 o 2;

t es 0, 1, o 2;

u es 0 o 1;

cada v es independientemente 0, 1 o 2; y

cada x es independientemente 0, 1 o 2.

2. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde L es una cadena alifática C_{1-8} bivalente lineal o ramificada, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, $-SO_2-$, -CH(X)-, $-C(X)_2-$, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, $-SO_2N(R)-$, y $-N(R)SO_2-$.

3. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1 o 2, en el que L es una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente, en el que una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo que se selecciona de –N(R)-, -O-, C(O)-, -C(O)N(R)-, y -

N(R)C(O)-.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-3, en donde L es una cadena alifática C_{1-8} bivalente lineal o ramificada que tiene una o más unidades de insaturación, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)-, y -N(R)SO_2-.

5. El compuesto de acuerdo con la modalidad 4, en donde L es una cadena alifática C_{1-4} bivalente lineal o ramificada que tiene una o más unidades de insaturación, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)-, y -N(R)SO_2-.

6. El compuesto de acuerdo con la modalidad 5, en donde L es una cadena alifática C_{1-4} bivalente lineal o ramificada que tiene un doble enlace, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -O-, -C(O)-, -SO_2-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)-, y -N(R)SO_2-.

7. El compuesto de acuerdo con la modalidad 6, en donde L es una cadena alifática C_{1-4} bivalente lineal o ramificada que tiene un doble enlace, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -C(O)-, y -N(R)C(O)-.

8. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde L se selecciona de -C(O)CClF-, -C(O)CH=CH-, -N(R)C(O)CH=CH-, -C(O)C(=CH_2)-, -C(O)CH=CH-CH_2-, -C(O)CH=CHCH_2OCH_2-, -C(O)CH=CHCH_2N(R)-, -CH_2N(R)C(O)CH=CH-, y -CH_2CH_2N(R)C(O)CH=CH-.

9. El compuesto de acuerdo con la modalidad 8, en donde L se selecciona de -C(O)CClF-, -C(O)CH=CH-, -NHC(O)CH=CH-, -C(O)C(=CH_2)-, -C(O)CH=CH-CH_2-, -C(O)CH=CHCH_2OCH_2-, -C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-, -CH_2NHC(O)CH=CH-, y -CH_2CH_2NHC(O)CH=CH-.

10. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1 o 2, en donde L es una cadena de alquilo C_{1-8} bivalente lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de –N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)-, y -N(R)SO_2-.

11. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde L se selecciona de –N(R)C(O)CH_2CH_2-, -N(R)C(O)CH(CH_3)CH_2-, -OCH(CH_3)CH_2-, -C(O)-, -C(O)CH_2CH_2-, -C(O)N(R)CH(CH_3)CH_2-, -C(O)N(R)CH_2CH(CH_3)CH_2-, -CH_2-, -CH(CH_3)CH_2-, -$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -CH_2C(O)-, -CH_2C(O)N(R)C(CH_3)$_2CH_2$-, -CH_2CH_2C(O)N(R)C(CH_3)$_2CH_2$-, -CH_2N(R)-, -CH_2N(R)C(O)-, -CH_2N(R)C(O)CH_2CH_2-, -CH_2N(R)C(O)CH(CH_3)CH_2-, -CH_2N(R)C(O)C(CH_3)$_2CH_2$-, -CH_2N(R)C(O)CH_2C(CH_3)$_2CH_2$-, -CH_2CH_2N(R)C(O)CH(CH_3)CH_2-, y -CH_2O-.

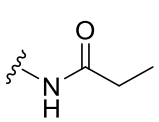
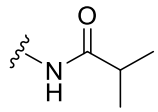
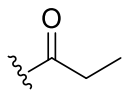
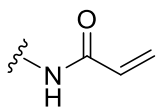
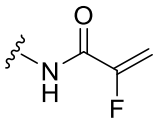
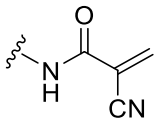
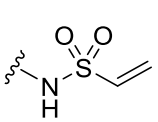
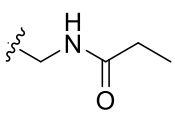
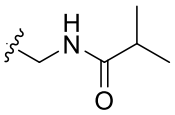
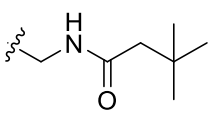
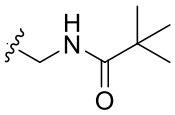
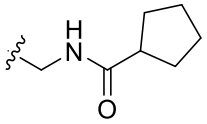
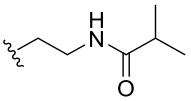
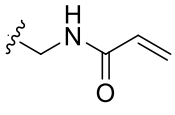
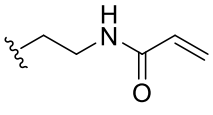
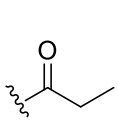
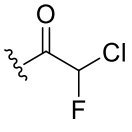
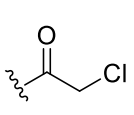
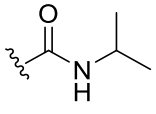
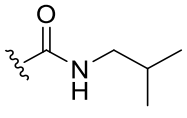
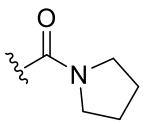
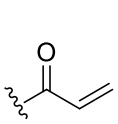
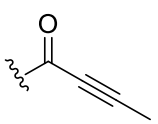
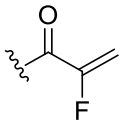
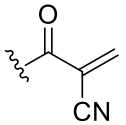
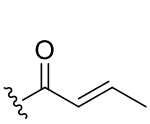
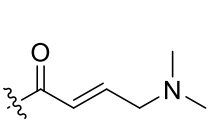
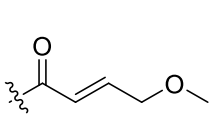
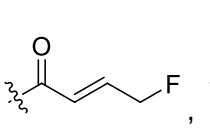
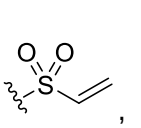
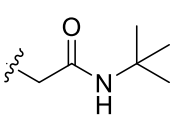
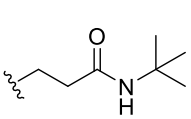
12. El compuesto de acuerdo con la modalidad 11, en donde L se selecciona de –N(H)C(O)CH_2CH_2-, -N(H)C(O)CH(CH_3)CH_2-, -OCH(CH_3)CH_2-, –C(O)-, -C(O)CH_2CH_2-, -C(O)N(H)CH(CH_3)CH_2-, –C(O)N(H)CH_2CH(CH_3)CH_2-, -CH_2-, -CH(CH_3)CH_2-, -$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -

$CH_2C(O)$-, -$CH_2C(O)N(H)C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2C(O)N(H)C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2N(H)$-, -$CH_2N(H)C(O)$-, -$CH_2N(H)C(O)CH_2CH_2$-, –$CH_2N(H)C(O)CH(CH_3)CH_2$-, -$CH_2N(H)C(O)C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2N(H)C(O)CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2N(H)C(O)CH(CH_3)CH_2$-, y -$CH_2O$-.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-12, en el que W es hidrógeno.

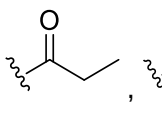
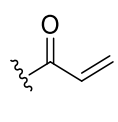
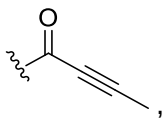
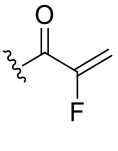
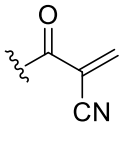
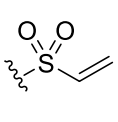
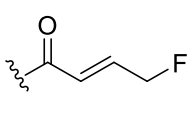
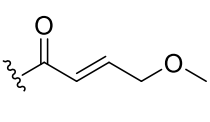
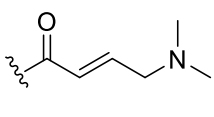
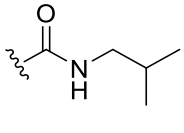
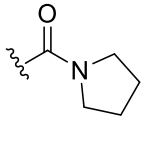
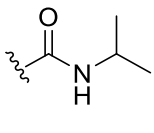
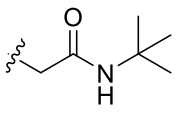
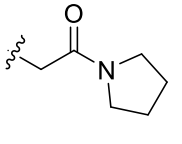
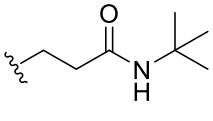
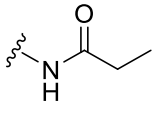
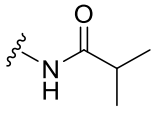
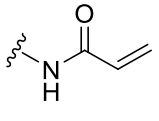
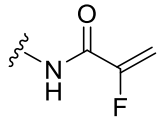
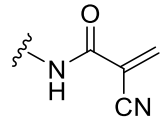
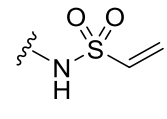
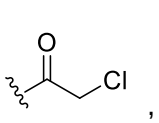
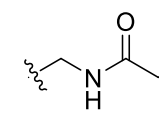
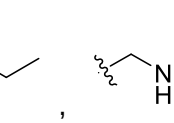
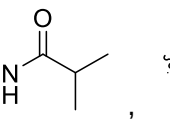
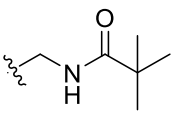
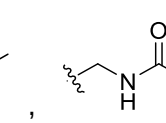
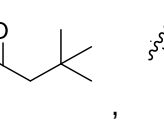
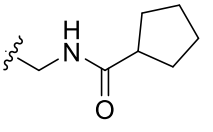
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-12, en el que W es halógeno.

15. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde –L-W se selecciona de -CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -CH_2OH, -CH_2NH_2, -$OCH(CH_3)_2$,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

16. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde –L-W se selecciona de -$C(O)CH=CH_2$, -$C(O)CF=CH_2$, –$NHC(O)CF=CH_2$, y –$NHC(O)CH=CH_2$.

17. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde R^1 se selecciona de -CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -CH_2NH_2, -CH_2OH, -$OCH(CH_3)_2$,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

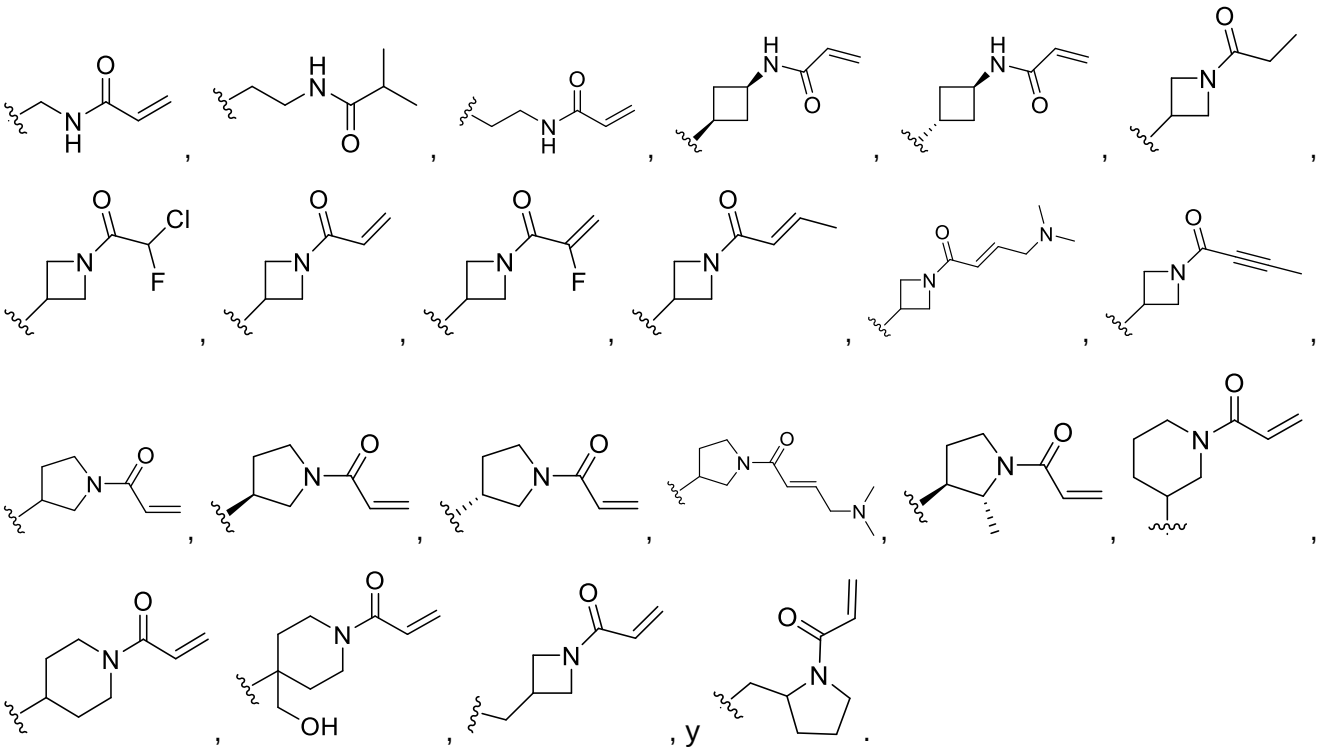
,

,

,

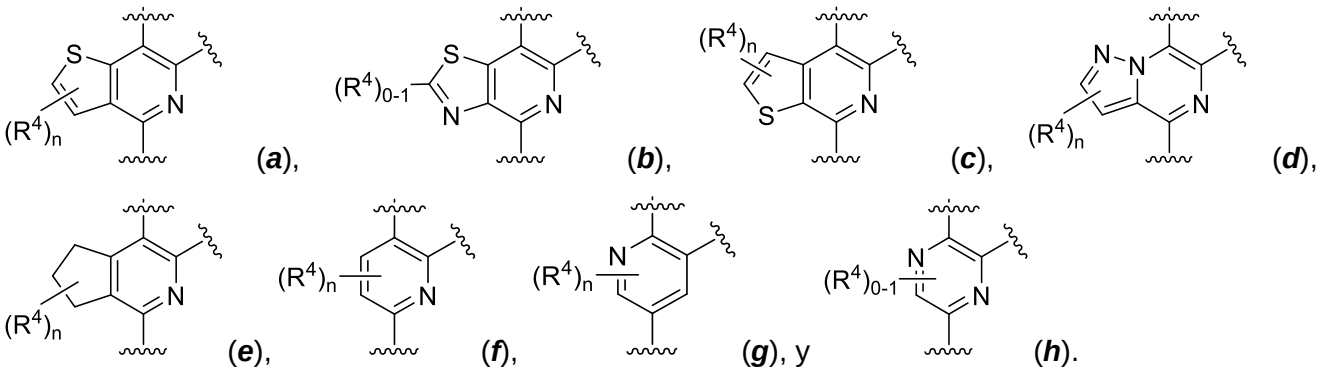
,

,

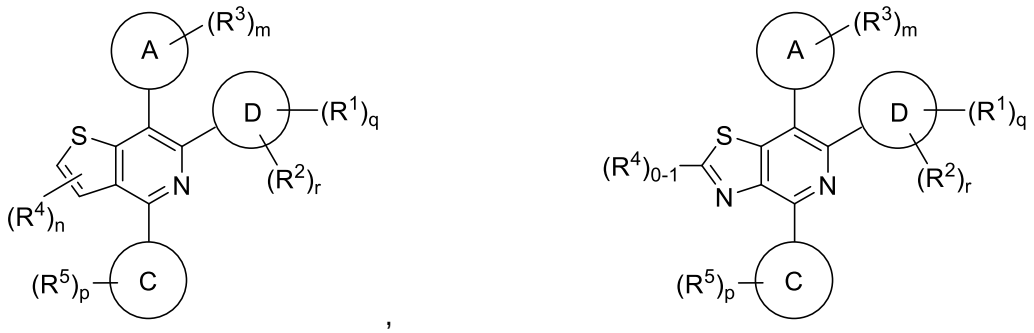


18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-17, en el que el anillo B es un anillo bicíclico de 9 a 10 eslabones que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que comprende al menos un átomo de nitrógeno.

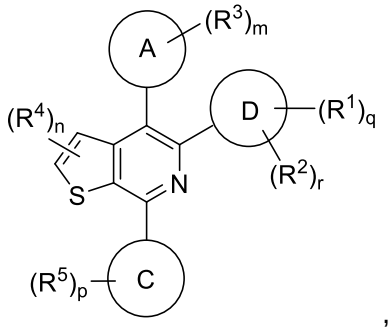
19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-18, en donde el Anillo B, sustituido con n casos de R^4, se selecciona de



20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-19, en el que el compuesto se selecciona de las fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, e I-h:

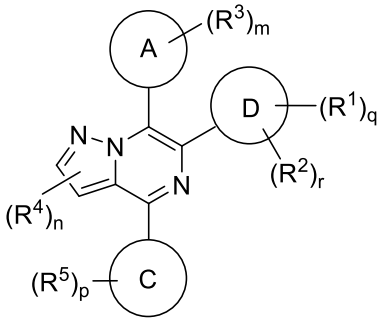


I-a **I-b**



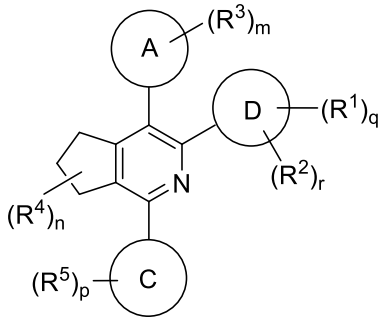
,

I-c



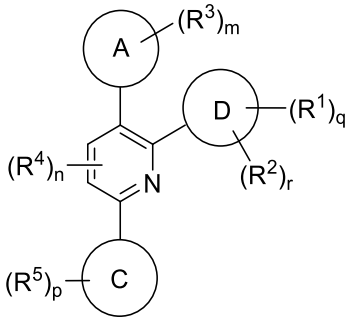
,

I-d



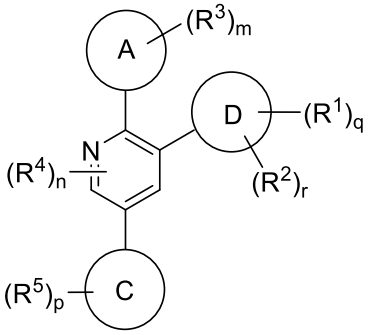
,

I-e



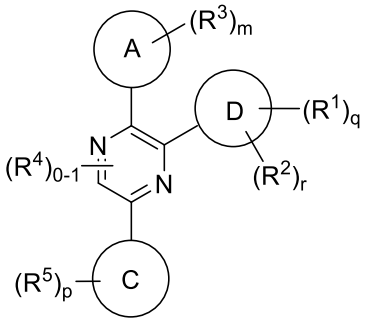
,

I-f



, y

I-g



,

I-h

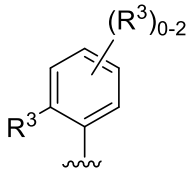
o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-20, en donde cada R^4 es halógeno.

22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-20, en el que n es 0.

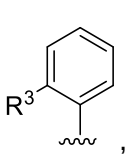
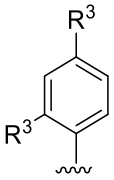
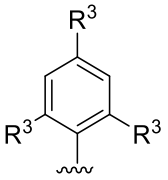
23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-22, en el que el anillo A es fenilo.

24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-23, en donde el Anillo A es

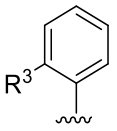
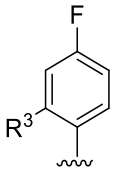


.

25. El compuesto de acuerdo con la modalidad 24, en donde el Anillo A se selecciona de

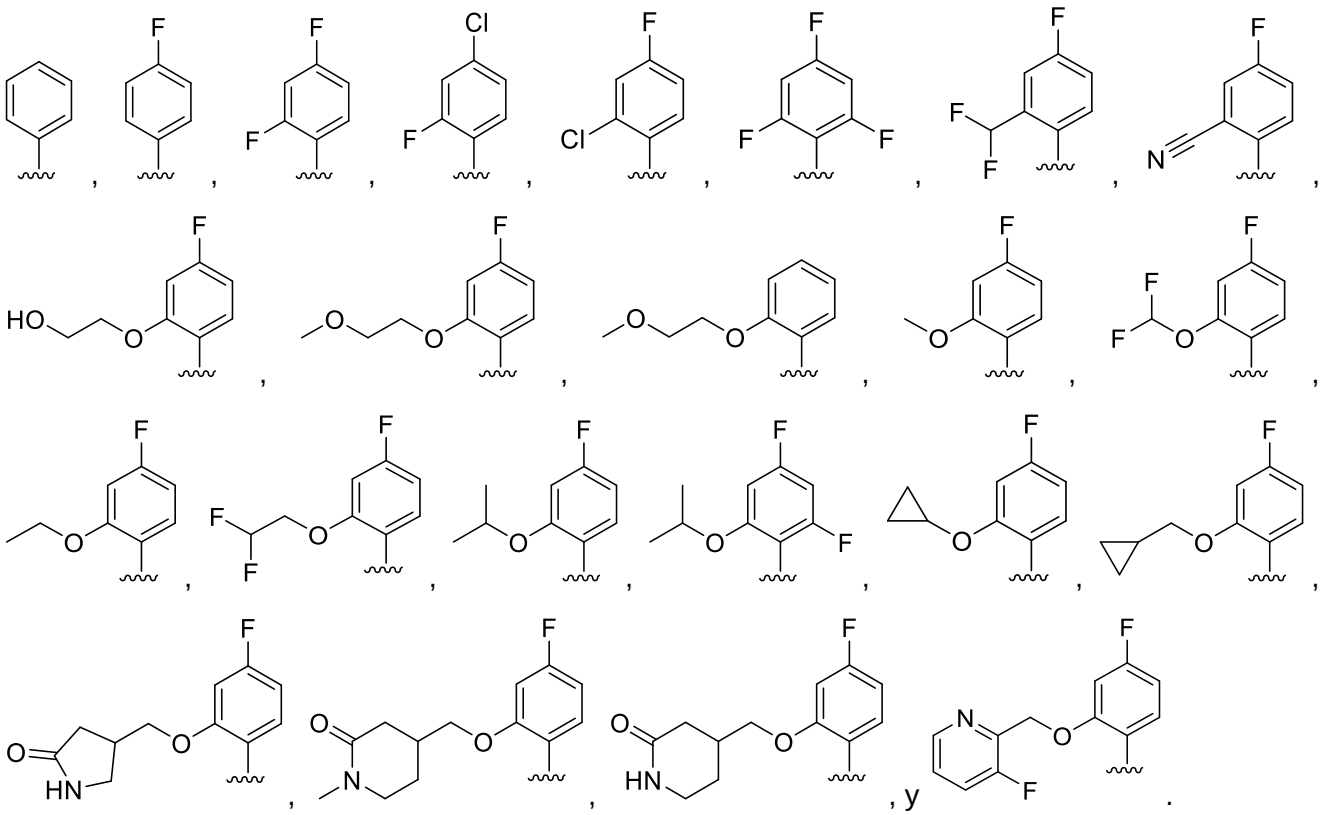




26. El compuesto de acuerdo con la modalidad 25, en donde el Anillo A se selecciona de

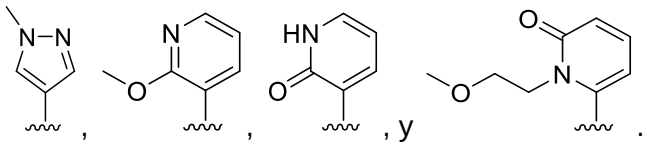
27. El compuesto de acuerdo con la modalidad 26, en donde R^3 se selecciona de halógeno, -OR, $-O(CH_2)_vCy$ y $-OCH_2CH_2OR$.

28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-27, en donde el Anillo A, sustituido con m instancias de R^3, se selecciona de



29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-22, en el que el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

30. El compuesto de acuerdo con la modalidad 29, en donde el Anillo A sustituido con m instancias de R^3 se selecciona de



31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-30, en el que m es 1, 2, o 3.

32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-31, en donde al menos un R^3 se selecciona de halógeno, -OR, $-O(CH_2)_vCy$ y $-OCH_2CH_2OR$.

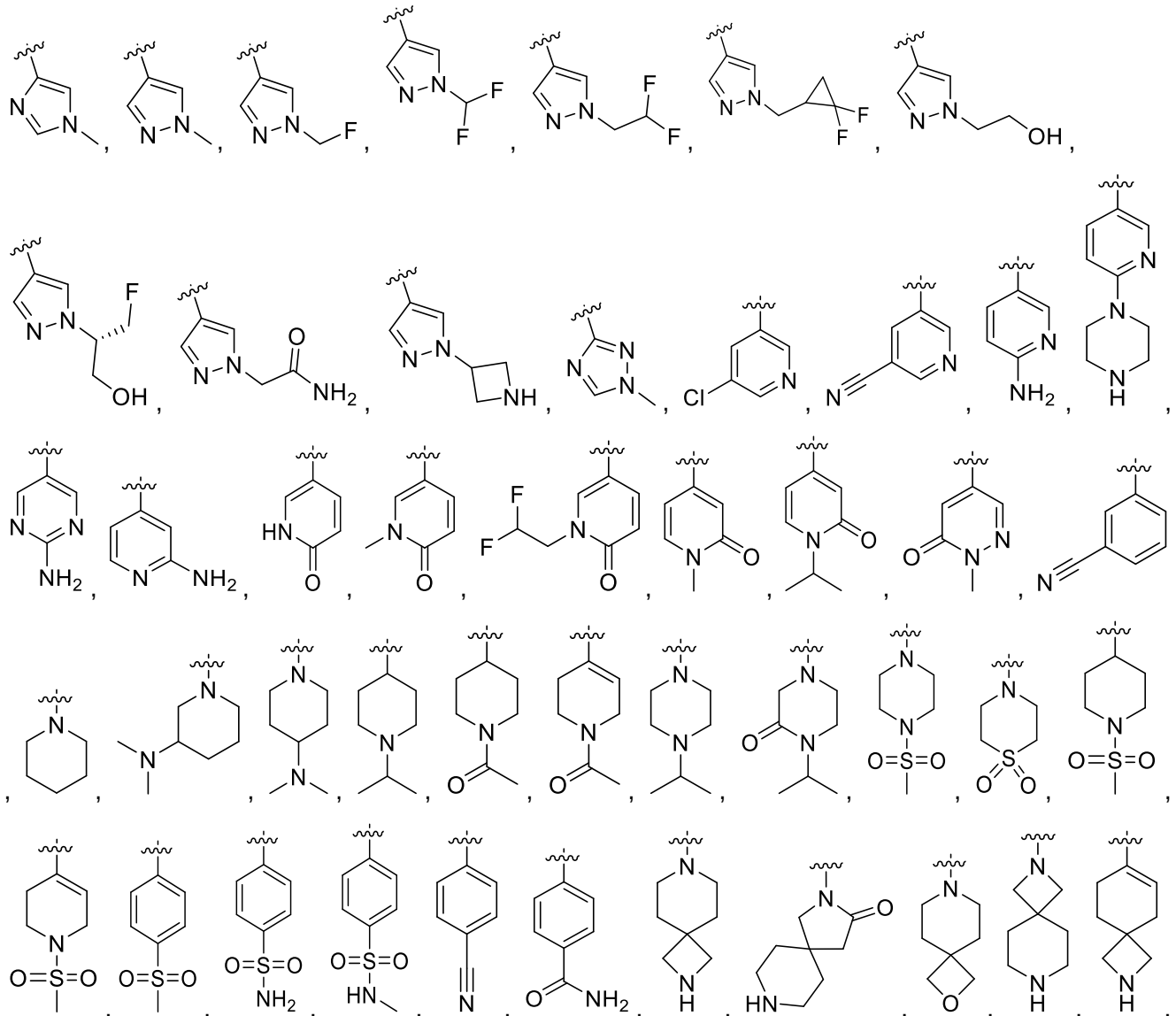
33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-32, en el que el anillo C es fenilo.

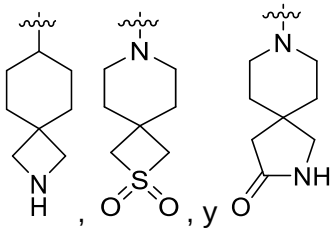
34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-32, en el que el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-32, en el que el anillo C es un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-32, en el que el anillo C es un anillo heterocíclico fusionado con espiro de 9 a 10 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

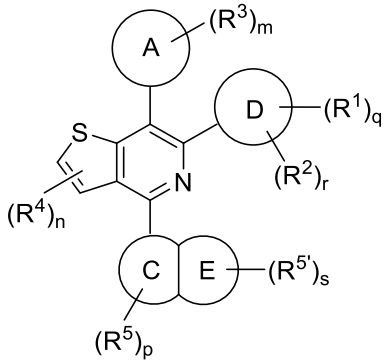
37. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-32, en donde el Anillo C, sustituido con p instancias de R^5, se selecciona de



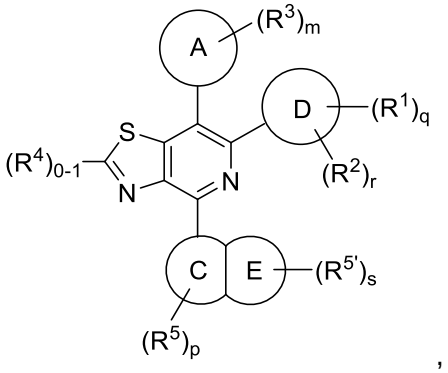


38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-36, en el que el anillo C está fusionado al anillo E.

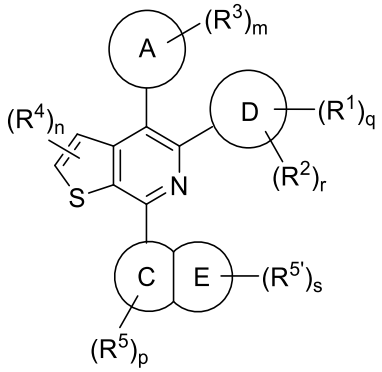
39. El compuesto de acuerdo con la modalidad 38, en donde el compuesto se selecciona de las Fórmulas I-a-*i*, I-b-*i*, I-c-*i*, I-d-*i*, I-e-*i*, I-f-*i*, I-g-*i*, y I-h-*i*:



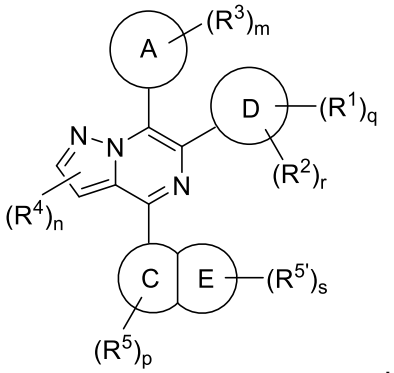
I-a-*i*



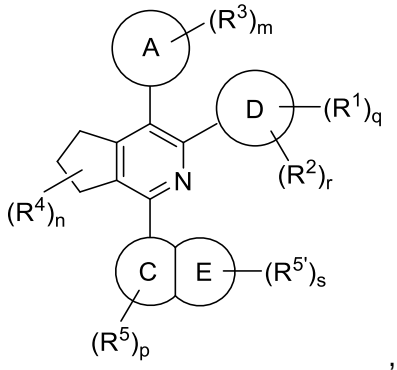
I-b-*i*



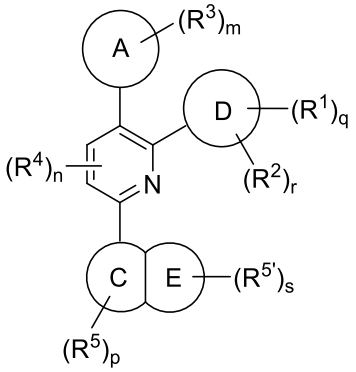
I-c-*i*



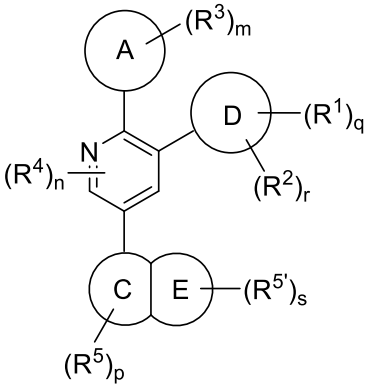
I-d-*i*



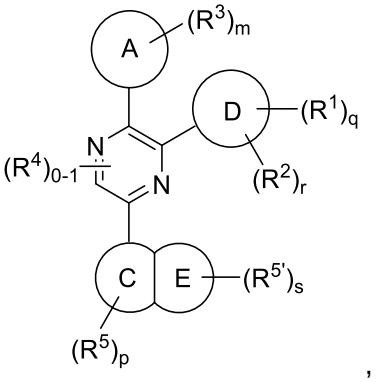
I-e-*i*



I-f-*i*



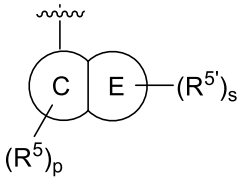
, y

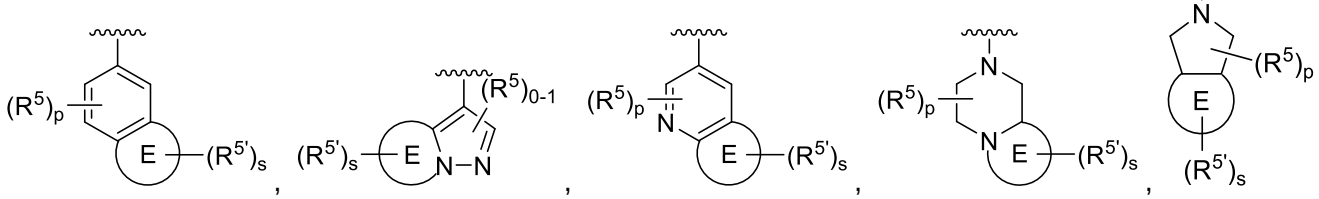


,

I-g-*i* **I-h-*i***

o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

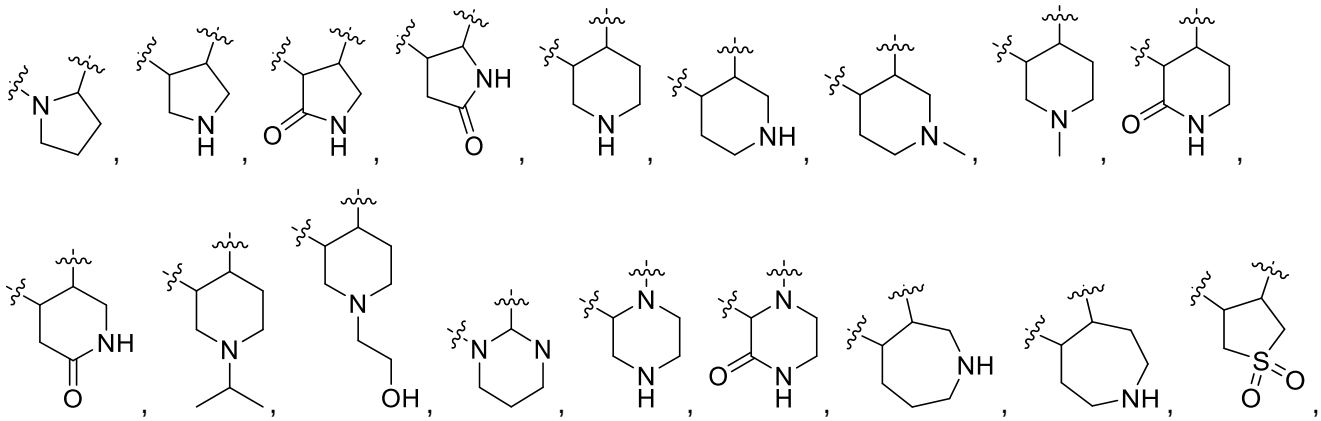
40. El compuesto de acuerdo con la modalidad 39, en donde  se selecciona de

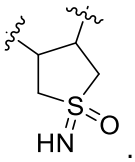


, y .

41. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 38-40, en el que el anillo E es un anillo heterocíclico de 5 a 7 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el anillo E está sustituido por instancias s de $R^{5'}$.

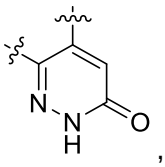
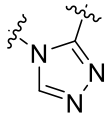
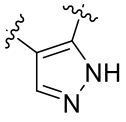
42. El compuesto de acuerdo con la modalidad 41, en donde el Anillo E, sustituido con s casos de $R^{5'}$, se selecciona de



y  .

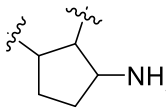
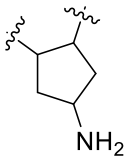
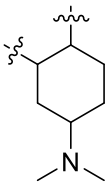
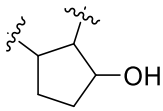
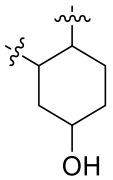
43. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 38-40, en el que el anillo E es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el anillo E está sustituido por instancias s de $R^{5'}$.

44. El compuesto de acuerdo con la modalidad 19, en donde el Anillo E, sustituido con s casos de $R^{5'}$, se selecciona de

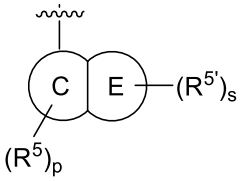
 ,  , y  .

45. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 38-40, en donde el Anillo E es un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros sustituido con s instancias de $R^{5'}$.

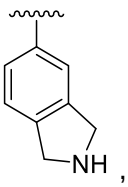
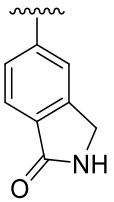
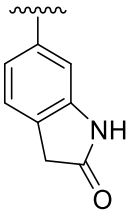
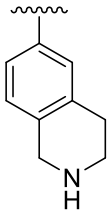
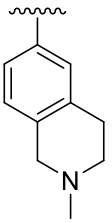
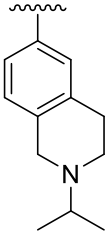
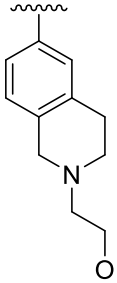
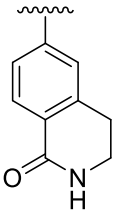
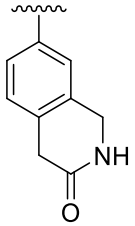
46. El compuesto de acuerdo con la modalidad 45, en donde el Anillo E, sustituido con s casos de $R^{5'}$, se selecciona de

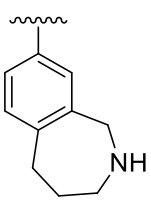
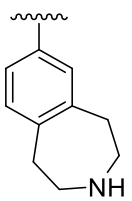
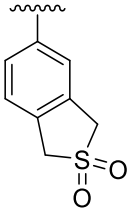
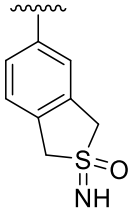
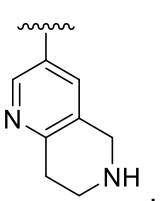
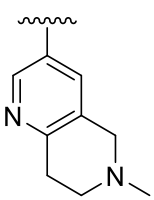
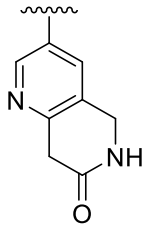
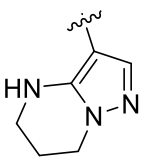
 ,  ,  ,  , y  .

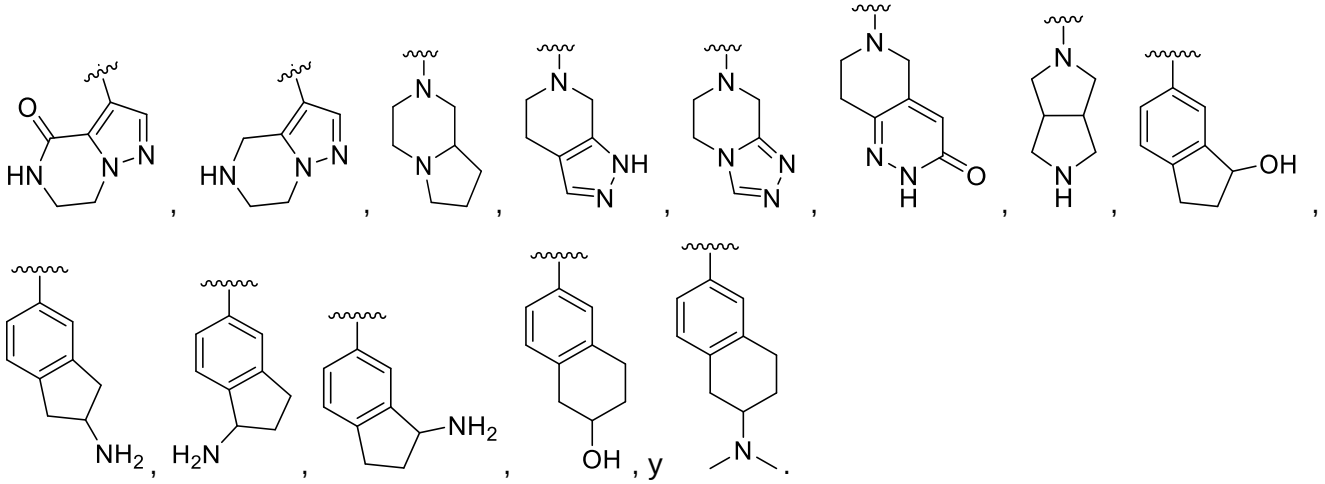
47. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 38-40, en donde



se selecciona de

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



48. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-47, en el que p es 1 o 2.

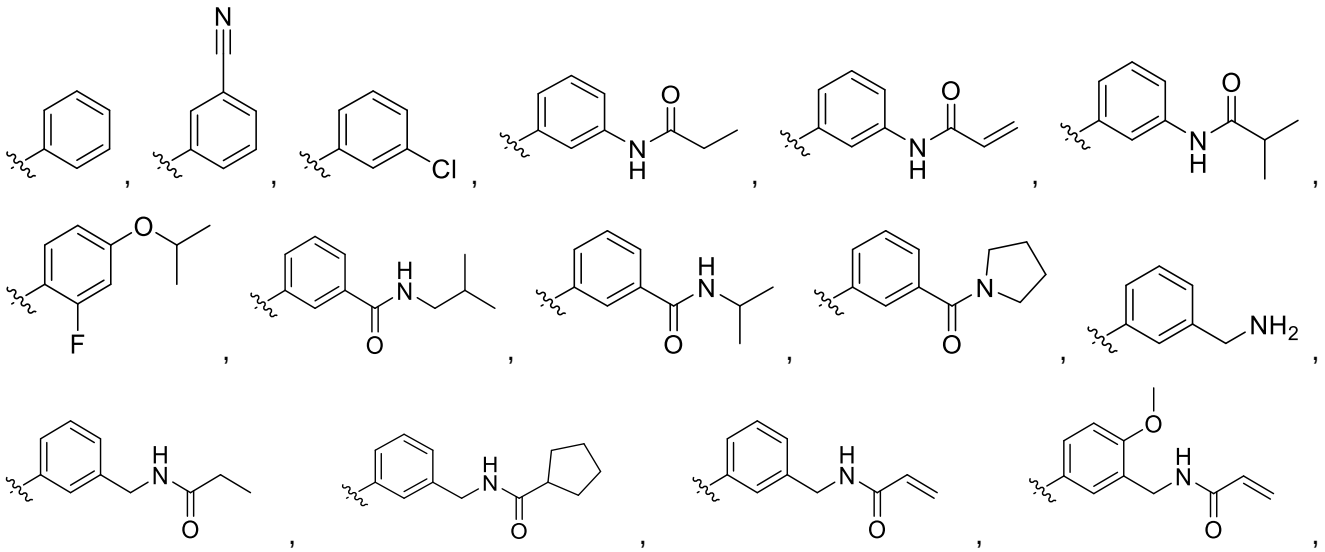
49. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-48, en donde cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, $-N(R)_2$, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-(CH_2)_xCy$ y alifático C_{1-6}, en donde alifático C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más halógeno y -OR.

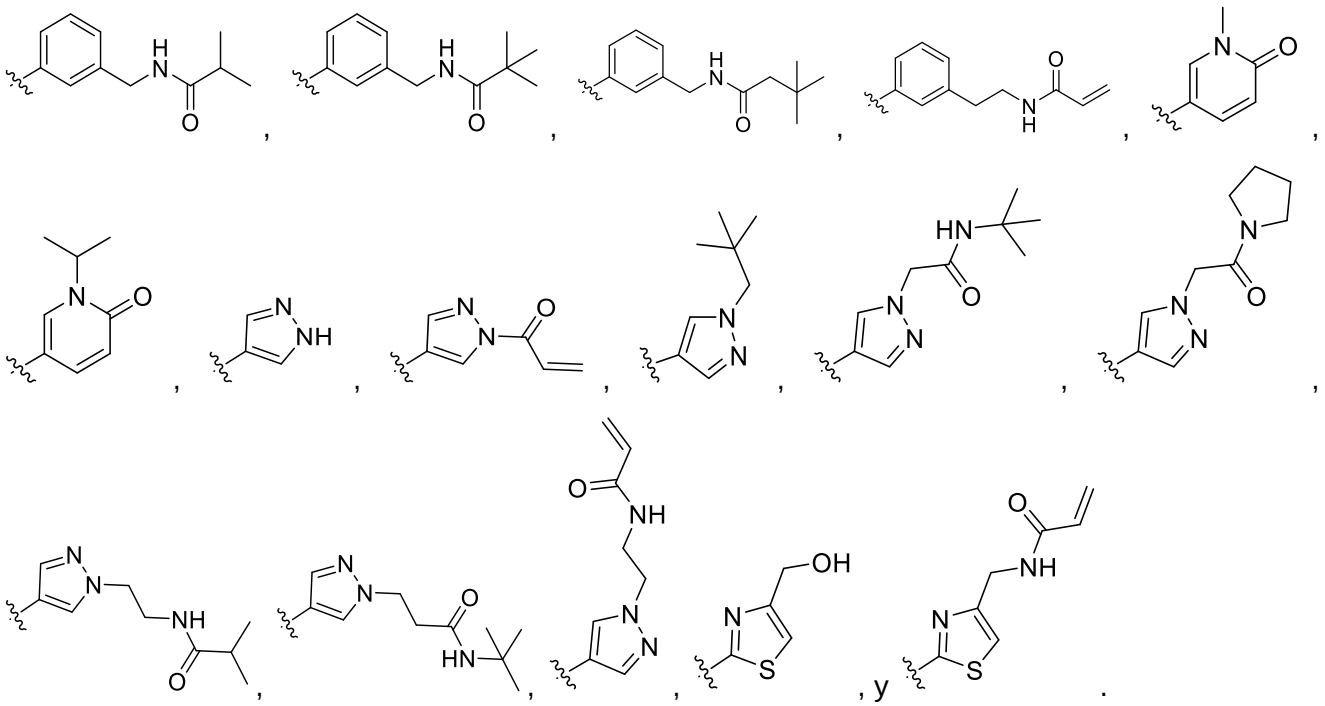
50. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-49, en donde cada $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -OR, $-N(R)_2$ y alifático C_{1-6}, en donde alifático C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más halógeno y -OR.

51. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-50, en el que el anillo D es fenilo.

52. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-50, en el que el anillo D es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

53. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52, en donde el Anillo D, sustituido con r instancias de R^2 y q instancias de R^1, se selecciona de

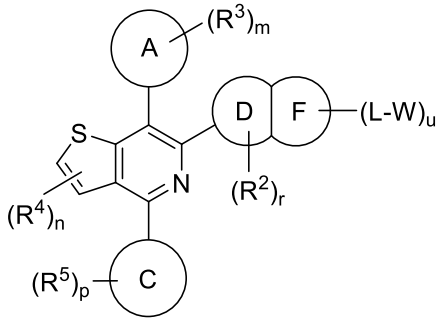




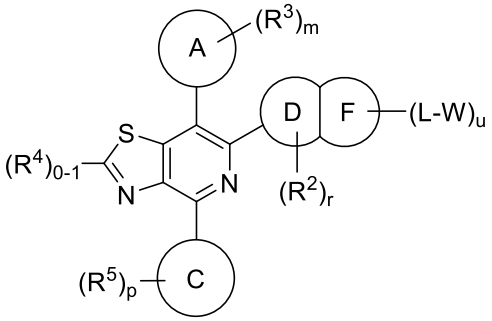
54. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52, en el que el anillo D está fusionado al anillo F.

55. El compuesto de acuerdo con la modalidad 54, en donde q es 0.

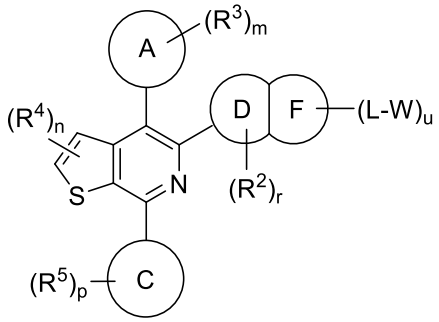
56. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52, 54 y 55, en donde el compuesto se selecciona de las Fórmulas I-a-*ii*, I-b-*ii*, I-c-*ii*, I-d-*ii*, I-e-*ii*, I-f-*ii*, I-g-*ii*, y I-h-*ii*:



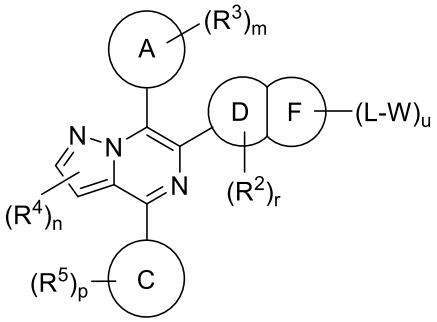
I-a-*ii*



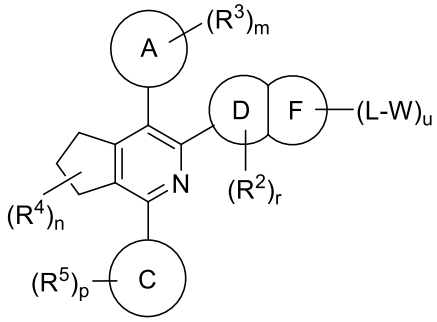
I-b-*ii*



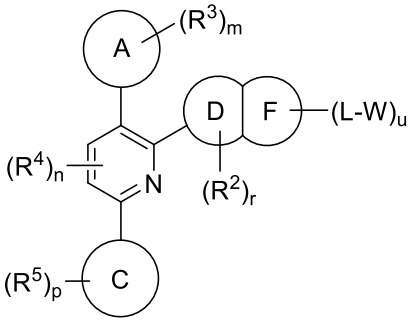
I-c-*ii*



I-d-*ii*

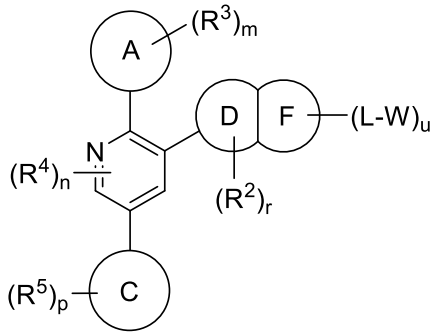


,

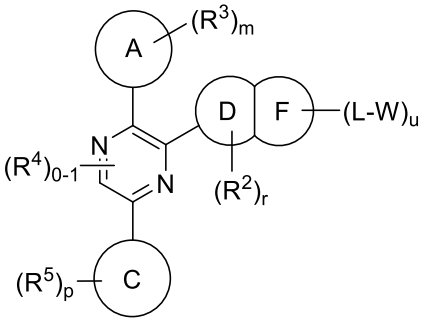


,

I-e-*ii* **I-f-*ii***



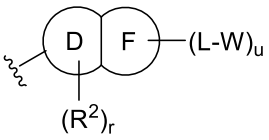
, y



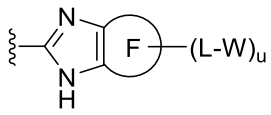
,

I-g-*ii* **I-h-*ii***

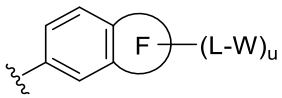
o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

57. El compuesto de acuerdo con la modalidad 56, en donde 

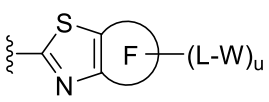
se selecciona de



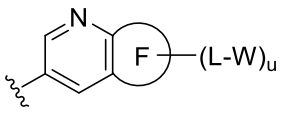
,



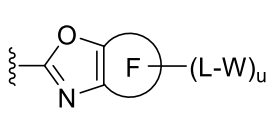
,



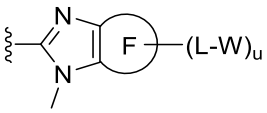
,



,



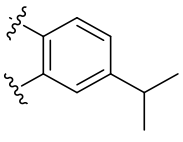
, y



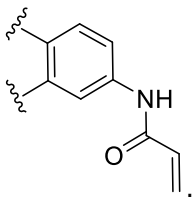
.

58. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52 y 54-57, en el que el anillo F es fenilo sustituido por instancias u de –L-W.

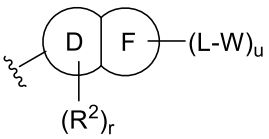
59. El compuesto de acuerdo con la modalidad 58, en el que el anillo F, sustituido con instancias u de –L-W, se selecciona de



y

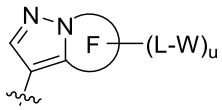
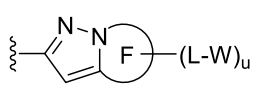
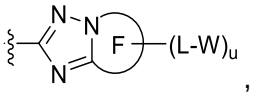
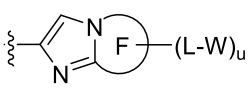


.

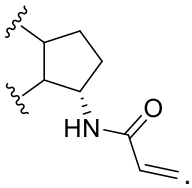
60. El compuesto de acuerdo con la modalidad 56, en donde 

se selecciona

de

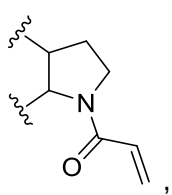
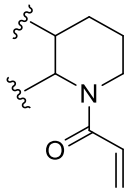
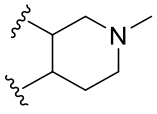
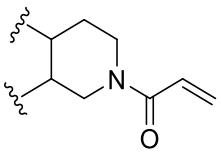
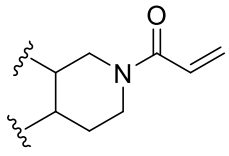
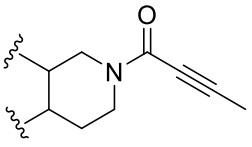
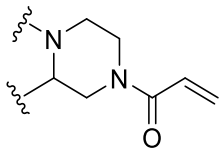
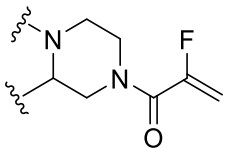
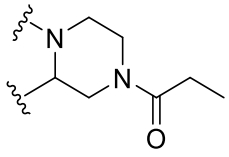
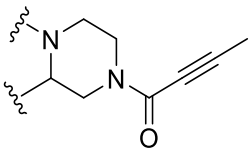
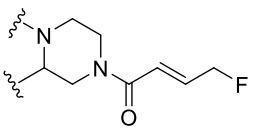
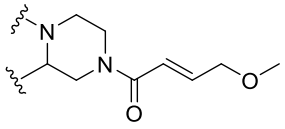
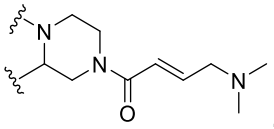



, y

.

61. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52, 54-57 y 60, en el que el anillo F es un anillo carbocíclico de 5 a 6 eslabones sustituido por instancias u de –L-W.

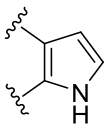
62. El compuesto de acuerdo con la modalidad 61, en donde el Anillo F, sustituido con u instancias de –L-W, es

.

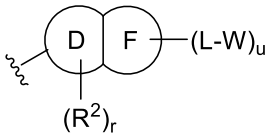
63. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52, 54-57 y 60, en el que el anillo F es un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el anillo F está sustituido por instancias u de –L-W.

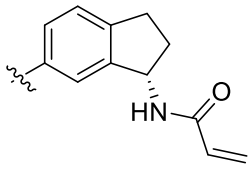
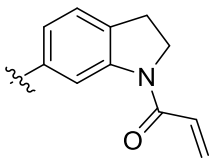
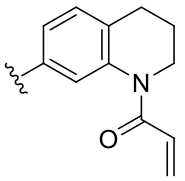
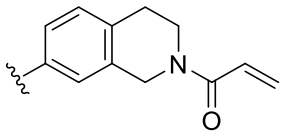
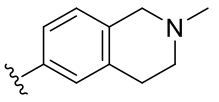
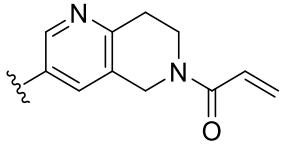
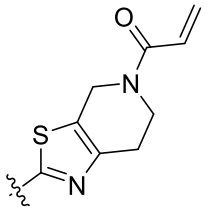
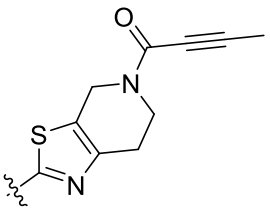
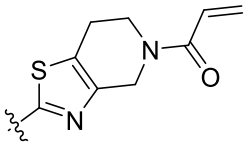
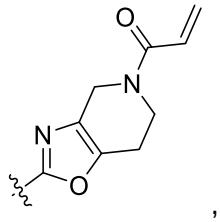
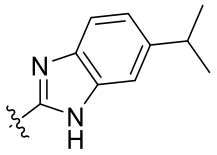
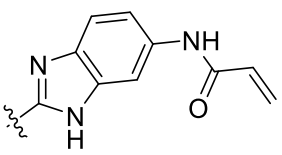
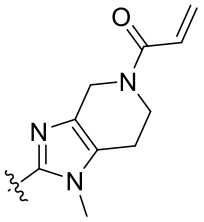
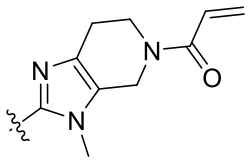
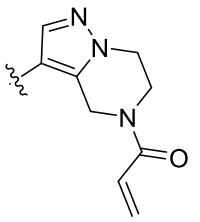
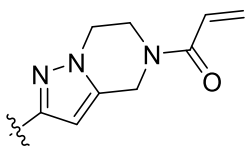
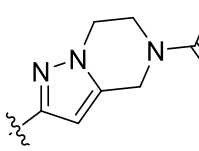
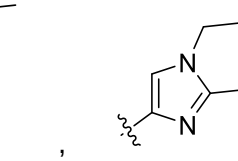
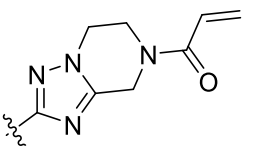
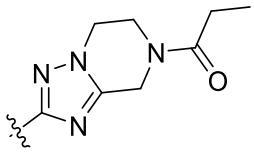
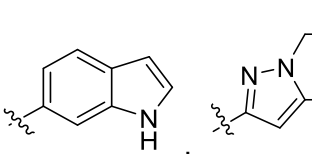
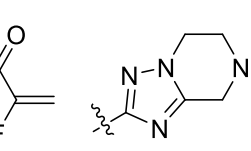
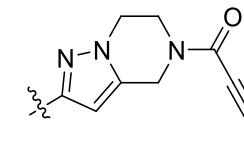
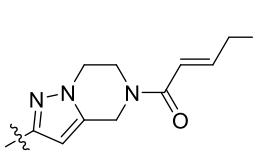
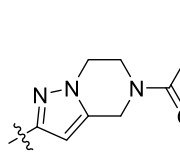
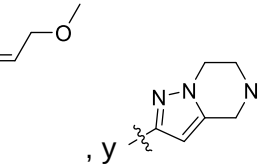
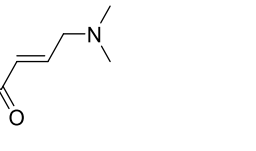
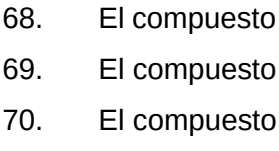
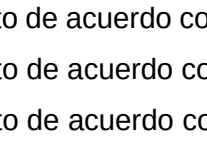
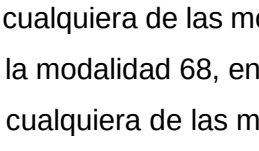
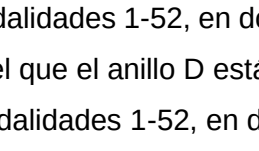
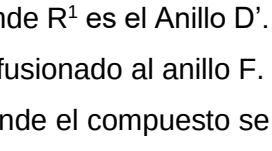
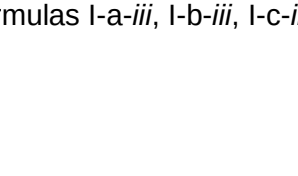
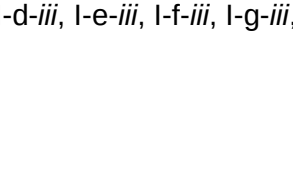
64. El compuesto de acuerdo con la modalidades 63, en el que el anillo F, sustituido con instancias u de –L-W, se selecciona de


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

65. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52, 54-57 y 60, en el que el anillo F es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el anillo F está sustituido por instancias u de –L-W.

66. El compuesto de acuerdo con la modalidad 65, en donde el Anillo F, sustituido con u instancias de –L-W, es

.

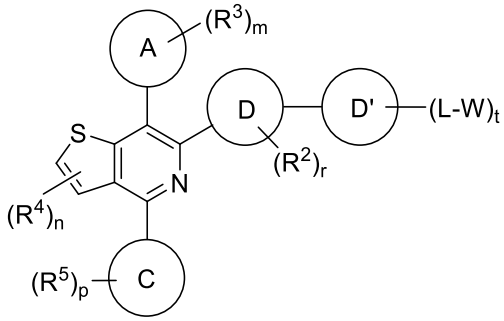
67. El compuesto de acuerdo con la modalidad 56, en donde  se selecciona de

 ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  , ,
 ,  ,  ,  ,  ,
,  , y  .

68. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52, en donde R^1 es el Anillo D'.

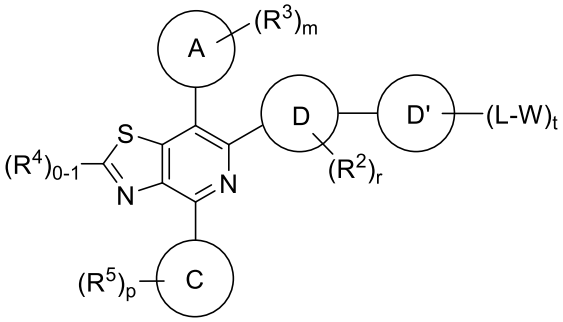
69. El compuesto de acuerdo con la modalidad 68, en el que el anillo D está fusionado al anillo F.

70. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52, en donde el compuesto se selecciona de las Fórmulas I-a-*iii*, I-b-*iii*, I-c-*iii*, I-d-*iii*, I-e-*iii*, I-f-*iii*, I-g-*iii*, y I-h-*iii*:



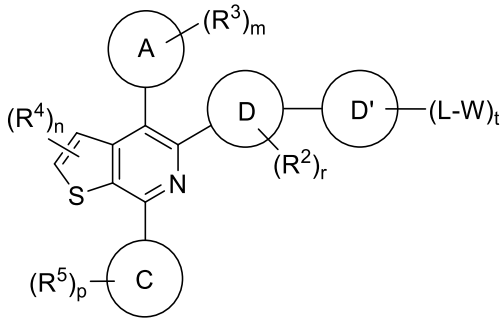
,

I-a-*iii*



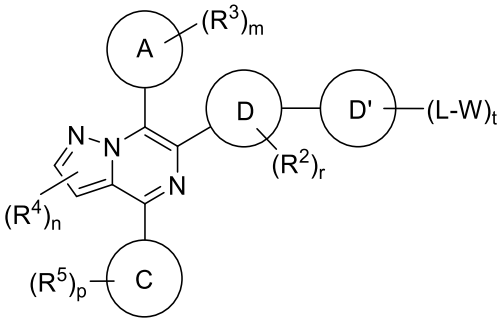
,

I-b-*iii*



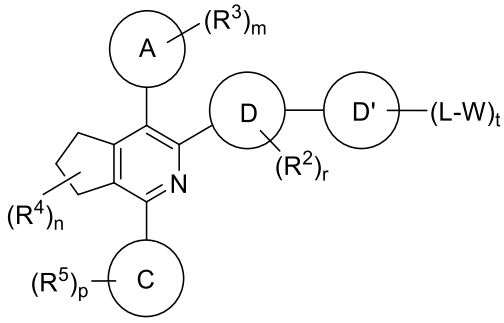
,

I-c-*iii*



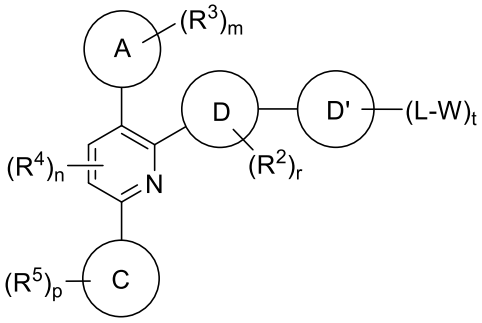
,

I-d-*iii*



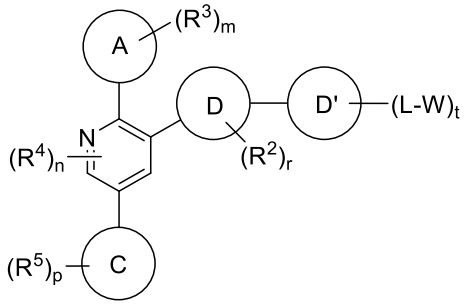
,

I-e-*iii*



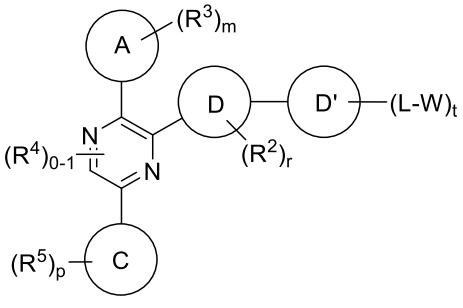
,

I-f-*iii*



, y

I-g-*iii*

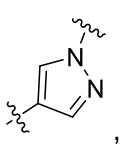
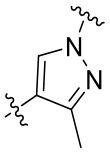
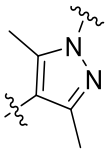
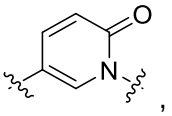
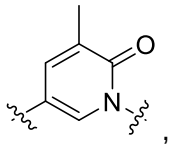
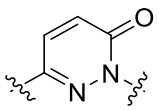
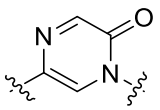
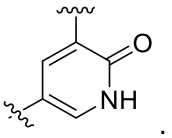


,

I-h-*iii*

o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

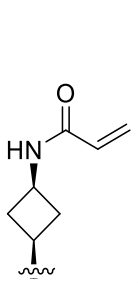
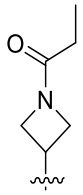
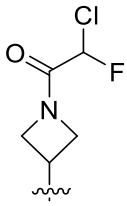
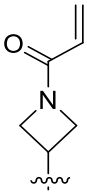
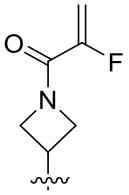
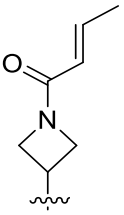
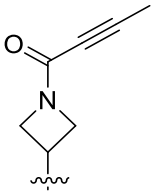
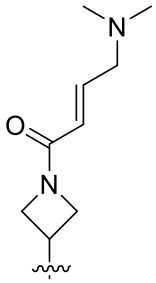
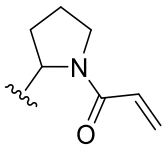
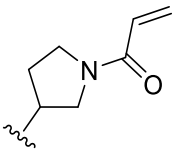
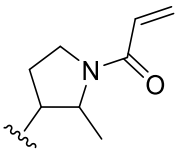
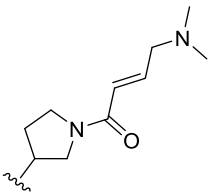
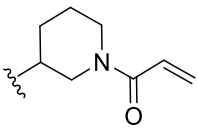
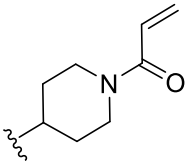
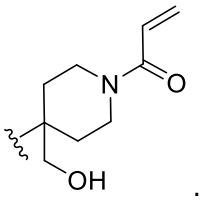
71. El compuesto de acuerdo con la modalidad 70, en donde el Anillo D, sustituido con r instancias de R^2, se selecciona de

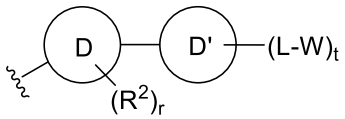

,

,

,

,

,

,

, y

.

72. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52 y 68-71, en el que el anillo D’ es un anillo carbocíclico de 4 a 6 eslabones sustituido por instancias t de –L-W.

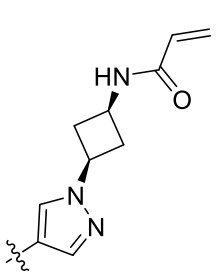
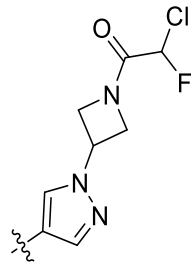
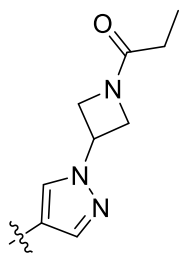
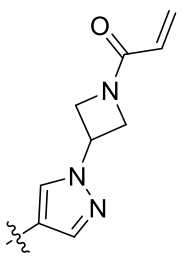
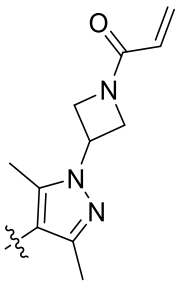
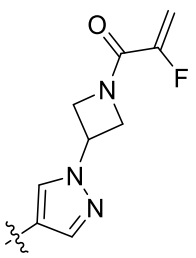
73. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52 y 68-71, en el que el anillo D’ es un anillo heterocíclico de 4 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el anillo D’ está sustituido por instancias t de –L-W.

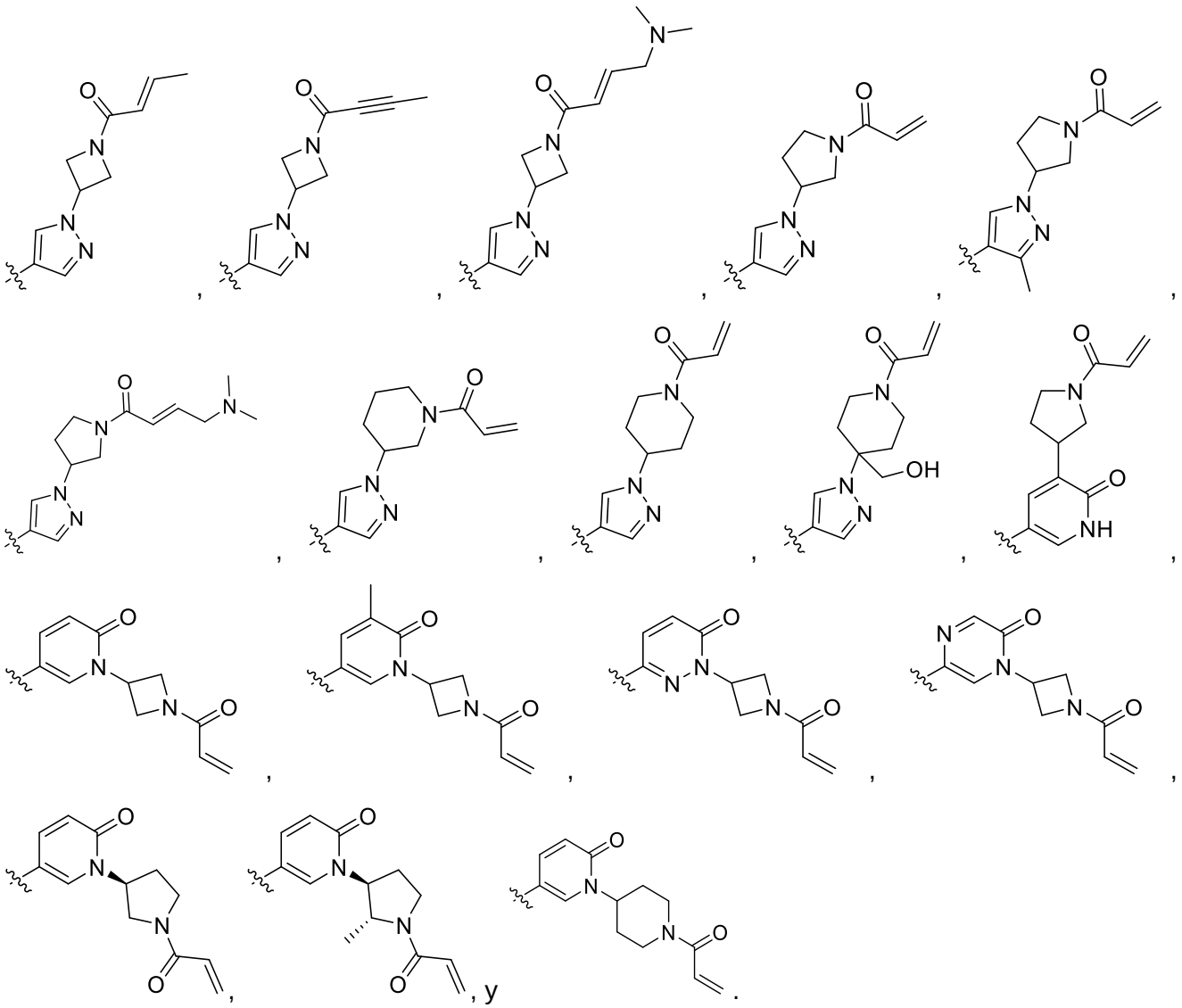
74. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52 y 68-71, en el que el anillo D', sustituido con instancias t de –L-W, se selecciona de


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

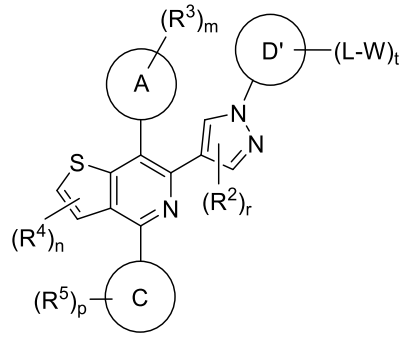

se selecciona de

75. El compuesto de acuerdo con la modalidad 70, en donde

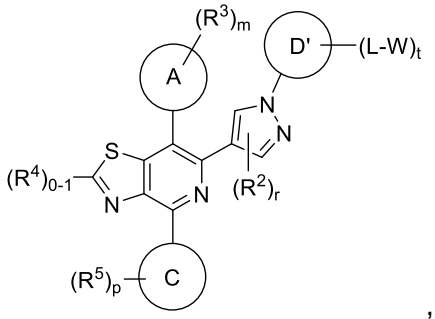

,

,

,

,

,

,



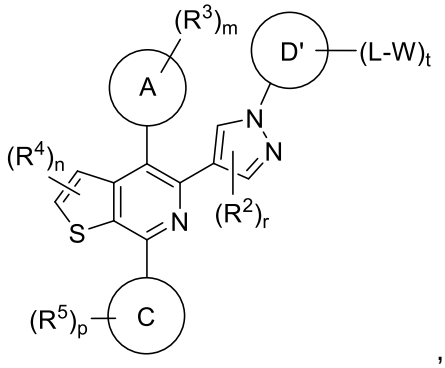
76. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52 y 68-75, en donde el compuesto se selecciona de las Fórmulas I-a-*iv*, I-b-*iv*, I-c-*iv*, I-d-*iv*, I-e-*iv*, I-f-*iv*, I-g-*iv*, y I-h-*iv*:



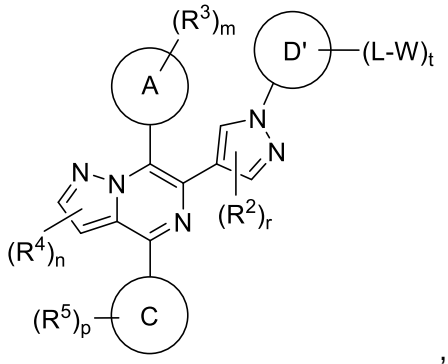
I-a-*iv*



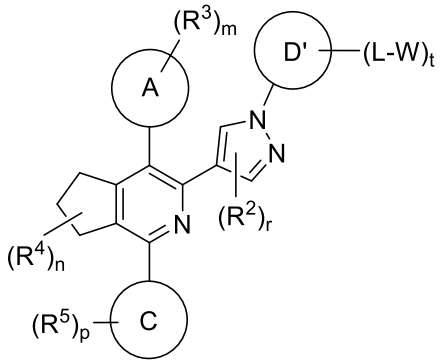
I-b-*iv*



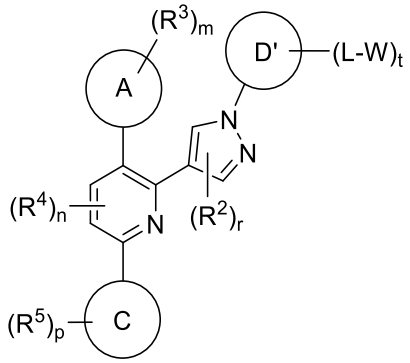
I-c-*iv*



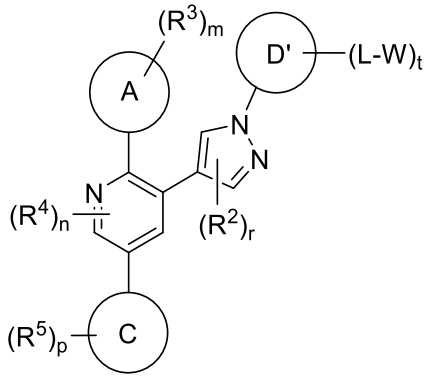
I-d-*iv*



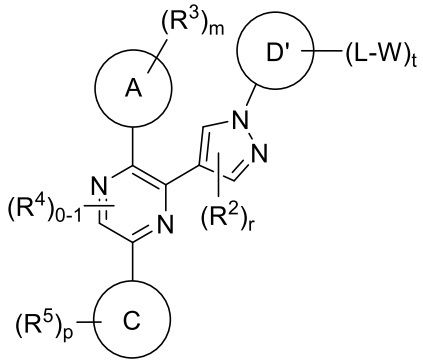
I-e-*iv*



I-f-*iv*



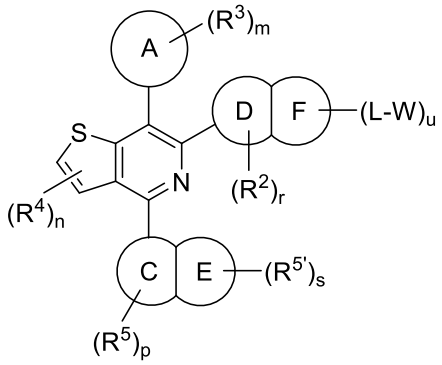
I-g-*iv*

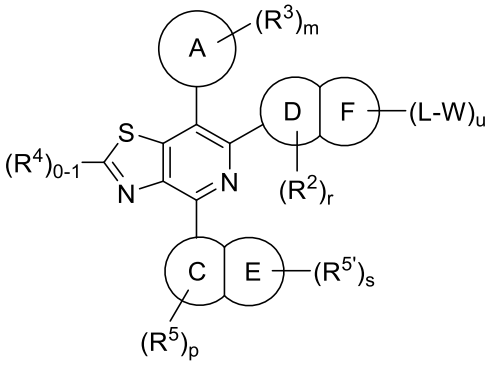


I-h-*iv*

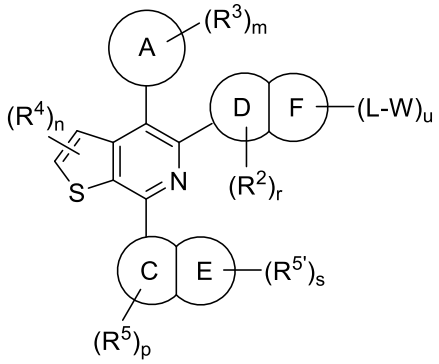
o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

77. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-36, 38-52 y 54-67, en donde el compuesto se selecciona de las Fórmulas I-a-*v*, I-b-*v*, I-c-*v*, I-d-*v*, I-e-*v*, I-f-*v*, I-g-*v*, y I-h-*v*:



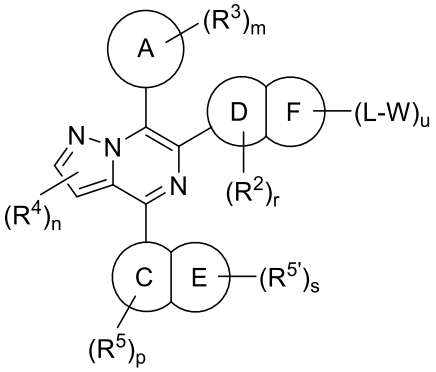


I-a-*v*



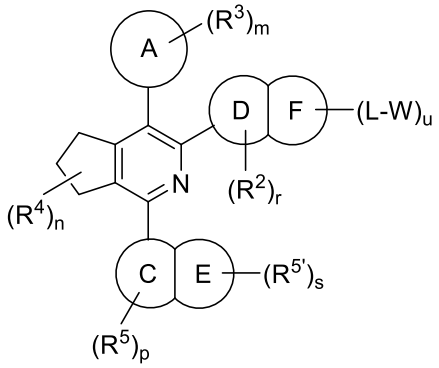
,

I-b-*v*



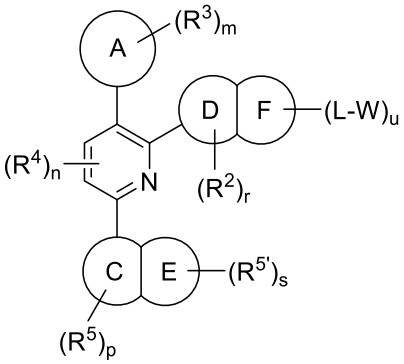
,

I-c-*v*



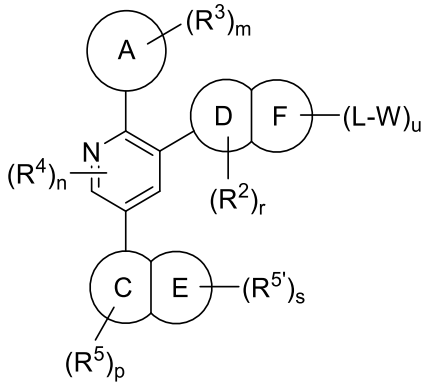
,

I-d-*v*



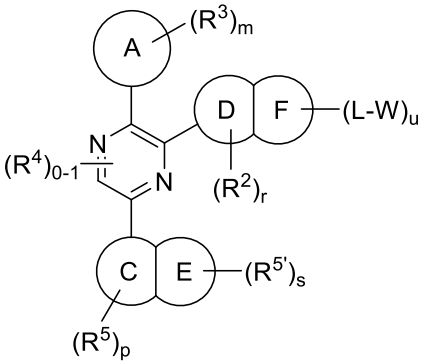
,

I-e-*v*



, y

I-f-*v*



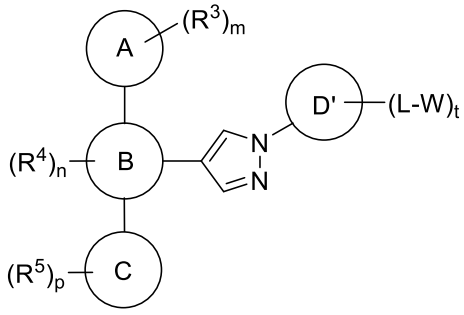
,

I-g-*v*

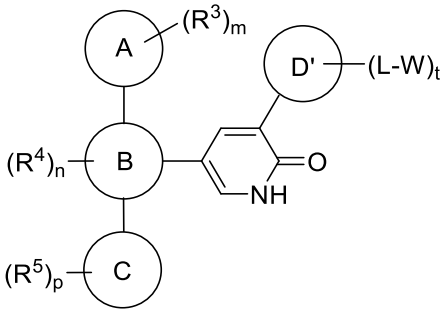
I-h-*v*

o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

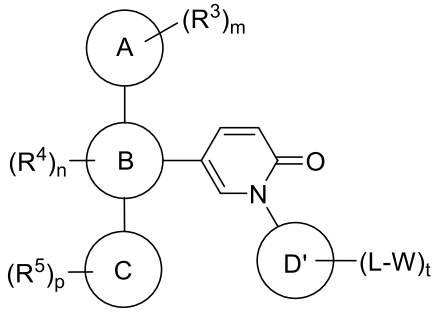
78. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-52 y 68-76, en donde el compuesto se selecciona de las Fórmulas I-l, I-m, I-n, I-p y I-q:



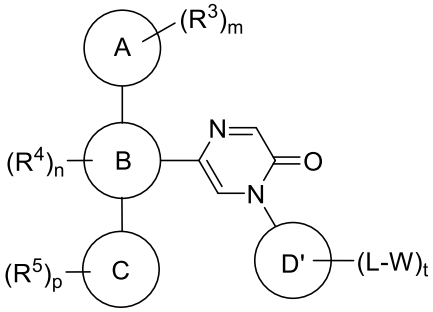
I-l



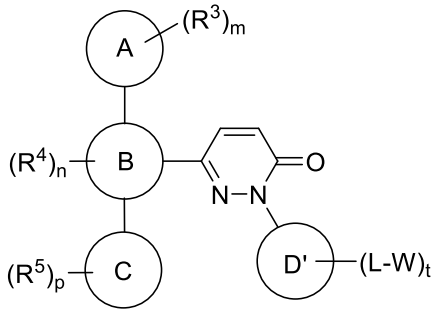
I-m



I-n



I-p



I-q

o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

79. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-78, en el que t es 1.

80. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-79, en el que q es 1.

81. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-80, en el que v es 0 o 1.

82. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-81, en el que x es 0 o 1.

83. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-82, en donde cada R es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} o haloalifático C_{1-6}.

84. Un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

85. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, y un portador aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

86. Un método que comprende administrar una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este a un sujeto que lo necesita.

87. El método de acuerdo con la modalidad 86, en el que el sujeto tiene una enfermedad, trastorno

o afección mejorada por la interrupción, inhibición y/o prevención de una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα.

88. El método de la modalidad 87, en el que la GTPasa pequeña es Rac1, CDC42, o una proteína RAS.

89. El método de la modalidad 88, en el que la GTPasa pequeña es una proteína RAS.

90. El método de la modalidad 89, en el que la proteína RAS es KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1.

91. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 86-90, en el que el sujeto tiene un cáncer.

92. Un método para tratar un cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

93. El método de acuerdo con la modalidad 91 o 92, en el que el cáncer se asocia y/o caracteriza por la activación atípica de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

94. El método de acuerdo con la modalidad 93, en el que la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R, y/o H1047L.

95. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 91-94, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

96. El método de acuerdo con la modalidad 95, en el que la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

97. El método de acuerdo con la modalidad 95 o 96, en el que la proteína RAS es KRAS.

98. El método de acuerdo con la modalidad 97, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

99. El método de acuerdo con la modalidad 95 o 96, en el que la proteína RAS es HRAS.

100. El método de acuerdo con la modalidad 99, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

101. El método de acuerdo con la modalidad 95 o 96, en el que la proteína RAS es NRAS.

102. El método de acuerdo con la modalidad 101, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

103. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 91-102, en el que el cáncer se selecciona de cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de la cavidad bucal y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esofágico, de estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y pasajes biliares, hueso, tejido conjuntivo, piel, cuello del útero, útero, cuerpo

del endometrio, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, que incluyen carcinoma de células renales (RCC); cánceres del ojo, cerebro, médula ósea, y otros componentes del sistema nervioso central y periférico, así como también estructuras asociadas como las meninges; cánceres de la tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias malignas hematopoyéticas que incluyen leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda (AML)), y linfomas que incluyen linfomas monocíticos, granulocíticos y linfocíticos.

104. El método de acuerdo con la modalidad 103, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinomas broncopulmonares no microcíticos), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

105. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 91-104, en el que el cáncer se caracteriza por tirocinas cinasas receptores mutadas, sobreexpresadas y/o amplificadas (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR, o cinaas ROS).

106. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 91-105, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación o una eliminación de una proteína PTEN.

107. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 86-106, en el que el sujeto se ha sometido previamente a un régimen de tratamiento para el cáncer.

108. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 86-107, en el que el sujeto ha entrado previamente en remisión del cáncer.

109. Un método para tratar un trastorno metabólico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

110. El método de acuerdo con la modalidad 109, en el que el trastorno metabólico se selecciona de hiperinsulinemia y diabetes de tipo 2.

111. Un método para tratar una RASopatía, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-84 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

112. El método de acuerdo con la modalidad 111, en el que la rasopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación arteriovenosa-malformación capilar y síndrome de Legius.

113. Un método para tratar un trastorno o afección vascular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

114. El método de acuerdo con la modalidad 113, en el que el trastorno o afección vascular se selecciona del síndrome de crecimiento excesivo relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (por ejemplo, malformaciones venosas, malformaciones linfáticas, crecimiento excesivo

lipomatoso congénito con síndrome de anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES), síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS) y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

115. Un método para interrumpir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

116. Un método para interrumpir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα, que comprende poner en contacto una células que contiene la GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

117. Un método que comprende poner en contacto una célula que contiene una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

118. El método de la modalidad 116 o 117, en el que la célula se encuentra dentro de un sujeto.

119. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 115-118, en el que la GTPasa pequeña se selecciona de Rac1, CDC42, o una proteína RAS.

120. El método de acuerdo con la modalidad 119, en el que la GTPasa pequeña es una proteína RAS.

121. El método de acuerdo con la modalidad 120, en el que la proteína RAS se selecciona de HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS, y RIT1.

122. El método de acuerdo con la modalidad 121, en el que la proteína RAS es KRAS.

123. El método de acuerdo con la modalidad 122, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

124. El método de acuerdo con la modalidad 121, en el que la proteína RAS es HRAS.

125. El método de acuerdo con la modalidad 124, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

126. El método de acuerdo con la modalidad 121, en el que la proteína RAS es NRAS.

127. El método de acuerdo con la modalidad 126, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

128. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este para usar como medicamento.

129. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este en la fabricación de un medicamento.

130. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 128 o 129, en el que el medicamento es para tratar un cáncer.

131. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 130, en el que el cáncer se asocia y/o caracteriza por la activación atípica de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

132. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 131, en el que la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R, y/o H1047L.

133. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 130-132, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

134. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 133, en el que la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

135. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 133 o 134, en el que la proteína RAS es KRAS.

136. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 135, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

137. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 133 o 134, en el que la proteína RAS es HRAS.

138. El compuesto de acuerdo con la modalidad 137, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

139. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 133 o 134, en el que la proteína RAS es NRAS.

140. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 139, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

141. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 130-140, en el que el cáncer se selecciona de cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de la cavidad bucal y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esofágico, de estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y pasajes biliares, hueso, tejido conjuntivo, piel, cuello del útero, útero, cuerpo del endometrio, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, que incluyen carcinoma de células renales (RCC); cánceres del ojo, cerebro, médula ósea, y otros componentes del sistema nervioso central y periférico, así como también estructuras asociadas como las meninges; cánceres de la tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias malignas hematopoyéticas que incluyen leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda (AML)), y linfomas que incluyen linfomas monocíticos, granulocíticos y linfocíticos.

142. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 141, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinomas broncopulmonares no microcíticos),

cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

143. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 130-142, en el que el cáncer se caracteriza por tirosinas cinasas receptoras mutadas, sobreexpresadas y/o amplificadas (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR, o cinasas ROS).

144. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 130-143, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación o una eliminación de una proteína PTEN.

145. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 128 o 129, en el que el medicamento es para tratar un trastorno metabólico, una rasopatía o un trastorno vascular.

146. El compuesto o uso de acuerdo con la modalidad 145, en donde: (i) el trastorno metabólico se selecciona de hiperinsulinemia y diabetes de tipo 2; (ii) la rasopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación arteriovenosa-malformación capilar, y síndrome de Legius; o (iii) el trastorno o afección vascular se selecciona del síndrome de crecimiento excesivo relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (por ejemplo, malformaciones venosas, malformaciones linfáticas, crecimiento excesivo lipomatoso congénito con síndrome de anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES), síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS); o anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

147. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este para usar para tratar una enfermedad, trastorno o afección.

148. El compuesto para usar de acuerdo con la modalidad 147, para usar para tratar un cáncer.

149. El compuesto para usar de acuerdo con la modalidad 148, en el que el cáncer se asocia y/o caracteriza por la activación atípica de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

150. El compuesto para uso de acuerdo con la modalidad 149, en el que la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R, y/o H1047L.

151. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las modalidades 148-150, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

152. El compuesto para usar de acuerdo con la modalidad 151, en el que la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

153. El compuesto para usar de acuerdo con la modalidad 151 o 152, en el que la proteína RAS es KRAS.

154. El compuesto para usar de acuerdo con la modalidad 153, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

155. El compuesto para usar de acuerdo con la modalidad 151 o 152, en el que la proteína RAS es HRAS.

156. El compuesto para usar de acuerdo con la modalidad 155, en el que la proteína HRAS

comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

157. El compuesto para usar de acuerdo con la modalidad 151 o 152, en el que la proteína RAS es NRAS.

158. El compuesto para usar de acuerdo con la modalidad 157, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

159. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las modalidades 148-158, en el que el cáncer se selecciona de cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de la cavidad bucal y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esofágico, de estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y pasajes biliares, hueso, tejido conjuntivo, piel, cuello del útero, útero, cuerpo del endometrio, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, que incluyen carcinoma de células renales (RCC); cánceres del ojo, cerebro, médula ósea, y otros componentes del sistema nervioso central y periférico, así como también estructuras asociadas como las meninges; cánceres de la tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias malignas hematopoyéticas que incluyen leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda (AML)), y linfomas que incluyen linfomas monocíticos, granulocíticos y linfocíticos.

160. El compuesto para usar de acuerdo con la modalidad 159, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinomas broncopulmonares no microcíticos), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

161. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las modalidades 148-160, en el que el cáncer se caracteriza por tirosinas cinasas receptoras mutadas, sobreexpresadas y/o amplificadas (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR, o cinasas ROS).

162. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las modalidades 148-161, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación o una eliminación de una proteína PTEN.

163. El compuesto para usar de acuerdo con la modalidad 147, para usar para tratar un trastorno metabólico, una rasopatía o un trastorno vascular.

164. El compuesto para su uso de acuerdo con la modalidad 163, en donde: (i) el trastorno metabólico se selecciona de hiperinsulinemia y diabetes de tipo 2; (ii) la rasopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación arteriovenosa-malformación capilar, y síndrome de Legius; o (iii) el trastorno o afección vascular se selecciona del síndrome de crecimiento excesivo relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (por ejemplo, malformaciones venosas, malformaciones linfáticas, crecimiento excesivo lipomatoso congénito con síndrome de anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES), síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS) y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

165. Un compuesto capaz de interrumpir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα.

166. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165, en el que el compuesto es capaz de unirse a PI3Kα, de modo que (i) la interacción entre la GTPasa pequeña y PI3Kα está al menos parcialmente interrumpida, prevenida o inhibida; y/o (ii) la actividad cinasa de PI3Kα no está inhibida considerablemente.

167. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165 o 166, en el que el compuesto tiene una actividad de:

(i) < 5 μM o ≥ 5 μM y ≤ 25 μM en el ensayo del Ejemplo biológico 1 (por ejemplo, un ensayo de unión por resonancia de plasmón superficial (SPR) que evalúa la inhibición de la interacción KRAS-PI3Kα);

(ii) ≥ 75%, <75% y ≥ 50%, o <50% y ≥ 25% en el ensayo del Ejemplo Biológico 2 (por ejemplo, un análisis de espectrometría de masas de tiempo de vuelo con desorción por láser asistida por matriz (MALDI-TOF MS) de modificación covalente de Cys242 en PIK3CA humano (157-299);

(iii) < 1 μM o ≥ 1 μM y ≤ 10 μM en el ensayo del Ejemplo Biológico 3 (por ejemplo, un ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de pAKT basado en células asistidas por matriz en células HeLa Tet-on KRAS G12D); y/o

(iv) < 0.1 μM, ≥ 0.1 μM y ≤ 1 μM, o ≥ 1 μM y ≤ 3 μM en el ensayo del Ejemplo biológico 4 (por ejemplo, un ensayo de pAKT HTRF basado en células asistido por matriz en células BT474).

168. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 165-167, en el que el compuesto comprende un resto electrófilo.

169. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 165-168, en el que el compuesto es capaz de interactuar con un residuo Cys242 en la subunidad catalítica de PI3Kα.

170. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 165-169, en el que el compuesto es capaz de unir de forma irreversible la proteína PI3Kα.

171. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 165-169, en el que el compuesto es capaz de unir de forma reversible la proteína PI3Kα.

172. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 165-171, en el que la GTPasa pequeña es una Rac1, CDC42, o una proteína RAS.

173. El compuesto de acuerdo con la modalidad 172, en el que la proteína RAS es KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1.

174. El compuesto de acuerdo con la modalidad 173, en el que la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

175. El compuesto de acuerdo con la modalidad 173 o 174, en el que la proteína RAS es KRAS.

176. El compuesto de acuerdo con la modalidad 175, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

177. El compuesto de acuerdo con la modalidad 173 o 174, en el que la proteína RAS es HRAS.

178. El compuesto de acuerdo con la modalidad 177, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

179. El compuesto de acuerdo con la modalidad 173 o 174, en el que la proteína RAS es NRAS.

180. El compuesto de acuerdo con la modalidad 179, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

181. El compuesto de cualquiera de las modalidades 165-180, en el que el compuesto es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-84.

182. Un método para interrumpir, inhibir o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα, que comprende poner en contacto una células que contiene la GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 165-181, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

183. El método de acuerdo con la modalidad 182, en el que la célula se encuentra dentro de un sujeto.

184. El método de acuerdo con la modalidad 182 o 183, en el que la GTPasa pequeña es una proteína Rac1, CDC42, o a RAS.

185. El método de acuerdo con la modalidad 184, en el que la proteína RAS es KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1.

186. El método de acuerdo con la modalidad 185, en el que la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

187. El método de acuerdo con la modalidad 185 o 186, en el que la proteína RAS es KRAS.

188. El método de acuerdo con la modalidad 187, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

189. El método de acuerdo con la modalidad 185 o 186, en el que la proteína RAS es HRAS.

190. El método de acuerdo con la modalidad 189, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

191. El método de acuerdo con la modalidad 185 o 186, en el que la proteína RAS es NRAS.

192. El método de acuerdo con la modalidad 191, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

EJEMPLOS

[0207] Como se describe en los Ejemplos que siguen a continuación, en determinadas modalidades de ejemplo, se preparan compuestos de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se observará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de determinados

compuestos de la presente descripción, los siguientes métodos generales y otros métodos que los expertos en la técnica conocen se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en la presente memoria.

[0208] Se resumen en la Tabla 3 abreviaturas seleccionadas usadas en las secciones precedentes y en los Ejemplos.

Tabla 3. Abreviaturas.

Abreviatura	**Término**
MeCN, ACN	acetonitrilo
cm	centímetro
°C	grados Celsius
°K	grados Kelvin
BINAP	[1,1'-Binaftaleno]-2,2'-diil)bis(difenilfosfano)
DCM	diclorometano
DIEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ESI	espectrometría de masas iónicas por electropulverización
EtOH	etanol
EtOAc, EA	acetato de etilo
g	gramo
Hz	hertz
HATU	Hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil uronio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HTRF	fluorescencia homogénea de resolución temporal
h	hora
kDa	kilodalton
LC	cromatografía líquida
LCMS	cromatografía líquida - espectrometría de masa
L	litro
MS	espectro de masas
MHz	megahertz
MeOH	metanol
MTBE	metil terc-butil éter

Abreviatura	Término
µg	microgramo
µL	microlitro
µM	micromolar
µm	micrón
µs	microsegundo
mg	miligramo
mL	mililitro
mm	milímetro
mM	milimolar
mmol	milimol
min	minuto
M	molar
nL	nanolitro
nm	nanómetro
NCS	N-clorosuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
PE:EA	Éter de petróleo: acetato de etilo
ppm	partes por millón
PTLC	cromatografía de capa fina preparativa
^{1}HNMR	Resonancia magnética nuclear de protones
RBD	dominio de unión al receptor
RP	fase inversa
rpm	revoluciones por minuto
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPR	resonancia de plasmones superficiales
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TLC	cromatografía en capa fina
$SOCl_2$	cloruro de tionilo
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
TCEP	(tris(2-carboxietil)fosfina)
UV	ultravioleta
UV/Vis	ultravioleta/visible

Materiales y Métodos

[0209] Las separaciones preparativas de cromatografía de capa fina (PTLC) descritas en la presente se realizaron típicamente en placas de 20 x 20 cm (gel de sílice de 500 µm de espesor).

[0210] Las purificaciones cromatográficas se realizaron típicamente mediante el uso de Biotage Isolera. Un sistema automatizado que ejecuta el software Biotage Isolera One 2.0.6 (Biotage LLC, Charlotte, NC). Las velocidades de flujo eran los valores predeterminados especificados para la columna en uso. La cromatografía de fase inversa se realizó utilizando gradientes de elución de agua y acetonitrilo en columnas KP-C18-HS Flash+ (Biotage LLC) de varios tamaños. La carga típica fue entre 1:50 y 1:1000 muestra bruta: RP SiO_2 por peso. La cromatografía de fase normal se realizó utilizando gradientes de elución de varios solventes (por ejemplo, hexano, acetato de etilo, cloruro de metileno, metanol, acetona, cloroformo, MTBE, etc.). Las columnas eran cartuchos SNAP que contenían KP-SIL o SNAP Ultra (partículas esféricas de 25 µm) de varios tamaños (Biotage LLC). La carga típica fue entre 1:10 y 1:150 muestra bruta: SiO_2 por peso. De manera alternativa, la cromatografía en gel de sílice se realizó en un sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage Horizon.

[0211] ^{1}Los análisis de HNMR de intermedios y compuestos ejemplificados se realizaron típicamente en un espectrómetro Bruker Ascend TM 400 (que funciona a 400 MHz), espectrómetro Bruker Ascend 500 MHz Advance Neo (Bruker-Biospin) o Bruker Avance Neo Nanobay (que funciona a 400 MHz) a 298 °K siguiendo el procedimiento operativo estándar sugerido por el fabricante. La frecuencia de referencia se estableció utilizando TMS como estándar interno. Los valores de desplazamiento químico (δ) se informan en partes por millón (ppm) con patrones de división abreviados como: s (singlete), br. s (singlete ancho), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete) y m (multiplete). La constante de acoplamiento (*J*) se da en Hz. Se utilizaron solventes deuterados típicos como se indica en los ejemplos individuales.

[0212] El análisis de LCMS se realizó típicamente mediante el uso de una de las siguientes condiciones:

[0213] (1) Los espectros de LCMS se tomaron en un espectrómetro cuadrupolo Agilent Technologies 6120B. La fase móvil para la LC fue acetonitrilo (A) con ácido fórmico al 0,1 % y agua (B) con ácido fórmico al 0,1 %, y el gradiente de eluyente fue de 5-95 % A en 6,0 min, 5 %-40 % A en 6,0 min, 80-100 % A en 6,0 min usando una columna capilar poroshell 120 EC-C18 50 mm x 3,0 mm x 2,7µM; Velocidad de flujo: 0,7 mL/min. Los espectros de masa (MS) se midieron mediante espectroscopía de masa iónica por electropulverización (ESI). Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) a menos que se indique lo contrario.

[0214] (2) Los espectros de LCMS se tomaron en un espectrómetro cuadrupolo triple Agilent Technologies 1290-6420: La fase móvil para la LC fue acetonitrilo (A) con ácido fórmico al 0,05 % y agua (B) con ácido fórmico al 0,05 %, y el gradiente de eluyente fue de 5-95 % A en 5,0 min usando una columna capilar ZORBAX SB-C18 50 mm x 2,1 mm x 1,8 µM; Velocidad de flujo: 0,3 mL/min. Los espectros de masa (MS) se midieron mediante espectroscopía de masa iónica por electropulverización (ESI). Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se indique lo contrario.

[0215] (3) El análisis de LC-MS se realizó utilizando un espectrómetro de masas cuadrupolo simple

Agilent 6120b con un módulo de separación de cromatografía Agilent 1260 Infinity II y un detector de matriz de fotodiodos Agilent 1260 Infinity II controlado por el software Agilent Chemstation. La columna de HPLC utilizada fue una columna de RapidResol Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 de 4,6 mm x 150 mm x 3,5 µM con una fase móvil de agua (ácido fórmico al 0,1 %) / MeCN (ácido fórmico al 0,1 %) y un gradiente de 5-95 % de MeCN durante 10 minutos a una velocidad de flujo de 1 mL/min. Los datos de masa precisos se obtuvieron utilizando un sistema extractivo Thermo Fisher más EMR orbitrap LCMS. Los valores de masa exactos se calcularon mediante ChemCalc.

[0216] (4) Los espectros de LCMS se tomaron en un alliance Waters 2695 acoplado a un detector de absorbancia dual Waters 2487 y un espectrómetro cuadrupolo simple Micromass-ZQ-2000 de Waters. La fase móvil para la LC fue acetonitrilo (A) y agua (B) con ácido fórmico al 0,01 %, y el gradiente de eluyente fue de 5-100 % A en 10,0 minutos utilizando una columna Kromasil 100-5-C18 de 150 mm x 4,6 mm x 5 µm. Los espectros de masa (MS) se midieron mediante espectroscopía de masa iónica por electropulverización (ESI). Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se indique lo contrario.

[0217] (5) Los espectros de LCMS se tomaron en un espectrómetro cuadrupolo Micromass-ZQ 2000 de Waters. La fase móvil para la LC fue (A) acido fórmico al 0,1 % en agua; (B) acetonitrilo 100 % y el gradiente de eluyente fue de 10-90 % B en 10,0 min, 90 % hasta 12 min B, 12-13 min 90-10 % B, 13-15 min 90-10 % B usando Phenomenex Gemini-C18 (50 mm x 4,6 mm x 5 µm); Velocidad de flujo: 0,5 mL/min. Los espectros de masa (MS) se midieron mediante espectroscopía de masa iónica por electropulverización (ESI).

[0218] Típicamente, las condiciones de espectrometría de HPLC analítica fueron las siguientes:

[0219] LC1: Acoplamiento Agilent Technologies 1260 Infinity, Columna: poroshell 120 EC-C18 150 mm x 4,6 mm x 4 µm; Temperatura: 40 °C; Eluyente: 5:95 v/v acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,02 % en 20 min; Velocidad de flujo: 1,2 mL/min; Detección: VWD, 190-600 nm.

[0220] LC2: Shimadzu 2010 CHT, Columna Waters X-select CSH C18 (150 x 4,6) mm x 3,5 µm, Temperatura: 30 °C; amortiguador de acetato de amonio MP-A 10mm, MP-B: Acetonitrilo (100 %); Velocidad de flujo: 1,0 mL/min; Detección: VWD, 270 nm. Elevación de gradiente: tiempo/B con: 0/5, 2/5, 20/50, 25/50, 30/90, 35/90, 37/05, 40/05.

[0221] LC3: Shimadzu LC-2010A HT, Columna: XBRIDGE-C18 3,5 µm 2,1 x 50 mm; Temperatura: 45 °C; Fase móvil: agua (TFA al 0,05 %)-ACN (TFA al 0,05 %), ACN de 0 a 60 % en 7 minutos, 7-8 min, ACN de 60 % a 100 %; Velocidad de flujo: 0,8 mL/min; Detección: PDA, 214 nm, 254 nm.

[0222] LC4: Shimadzu LC-2050c, Columna: XBRIDGE-C18 3,5 µm 2,1 x 50 mm; Temperatura: 45 °C; Fase móvil: agua (TFA al 0,05 %)-ACN (TFA al 0,05 %), ACN de 0 a 60 % en 7 minutos, 7-8 min, ACN de 60 % a 100 %; Velocidad de flujo: 0,8 mL/min; Detección: VWD, PDA, 214 nm, 254 nm. PDA, 214 nm, 254 nm.

[0223] La HPLC preparativa se llevó a cabo con una de las siguientes condiciones:

[0224] Condición 1: Sistema de HPLC preparativa GILSON; Columna: Ultimate XB-C18, 21,2 mm x 250 mm, 5µm; Fase móvil: Agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; MeCN con ácido trifluoroacético

al 0,1 %; Método: 15 minutos de elución del gradiente; Orgánico inicial: 10 % a 30 %; Orgánico final: 60 % a 80 %; UV1: 240; UV2: 230; Flujo: 15 mL/min.

[0225] Condición 2: La HPLC preparativa de fase inversa C18 se realizó utilizando un sistema de purificación Waters con detector 2489 UV/Vis, módulo de gradiente 2545 y colector de fracción III controlado por Waters Chromescope v1.6. La columna de HPLC preparativa utilizada fue una columna Waters XBridge® Prep C18 5 µM OBD™ de 19 x 250 mm con una fase móvil de agua / MeCN o agua (0,1% de TFA) / MeCN (0,1% de TFA).

[0226] Condición 3: Sistema HPLC preparativa de Shimadzu; Columna: Phenomenex Luna C18, 21,1 mm × 250 mm, 10 µm; Fase móvil; Amortiguador de acetato de amonio MP-A 10mm, MP-B: Metanol (100 %), UV de elución de gradiente de 35 minutos: 254; Flujo: 10 mL/min. Elevación de gradiente: tiempo/B con: 0/50, 25/90, 30/90, 32/50, 35/50.

[0227] La cromatografía preparativa quiral de fluido supercrítico (SFC) se llevó a cabo con una de las siguientes condiciones:

[0228] Condición 1: SFC Thar prep 80; Columna: CHIRALPAK® AD-H 250 mm x 20 mm, 5 µm; Fase móvil: EtOH/CO_2 al 40 % (que contiene NH_4OH al 0,2 %); 40 g/min.

[0229] Condición 2: SFC Thar prep 80; Columna: CHIRALPAK® OD-H 250 mm x 20 mm, 5 µm; Fase móvil: MeOH/CO_2 al 40 % (que contiene NH_4OH al 0,2 %); 40 g/min.

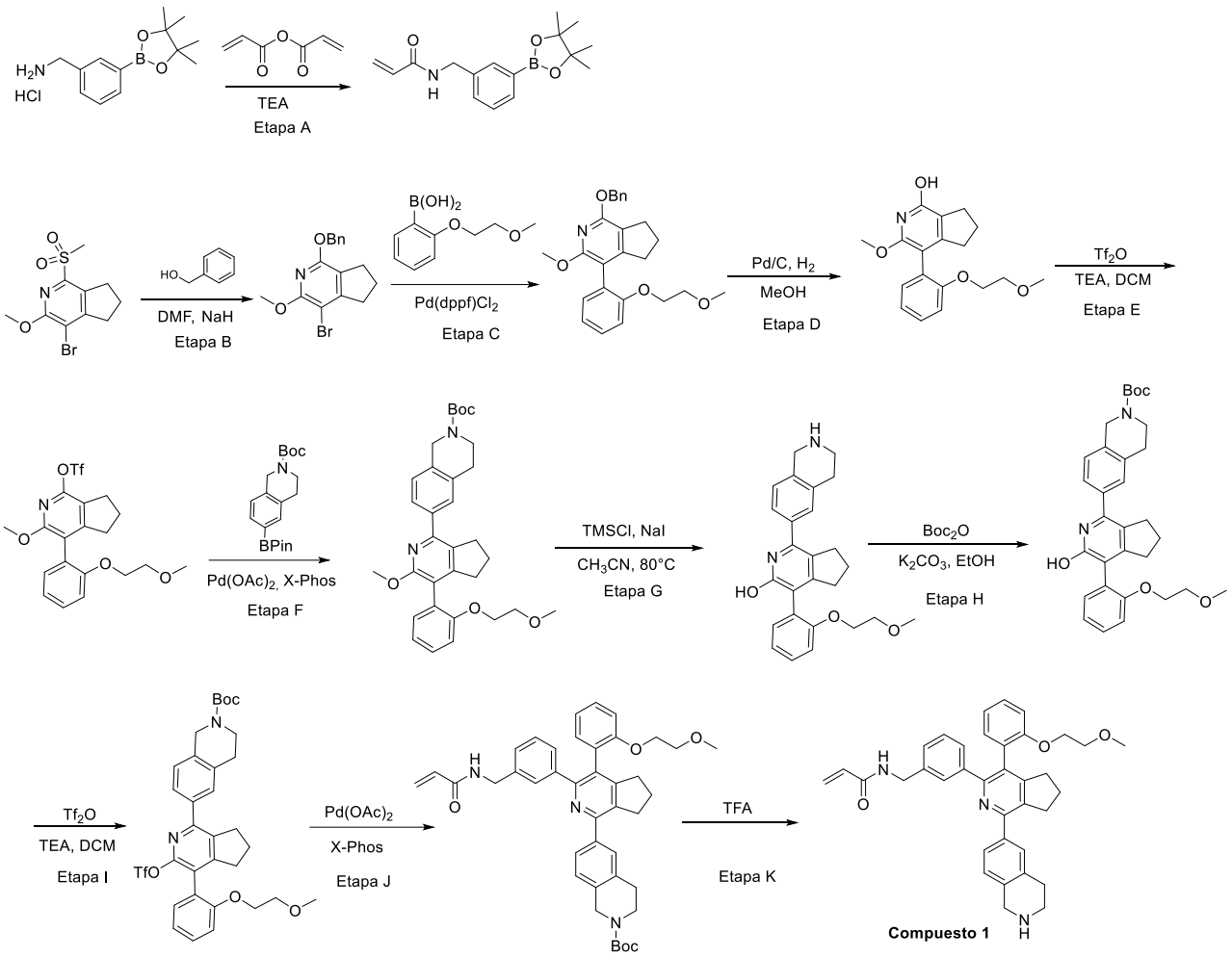
[0230] Condición 3: SFC Thar prep 80; Columna: CHIRALPAK® IC 250 mm x 20 mm, 5 µm; Fase móvil: IPA/CO_2 al 40 % (que contiene DEA al 0,2 %); 40 g/min.

[0231] Los nombres compuestos se generaron con ChemDraw Professional.

[0232] Los compuestos proporcionados en la presente memoria, que incluyen, en varias formas de sales, ésteres, tautómeros, profármacos, formas zwiteriónicas, estereoisómeros, etc.) pueden prepararse de acuerdo con diversos métodos que incluyen los establecidos en los siguientes ejemplos.

Síntesis de compuestos proporcionados

Ejemplo sintético 1: Síntesis de *N*-(3-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)bencil)acrilamida (**Compuesto 1**)



[0233] **Etapa A:** Preparación de N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2- il)bencil)acrilamida: A una solución agitada de clorhidrato de [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2- il)fenil] metanamina (100 mg, 0,371 mmol) y trietilamina (0,16 mL, 1,1 mmol) en DCM (5 mL) se agregó anhídrido acrílico (70 mg, 0,56 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc: 3/1) obteniéndose N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)acrilamida (100 mg, 94 % de rendimiento) en forma de aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 288,2 (M+H).

[0234] **Etapa B:** Preparación de 1-benciloxi-4-bromo-3-metoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina: A una solución de alcohol bencílico (3,80 mL, 36,3 mmol) agitada en DMF (50 mL) a 0 °C se agregó hidruro de sodio (0,870 g, 36,3 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó 4-Bromo-3-metoxi-1-metilsulfonil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina (3,70 g, 12,1 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C a 25 °C durante otras 4 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna con gel de sílice (éter de petróleo: 0 a 10 %) obteniéndose 1-benciloxi-4-bromo-3-metoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina (3,90 g, 97 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 334,0 (M+H).

[0235] **Etapa C:** Preparación de 1-(benciloxi)-3-metoxi-4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina: Una mezcla de ácido 1-benciloxi-4-bromo-3-metoxi-6,7-dihidro-5H-

ciclopenta[c]piridina (1,00 g, 2,99 mmol), [2-(2-metoxietoxi)fenil]borónico (0,65 g, 3,29 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfano)ferrocenedicloro paladio (II) (219 mg, 0,299 mmol) y carbonato de sodio (634 mg, 5,98 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL)/agua (3 mL) se agitó a 85 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =10:1) obteniéndose 1-benciloxi-3-metoxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina (1,10 g, 91 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 406,2 (M+H).

[0236] Etapa D: Preparación de 3-metoxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]- 6,7-dihidro-5H- ciclopenta [c]piridin-1-ol: Una mezcla de 1-benciloxi-3-metoxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina (1,10 g, 2,71 mmol) y Pd/C (100 mg) en metanol (10 mL)/THF (10 mL) se agitó a 12 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=1:1) obteniéndose 3-metoxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]- 6,7-dihidro-5H- ciclopenta [c]piridin-1-ol (870 mg, 100 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 316,2 (M+H).

[0237] Etapa E: Preparación de [3-metoxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]trifluorometanosulfonato: A una solución agitada de 3-metoxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ol (870 mg, 2,76 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,40 mL, 8,28 mmol) en DCM (10mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,560 mL, 3,31 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 10 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=20:1 a 10:1) obteniéndose [3-metoxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]trifluorometanosulfonato (690 mg, 56 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 448,2 (M+H).

[0238] Etapa F: Preparación de 6-[3-metoxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo. A una solución agitada de [3-metoxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]trifluorometanosulfonato (300 mg, 0,670 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (289 mg, 0,805 mmol) y carbonato de potasio (185 mg, 1,34 mmol) en MeCN (10 mL)/agua (1,2 mL) se agregó acetato de paladio (II) (15 mg, 0,067 mmol) y X-fOS (64 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 12 horas. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=10:1 a 4:1) obteniéndose 6-[3-metoxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (312 mg, 88 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 531,4 (M+H).

[0239] Etapa G: Preparación de 4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-ol: A una solución agitada de 6-[3-metoxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,528 mmol) en MeCN (4 mL) se agregó yoduro de sodio (237 mg, 1,58 mmol) y trimetilclorosilana (0,67 mL, 5,3 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura

ambiente y se inactivó con agua. El producto se extrajo con DCM, se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad obteniéndose el producto en bruto 4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-ol (208 mg) que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 417,2 (M+H).

[0240] **Etapa H:** Preparación de 6-[3-hidroxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-ol (208 mg, 0,600 mmol) y carbonato de potasio (219 mg, 1,58 mmol) en etanol (4 mL) y H_2O (2 mL) se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (0,25 mL, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y purificaron mediante una columna de gel de sílice (EtOAc) obteniéndose 6-[3-hidroxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 90 %). LCMS ESI (+) m/z 517,3.

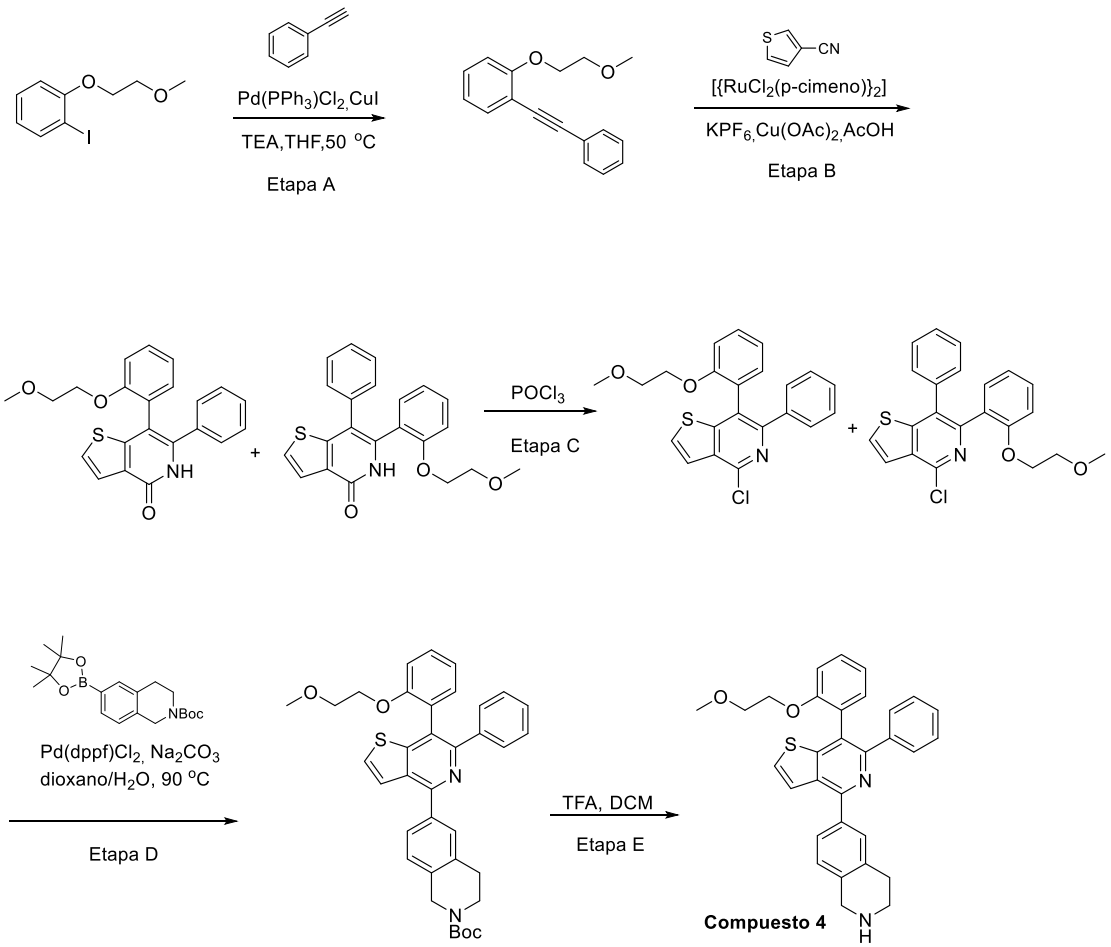
[0241] **Etapa I:** Preparación de 6-[4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-3-(trifluorometilsulfoniloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[3-hidroxi-4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0,503 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,260 mL,1,51 mmol) en DCM (5 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,100 mL, 0,604 mmol). La mezcla se agitó a 7 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=4:1) obteniéndose 6-[4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-3-(trifluorometilsulfoniloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 55 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 649,3 (M+H).

[0242] **Etapa J:** Preparación de 6-[4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-3-[3-[(prop-2-enoilamino)metil]fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-3-(trifluorometilsulfoniloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,062 mmol) y N-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil] prop-2-enamida (35 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó X-Phos (5,9 mg, 0,012 mmol), K_2CO_3 (17 mg, 0,12 mmol) y acetato de paladio (II) (1,4 mg, 0,0062 mmol). La solución se agitó durante 2 horas a 100 °C en N_2. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=1:1) obteniéndose 6-[4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-3-[3-[(prop-2-enoilamino)metil]fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 70 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 660,2 (M+H).

[0243] **Etapa K:** Preparación de N-[[3-[4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]fenil]metil]prop-2-enamida: A una solución de 6-[4-[2-(2-

metoxietoxi)fenil]-3-[3-[(prop-2-enoilamino)metil]fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,043 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL, 13 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa obteniéndose N-[[3-[4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]fenil]metil]prop-2-enamida (11 mg, 044 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 560,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ:7,74-7,76 (m, 2H), 7,48-7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,02-7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96-6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,86-6,90 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,24-6,25 (d, J = 7,2Hz, 2H), 5,69-5,72 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,50 (s,2H), 4,33-4,61 (m, 2H), 4,12-4,15 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 4H), 3,06-3,28 (m, 8H), 2,85-2,93 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 2H).

Ejemplo sintético 2: Síntesis de 7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridina (**Compuesto 4**)



[0244] **Etapa A:** Preparación de 1-(2-metoxietoxi)-2-(feniletinil)benceno: A una solución de 1-iodo-2-(2-metoxietoxi)benceno (300 mg, 1,08 mmol), fenilacetileno (0,120 mL, 1,13 mmol), trietilamina (0,75 mL, 5,4 mmol) y CuI (41 mg, 0,22 mmol) en THF (7,5 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (76 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se calentó a continuación a 50 °C y se agitó durante 4 horas en nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y se

extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/15) obteniéndose 1-(2-metoxietoxi)-2-(2-feniletinil) benceno (237 mg, 87 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,47-7,50 (m, 3H), 7,25-7,36 (m, 4H), 6,90-6,97(m, 2H), 4,22(t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H).

[0245] **Etapa B:** Preparación de 6-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-7-fenil-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona y 7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-fenil-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona: A una solución de 1-(2-metoxietoxi)-2-(2-feniletinil)benceno (230 mg, 0,912 mmol), tiofeno-3-carbonitrilo (99 mg, 0,91 mmol), hexafluorofosfato de potasio (34 mg, 0,18 mmol) y monohidrato de acetato cúprico (50 mg, 0,27 mmol) en ácido acético (10 mL) se agregó [{$RuCl_2$(p-cimeno)}$_2$] (28 mg, 0,046 mmol). La reacción se agitó a 120 °C durante 10 horas. Se concentró la reacción a sequedad y se absorbió el residuo en EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna (5 % MeOH en DCM) obteniéndose una mezcla de 6-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-7-fenil-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona y 7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-fenil-5H-tieno [3,2-c]piridin-4-ona (201 mg, 58 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 378,1 (M+H).

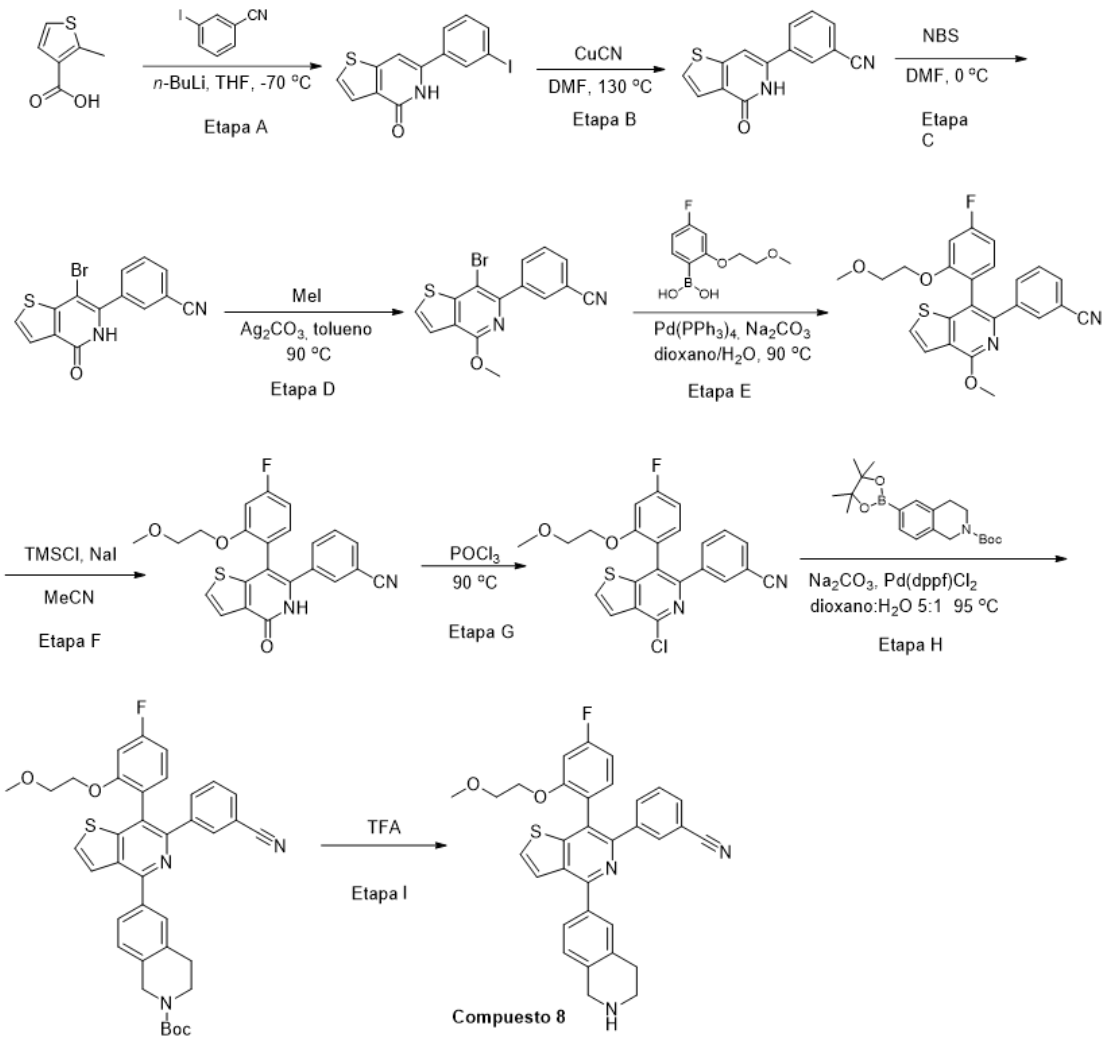
[0246] **Etapa C:** Preparación de 4-cloro-6-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-7-fenil-tieno[3,2-c]piridina y 4-cloro-7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-fenil-tieno[3,2-c]piridina: Una solución de 6-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-7-fenil-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona y 7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-fenil-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona (201 mg, 0,533 mmol) en $POCl_3$ (5,0 mL) se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se concentró la reacción a sequedad y se absorbió el residuo en EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de salmuera, se secaron y concentraron. El bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20 % en hexanos) obteniéndose una mezcla de dos isómeros, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa obteniéndose 4-cloro-6-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-7-fenil-tieno[3,2-c] piridina (41 mg, 19 % de rendimiento) y 4-cloro-7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-fenil-tieno[3,2-c]piridina (64 mg, 30 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 396,1 (M+H).

[0247] **Etapa D:** Preparación de 6-[7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-fenil-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de una mezcla de 4-cloro-6-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-7-fenil-tieno[3,2-c]piridina y 4-cloro-7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-fenil-tieno[3,2-c]piridina (18 mg, 0,046 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,056 mmol) y carbonato de sodio (14 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó complejo de 1,1'-bis(difenilfosfano)ferrocenodicloropaladio(II) diclorometano (4,0 mg, 0,0055 mmol). Se agitó la mezcla a 85 °C durante 4 horas en ar. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/4) obteniéndose 6-[7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-fenil-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (22 mg, 82 %) en forma de sólido amarillo claro.

[0248] **Etapa E:** Preparación de 7-[2-(2-metoxietoxi) fenil]-6-fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-

6-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de 6-[7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-fenil-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (22 mg, 0,037 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). Se agitó la mezcla a 10 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa obteniéndose 7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridina (15 mg, 83% de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 493,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H),7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,38 (m, 4H), 7,08 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,84-3,88 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).

Ejemplo sintético 3: Síntesis de 3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzonitrilo (**Compuesto 8**)



[0249] **Etapa A:** Preparación de 6-(3-iodofenil)-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona: A una solución de ácido 2-metiltiofeno-3-carboxílico (2,00 g, 14,1 mmol) en THF (20 mL) se agregó n-butillitio (12,0 mL, 2,5M en hexanos, 30,0 mmol) gota a gota en Ar a -78 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 0,5 h en Ar. 3-yodobenzonitrilo (3,50 g, 15,3 mmol) se agregó a continuación a -60 °C. La temperatura se dejó entibiar a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. La mezcla se vertió en agua y el pH se ajustó a 5 con HCl 1N. La mezcla se concentró para eliminar THF y se diluyó con

agua. El sólido se filtró, se lavó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL), luego se secó al vacío obteniéndose el producto en bruto 6-(3-iodofenil)-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona (2,30 g, 46 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H).

[0250] **Etapa B:** Preparación de 3-(4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridin-6-il)benzonitrilo: Una suspensión de cianuro de cobre(I) (76 mg, 0,85 mmol) y 6-(3-iodofenil)-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona (200 mg, 0,566 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 130 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó amoniaco (1 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. El pH se ajustó a 6 con HCl 3 N. El sólido se recogió mediante filtración y luego se lavó con agua y EtOAc/éter de petróleo (1/1). El sólido se secó al vacío obteniéndose 3-(4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridin-6-il)benzonitrilo (110 mg, 77 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 253,0 (M+H).

[0251] **Etapa C:** Preparación de 3-(7-bromo-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridin-6-il)benzonitrilo: A una solución de 3-(4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridin-6-il)benzonitrilo en bruto (1,27 g, 5,03 mmol) en DMF (15 mL) se agregó N-bromosuccinimida (941 mg, 5,29 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y el sólido se filtró, se lavó con agua y EtOAc/éter de petróleo (1/1), luego se secó al vacío obteniéndose 3-(7-bromo-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridin-6-il)benzonitrilo (870 mg, 52 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 331, 333 (M+H).

[0252] **Etapa D:** Preparación de 3-(7-bromo-4-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il)benzonitrilo: A una suspensión de 3-(7-bromo-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridin-6-il)benzonitrilo (870 mg, 2,63 mmol) y carbonato de plata (761 mg, 2,76 mmol) en tolueno (20 mL) se agregó yoduro de metilo (0,41 mL, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó a continuación cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo: 1/5) obteniéndose 3-(7-bromo-4-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il)benzonitrilo (592 mg, 65 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo claro.

[0253] **Etapa E:** Preparación de 3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il] benzonitrilo: A una solución de 3-(7-bromo-4-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il)benzonitrilo (290 mg, 0,840 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se agregaron ácido [4-fluoro-2-(2-metoxietil)fenil]borónico (216 mg, 1,09 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfano)ferrocenodicloropaladio(II) diclorometano (61 mg, 0,084 mmol) y carbonato de sodio (178 mg, 1,68 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc 3:1) obteniéndose 3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzonitrilo (280 mg, 77 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 435 (M+H).

[0254] **Etapa F:** Preparación de 3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzonitrilo: A una solución de 3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzonitrilo (205 mg, 0,472 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregaron yoduro de sodio (212 mg,

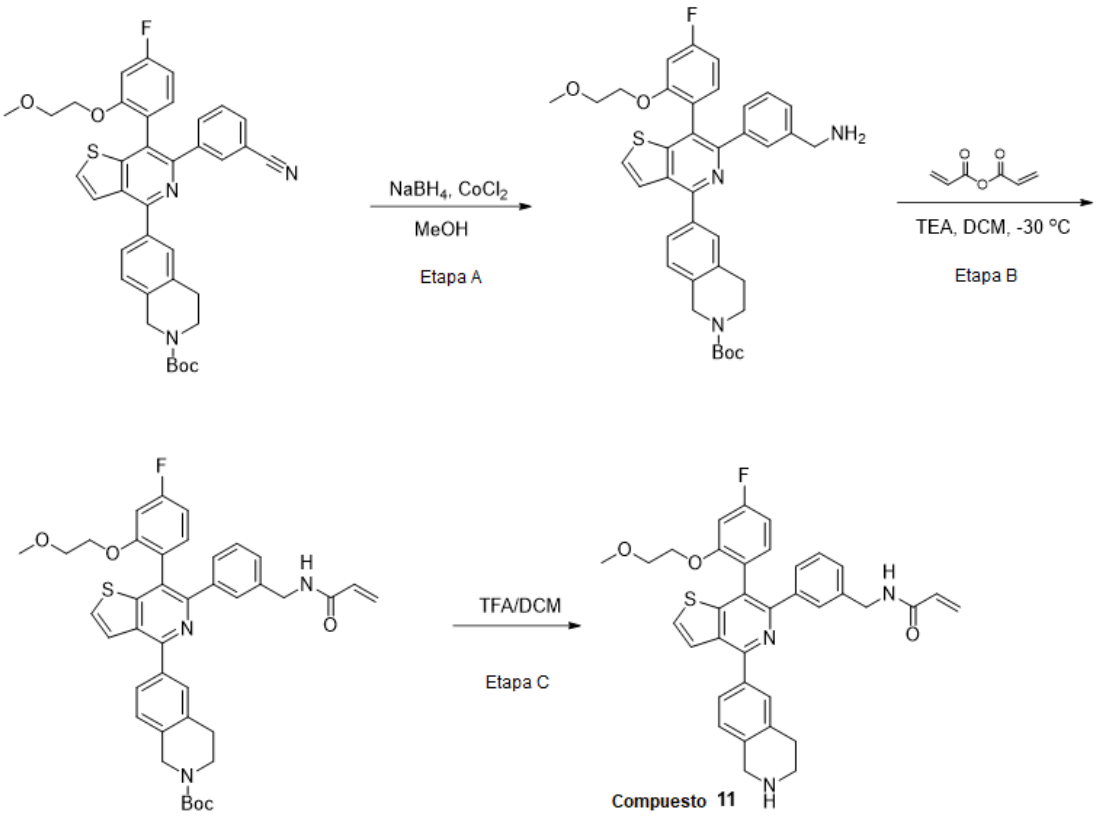
1,42 mmol) y trimetilclorosilano (0,180 mL, 1,42 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (20 mL), y el sólido se filtró obteniéndose 3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzonitrilo (150 mg, 76 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 421 (M+H).

[0255] **Etapa G:** Preparación de 3-[4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi) fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzonitrilo: Una solución de 3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridin-6-il] benzonitrilo (150 mg, 0,357 mmol) en oxicloruro de fósforo (3,00 mL, 32,2 mmol) se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriarse, se vertió la mezcla en agua helada (20 mL). Se añadió $NaHCO_3$ con cuidado para ajustar el pH a 8. Se extrajo el producto con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de pretróleo:EA=5:1) obteniéndose 3-[4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzonitrilo (130 mg, 83 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 439,0 (M+H).

[0256] **Etapa H:** Preparación de 6-[6-(3-cianofenil)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-[4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzonitrilo (130 mg, 0,296 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregaron 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (138 mg, 0,385 mmol), carbonato de sodio (63 mg, 0,59 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfano)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano (22 mg, 0,030 mmol). Se agitó la mezcla a 95 °C durante 2 horas en ar. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EA=3:1) obteniéndose 6-[6-(3-cianofenil)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 85 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 636 (M+H).

[0257] **Etapa I:** Preparación de 3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzonitrilo: A una solución de 6-[6-(3-cianofenil)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (17 mg, 0,027 mmol) en DCM (4 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL, 13 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa obteniéndose 3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzonitrilo (4,5 mg, 31 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 536 (M+H). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,81-7,86 (m, 3H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,83-3,86 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 4,8, 2H), 3,26-3,30 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).

Ejemplo sintético 4: Síntesis de *N*-[[3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]fenil]metil]prop-2-enamida (**Compuesto 11**)



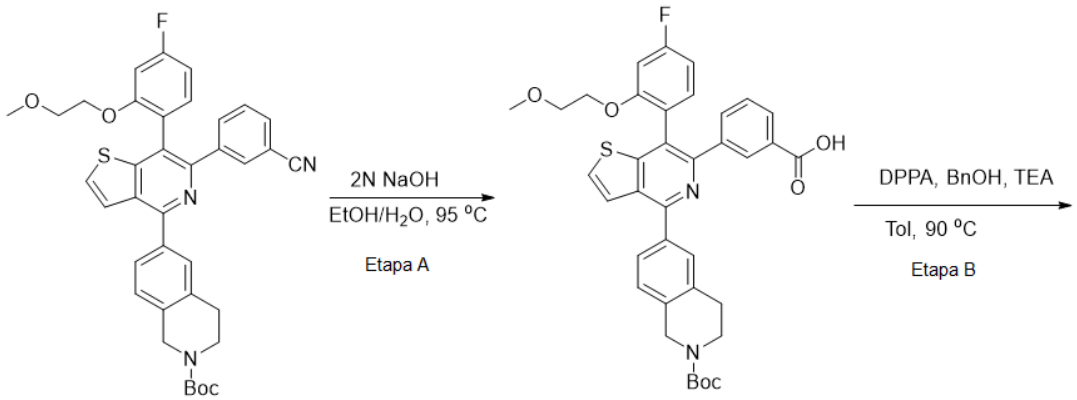
[0258] **Etapa A:** Preparación de 6-[6-[3-(aminometil)fenil]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[6-(3-cianofenil)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (178 mg, 0,280 mmol) en metanol (5 mL) se agregaron cloruro de cobalto (73 mg, 0,56 mmol) y borohidruro de sodio (106 mg, 2,80 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=20:1) obteniéndose 6-[6-[3-(aminometil)fenil]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (135 mg, 75 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 640,3 (M+H).

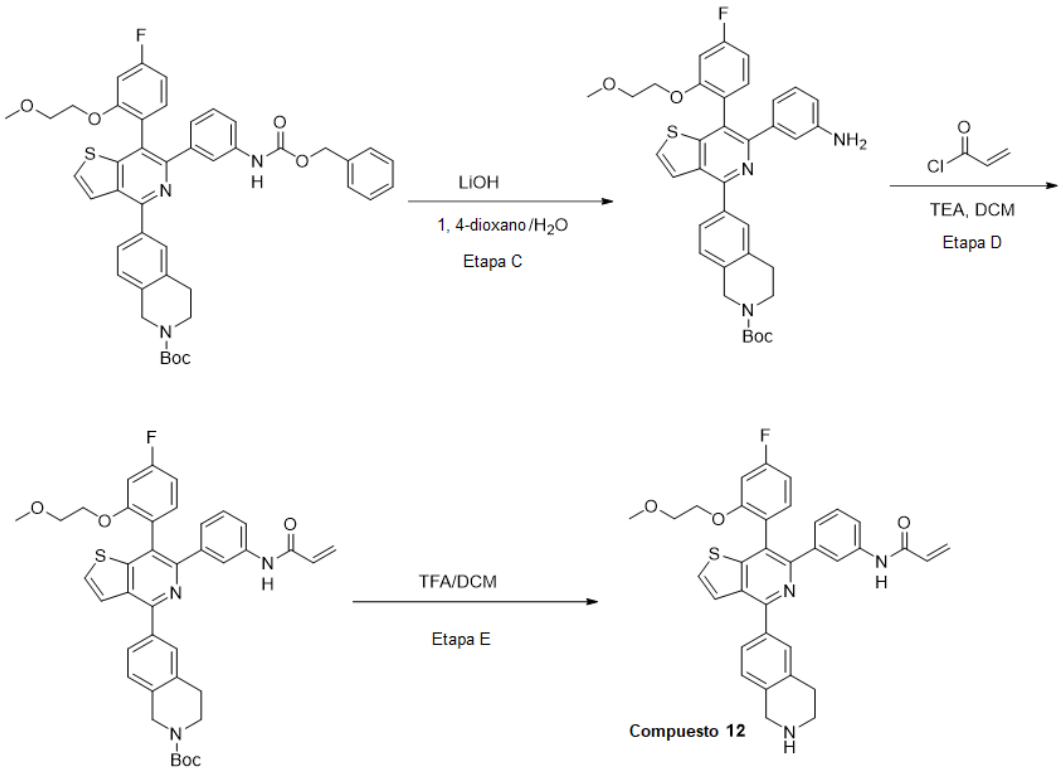
[0259] **Etapa B:** Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[3-[(prop-2-enoilamino)metil]fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[6-[3-(aminometil)fenil]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,019 mmol) en DCM (2 mL) se agregó trietilamina (0,0078 mL, 0,056 mmol). La mezcla se enfrió a -20 °C. A esta se le agregó una solución de prop-2-enoil prop-2-enoato (2,8 mg, 0,023 mmol) en DCM. La mezcla se agitó durante 15 min a -20 °C. La reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas se concentraron y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 50 a 100 % EtOAc) obteniéndose 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[3-[(prop-2-enoilamino)metil]fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo

(12 mg, 92 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 694,3 (M+H).

[0260] Etapa C: Preparación de N-[[3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]fenil]metil]prop-2-enamida: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[3-[(prop-2-enoilamino)metil]fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 0,020 mmol) en diclorometano (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa obteniéndose N-[[3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]fenil]metil]prop-2-enamida (2,3 mg, 19 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 593,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,22 -7,32 (m, 3H), 6,88 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,96 – 4,08 (m, 1H), 3,78 3,91 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,13 (s, 3H).

Ejemplo sintético 5: Síntesis de *N*-[3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]fenil]prop-2-enamida (**Compuesto 12**)





[0261] **Etapa A:** Preparación de ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzoico: A una solución de 6-[6-(3-cianofenil)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,551 mmol) en etanol (3 mL) y NaOH (2 N, 3 mL) se agitó a 95 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), y se agregó HCl 1N para ajustar el pH a 2. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y concentró hasta la sequedad obteniéndose ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6- il]benzoico (310 mg, 86% de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 655,3 (M+H).

[0262] **Etapa B:** Preparación de 6-[6-[3-(benziloxicarbonilamino)fenil]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]benzoico (42 mg, 0,064 mmol),trietilamina (0,090 mL, 0,64 mmol) y alcohol bencílico (0,033 mL, 0,32 mmol) en tolueno seco (3 mL) se agregó [azido(fenoxi)fosforil]oxibenceno (89 mg, 0,32 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) obteniéndose 6-[6-[3-(benciloxicarbonilamino)fenil]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (36 mg, 74 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 760,2 (M+H).

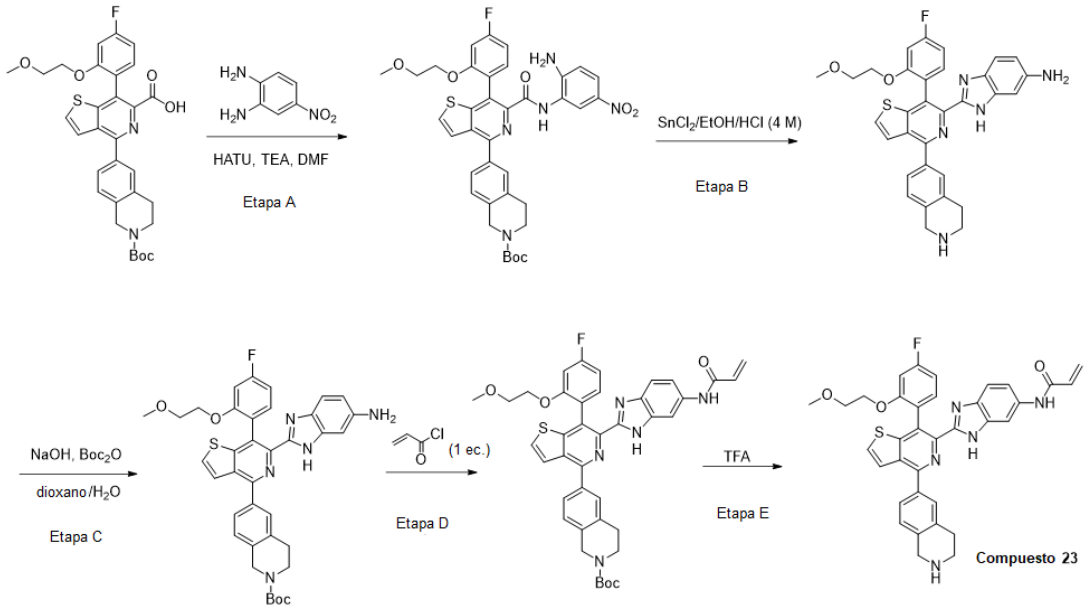
[0263] **Etapa C:** Preparación de 6-[6-(3-aminofenil)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[6-[3-

(benziloxicarbonilamino)fenil]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (36 mg, 0,047 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (40 mg, 0,95 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (1 mL) se agitó a 95 °C durante 16 horas en Ar. La mezcla se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) obteniéndose 6-[6-(3-aminofenil)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 81 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 626,3 (M+H).

[0264] Etapa D: Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[3-(prop-2-enoilamino)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[6-(3-aminofenil)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,019 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,015 mL, 0,085 mmol) en DCM (2mL) se agregó cloruro de acriloílo (0,0045 mL, 0,055 mmol) a -30 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) obteniéndose 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[3-(prop-2-enoilamino)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 92 % de rendimiento).

[0265] Etapa E: Preparación de N-[3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]fenil]prop-2-enamida: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[3-(prop-2-enoilamino)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,018 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa obteniéndose N-[3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]fenil] prop-2-enamida (7,4 mg, 72 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 580,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 3H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 11,0, 1,0 Hz, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 6,32-6,46 (m, 2H), 5,76 (dd, J =9,6, 2,1 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,99-4,50 (m, 1H), 3,82-3,87 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,12 (s, 2H).

Ejemplo sintético 6: Síntesis de *N*-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3H-bencimidazol-5-il]prop-2-enamida (**Compuesto 23**)



[0266] **Etapa A:** Preparación de 6-(6-((2-amino-5-nitrofenil)carbamoil)-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico (100 mg, 0,173 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron HATU (99 mg, 0,26 mmol) y TEA (0,072 mL, 0,52 mmol). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y se agregó 4-nitrobenceno-1,2-diamina (32 mg, 0,21 mmol) La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl saturado y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) obteniéndose 6-(6-((2-amino-5-nitrofenil)carbamoil)-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 65 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 714,2 (M+H).

[0267] **Etapa B:** Preparación de 2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-amina: A una solución de 6-[6-[(2-amino-5-nitro-fenil)carbamoil]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (73 mg, 0,10 mmol) en etanol (1 mL) se agregó dihidrato de cloruro de estaño (162 mg, 0,716 mmol). El ácido clorhídrico concentrado (0,5 mL) se agregó a la mezcla de reacción. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se basificó con una solución de hidróxido de sodio al 30 %. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH (que contiene 0,2 % de Et_3N): 20/1) obteniéndose 2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-amina (60 mg, 93 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 566,2 (M+H).

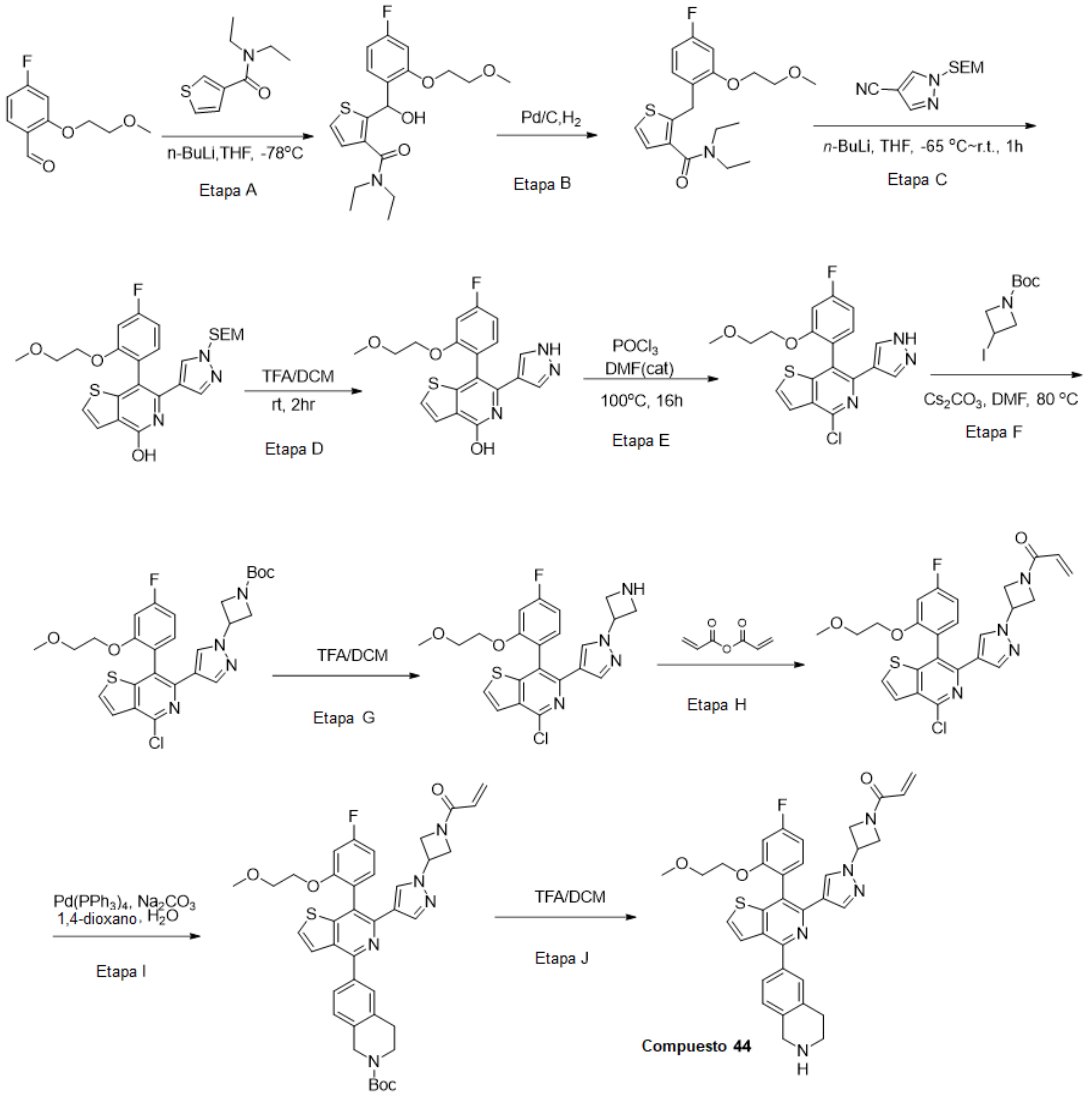
[0268] **Etapa C:** Preparación de 6-(6-(6-amino-1H-benzo[d] imidazol-2-il)-7-(4-fluoro-2-(2-

metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3H-benzimidazol-5-amina (60 mg, 0,096 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (2 mL) se agregó NaOH (19 mg, 0,48 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (21 mg, 0,096 mmol). La reacción se agitó a 30 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) obteniéndose 6-(6-(6-amino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 82 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 666,2 (M+H).

[0269] **Etapa D:** Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[6-(prop-2-enoilamino)-1H-benzimidazol-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo A una solución de 6-[6-(6-amino-1H-benzimidazol-2-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0,078 mmol) en DCM (3 mL) se agregó trietilamina (0,033 mL, 0,23 mmol). Se agregó una solución de cloruro de acriloílo (0,0063 mL, 0,078 mmol) en DCM a -30 °C. La mezcla se agitó a 30 ° C durante 1 hora y a continuación se inactivó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) obteniéndose 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[6-(prop-2-enoilamino)-1H-benzimidazol-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 71% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 720,3 (M+H).

[0270] **Etapa E:** Preparación de N-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3H-benzimidazol-5-il]prop-2-enamida: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[6-(prop-2-enoilamino)-1H-benzimidazol-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,056 mmol) in DCM (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL, 13 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa obteniéndose N-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3H-benzimidazol-5-il]prop-2-enamida (18 mg, 52 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 620,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99-8,01 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 6,97-7,04 (m, 2H), 6,38-6,52 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,88-3,95 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz 2H), 3,20-3,30 (m, 4H), 2,96 (s, 3H).

Ejemplo sintético 7: Síntesis de 1-[3-[4-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 44**)



[0271] **Etapa A:** Preparación de N,N-dietil-2-[[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-hidroxi-metil]tiofeno-3-carboxamida: A una solución de N,N-dietiltiofeno-3-carboxamida (7,00 g, 38,2 mmol) en THF (50 mL) se enfrió a -78 °C. Se agregó gota a gota n-Butillitio (15,0 mL, 2,5 M en THF, 36,3 mmol). La mezcla se agitó a -60 °C durante 0,5 h, y una solución de 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzaldehído (7,12 g, 35,9 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se agregó solución acuosa de NH_4Cl lentamente para inactivar la reacción. Se extrajo el producto con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc=2:1) obteniéndose N,N-dietil-2-[[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-hidroxi-metil]tiofeno-3-carboxamida (9,60 g, 66 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 714,2 (M+H).

[0272] **Etapa B:** Preparación de N,N-dietil-2-[[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]metil]tiofeno-3-carboxamida: A una solución de N,N-dietil-2-[[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-hidroxi-metil]tiofeno-3-carboxamida (9,60 g, 25,2 mmol) en metanol (80 mL) se trató con 10% Pd/C (9,6 g) en atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 2 días. La mezcla se filtró a través de Celite® con enjuague de metanol (2 x 50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc= 5:1) obteniéndose N,N-dietil-2-[[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]metil]tiofeno-

3-carboxamida (7,20 g, 78 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,56-6,60 (m, 2H), 4,08-4,12 (m, 4H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,51 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,14 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

[0273] **Etapa C:** Preparación de 7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ol: A una solución de N,N-dietil-2-[[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]metil]tiofeno-3-carboxamida (3,50 g, 9,58 mmol) en THF (40 mL) se agregó n-BuLi (solución en hexanos 2,5 M, 8,40 mL, 21,1 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 1 hora. Se agregó a continuación una solución de 1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carbonitrilo (2,14 g, 9,58 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La reacción se inactivó mediante la adición de agua. Se agregó HCl 1N acuoso para ajustar el pH a 5. La mezcla se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM = 1:100 a 1:60) obteniéndose 7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ol (3,1 g, 63% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 516,2 (M+H).

[0274] **Etapa D:** Preparación de 7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ol: A una solución de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ol (3,10 g, 6,02 mmol) en DCM (27 mL) se agregó TFA (9 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 mL). Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 9 y la mezcla se agitó para otras 0,5 h. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se recogió y secó al vacío obteniéndose 7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ol (1,8 g, 78 % de rendimiento) en forma de sólido blanquecino que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 386,1 (M+H).

[0275] **Etapa E:** Preparación de 4-cloro-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ol (1,80 g, 4,67 mmol) en oxicloruro de fósforo (25 mL) se agregó DMF (0,2 mL). La mezcla se agitó durante 14 horas a 100 °C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (15 mL) se vertió en agua helada (80 mL). Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 9. El producto se extrajo EtOAc (70 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM = 1:100 a 1:70) obteniéndose 4-cloro-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridina (1,2 g, 64 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 404,1 (M+H).

[0276] **Etapa F:** Preparación de 3-[4-[4-cloro-7-[4-fluoro-2- (2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: Una suspensión de 4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-

metoxietoxi)fenil]-6-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridina (70 mg, 0,17 mmol), 3-iodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (147 mg, 0,520 mmol) y carbonato de cesio (282 mg, 0,867 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Las capas orgánicas se lavaron con solución saturada de salmuera, se secaron con Na_2SO_4, y se concentraron. El crudo se purificó a continuación mediante TLC preparativa (MeOH/DCM=1/20) obteniéndose 3-[4-[4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 83 % de rendimiento) en forma de aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 559,1 (M+H).

[0277] Etapa G: Preparación de 6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-cloro-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de 3-[4-[4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,14 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad obteniéndose 6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-cloro-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridina en bruto (100 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 459,1 (M+H).

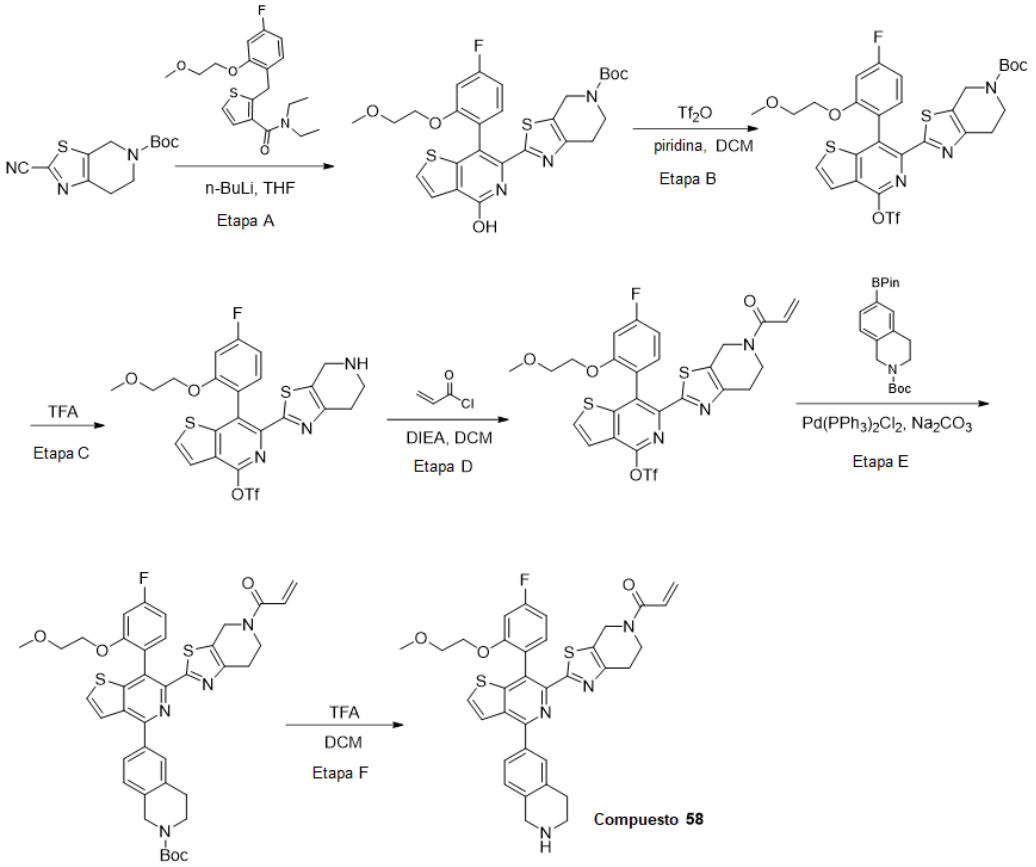
[0278] Etapa H: Preparación de 1-[3-[4-[4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina (62 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,056 mL, 0,41 mmol) en DCM (3 mL) se agregó prop-2-enoil prop-2-enoato (20 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a -60 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 mL) y se diluyó con agua (10 mL). El producto se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM: 1/20) obteniéndose 1-[3-[4-[4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (60 mg, 87 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 513,1 (M+H).

[0279] Etapa I: Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[1-(1-prop-2-enoilazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: Una suspensión de 1-[3-[4-[4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (30 mg, 0,059 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (32 mg, 0,088 mmol), tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (6,8 mg, 0,0059 mmol) y carbonato de sodio (12 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 mL) y agua (0,3 mL) se agitó durante 4 horas a 95 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/DCM = 1/20) obteniéndose 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[1-(1-prop-2-enoilazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 72 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 710,3 (M+H).

[0280] Etapa J: Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[1-(1-prop-2-enoilazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una

solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[1-(1-prop-2-enoilazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,035 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa obteniéndose 1-[3-[4-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (11 mg, 50 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 610,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,25-6,40 (m, 2H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 5,20-5,27 (m, 1H), 4,74 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47-4,57 (m, 4H), 4,30 (dd, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 3,97-4,09 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,27-3,28 (m, 2H), 3,05 (s, 3H).

Ejemplo sintético 8: Síntesis de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 58**)



[0281] **Etapa A:** Preparación de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de N,N-dietil-2-[[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]metil]tiofeno-3-carboxamida (10,0 g, 27,4 mmol) en THF (100 mL) se agregó n-butillitio (11,0 mL, solución en hexanos 2,5 M, 28,1 mmol) a -60 °C. Después de la adición,

la mezcla se dejó entibiar a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 15 min. A continuación se agregó 2-ciano-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (6,00 g, 22,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua. Se agregó solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (50 a 100 % EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (9,60 g, aproximadamente 50 % de pureza). LCMS ESI (+) m/z 558,2 (M+H).

[0282] Etapa B: Preparación de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (9,60 g, 10,3 mmol) y piridina (8,40 mL, 103 mmol) en DCM (100 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (3,50 mL, 20,7 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 1/3) para proporcionar 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (5,30 g, 74 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m ,1H), 6,82 (dt, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 10,7, 2,4 Hz, 1H), 4,50-4,71 (m, 2H), 3,97-4,02 (m, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,55-3,74 (m, 2H), 3,22-3,33 (m, 2H), 3,04(s, 3H), 2,60(br, 2H), 1,47(s, 9H).

[0283] Etapa C: Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 4,35 mmol) y ácido trifluoroacético (10,0 mL, 130 mmol) en DCM (30 mL) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se evaporó a sequedad para proporcionar [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (3,20 g, 100 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 590,0 (M+H).

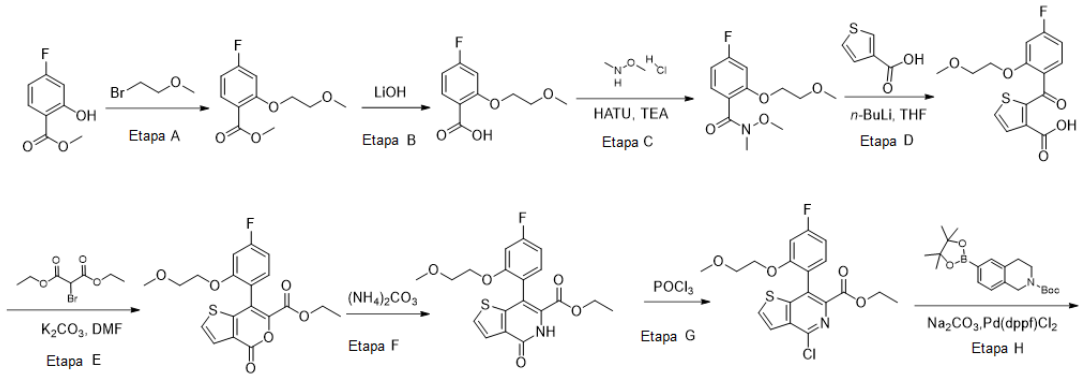
[0284] Etapa D: Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanesulfonato (3,20 g, 4,34 mmol) y DIEA (7,70 mL, 43,4 mmol) en DCM (30 mL) se agregó cloruro de acriloílo (0,53 mL, 6,5 mmol) en nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 hora. La mezcla se reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 4). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-

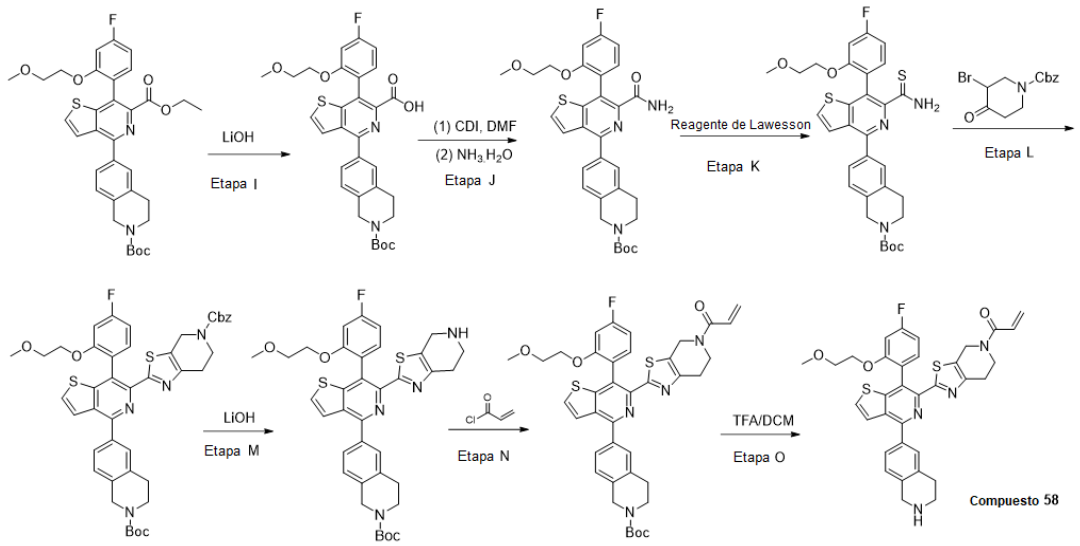
il]trifluorometanesulfonato (2,95 g, 95 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

[0285] Etapa E: Preparación de 4-cloro-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (600 mg, 0,932 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (502 mg, 1,40 mmol) y Na_2CO_3 (198 mg, 1,86 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,50 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (16 mg, 0,023 mmol) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. El disolvente se quitó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/PE: 30 a 100 % de EtOAc) para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (359 mg, 53 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 727,4 (M+H).

[0286] Etapa F: Preparación de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (359 mg, 0,494 mmol) en DCM (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,70 mL, 22,1 mmol). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (323 mg, 104 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 627,3 (M+H). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,92 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,73-6,88 (m, 2H), 6,20-6,28 (m, 1H), 5,75-5,82 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 3H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 2H).

Ejemplo sintético 9: Síntesis alternativa de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 58**)





[0287] **Etapa A:** Preparación de 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoato de metilo: A una solución de 4-fluoro-2-hidroxi-benzoato de metilo (25,0 g, 147 mmol) en MeCN (500 mL) se agregó 1-bromo-2-metoxi-etano (24,5 g, 176 mmol) y carbonato de cesio (97,4 g, 220 mmol). Se agitó la mezcla a 70 °C durante 16 h en Ar. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoato de metilo (32,6 g, 97 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 229,2 (M+H).

[0288] **Etapa B:** Preparación de ácido 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoico: A una solución de 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoato de metilo (16,3 g, 71,4 mmol) en THF (82 mL), metanol (27 mL) y agua (27 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (8,55 g, 357 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h. La reacción se concentró para eliminar THF y metanol, a continuación de diluyó con agua (150 mL). Se agregó solución acuosa de HCl (3 N) para ajustar el pH a 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (70 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (70 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoico (14,8 g, 97 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 6,80-6,91 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,10 (s, 1H).

[0289] **Etapa C:** Preparación de 4-fluoro-N-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-N-metil-benzamida: A una solución agitada de clorhidrato de ácido 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoico (10,0 g, 46,7 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina (5,47 g, 56,0 mmol) y trietilamina (20,0 mL, 140 mmol) en DCM (150 mL) se agregó HATU (23,1 g, 60,7 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con DCM. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 4-fluoro-N-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-N-metil-benzamida (10,8 g, 89,9 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 – 7,34 (m, 1H), 6,61 – 6,76 (m, 2H), 4,13

(t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,80 (s, 6H).

[0290] **Etapa D:** Preparación de ácido 2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoyl]tiofeno-3-carboxílico: A una solución de ácido tiofeno-3-carboxílico (5,92 g, 46,2 mmol) en THF (130 mL) se agregó n-butillitio (37,0 mL, solución en hexanos 2,5 M, 92,4 mmol) por goteo a -60 °C en Ar. La mezcla se agitó a -60 °C durante 0,5 h en Ar, a continuación se agregó 4-fluoro-N-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-N-metil-benzamida (10,8 g, 42,0 mmol) a -60 °C. La temperatura se dejó entibiar a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante otra 1 h. La mezcla se vertió en agua. Se agregó solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH a 5. La mezcla se concentró para eliminar THF y se diluyó con agua. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoíl]tiofeno-3-carboxílico (13,0 g, 57 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 325,1 (M+H).

[0291] **Etapa E:** Preparación de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-tieno[3,2-c]piran-6-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoíl]tiofeno-3-carboxílico (2,15 g, 6,63 mmol) y 2-bromopropanodioato de dietilo (1,90 g, 7,96 mmol) en DMF (25 mL) se agregó carbonato de potasio (2,29 g, 16,6 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 76 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo=1/3) para proporcionar 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenyl]-4-oxo-tieno[3,2-c]piran-6-carboxilato de etilo (2,10 g, 81 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 393,1 (M+H).

[0292] **Etapa F:** Preparación de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo: A una mezcla de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-tieno[3,2-c]piran-6-carboxilato de etilo (1,80 g, 4,59 mmol) y AcOH (50 mL) en argón se agregó $(NH_4)_2CO_3$ (6,61 g, 68,8 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 95 °C durante 14 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el precipitado se recogió mediante filtración. La torta de filtrado se lavó con agua y MeOH, se secó al vacío para proporcionar 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (1,26 g, 70 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 392,1 (M+H).

[0293] **Etapa G:** Preparación de 4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo: Una suspensión de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (3,00 g, 5,37 mmol) en oxicloruro de fósforo (10,0 mL, 107 mmol) se agitó a 95 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con DCM. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo=1/6) para proporcionar 4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (1,09 g, 49 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 410,1 (M+H).

[0294] **Etapa H:** Preparación de 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo: A una solución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (1,48 g, 4,12

mmol), 4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (1,30 g, 3,17 mmol), y Na_2CO_3 (0,841 g, 7,93 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (220 mg, 0,300 mmol). Se agitó la mezcla a 95 °C durante 16 h en Ar. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo=1/3) para proporcionar 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (1,20 g, 62 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 607,3 (M+H).

[0295] **Etapa I:** Preparación de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico: A una solución de 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (800 mg, 1,32 mmol) en 3:1:1 mezcla de tetrahidrofurano, agua y metanol (20,0 ml) se agregó $LiOH.H_2O$ (554 mg, 13,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se evaporaron los disolventes. El residuo se disolvió en agua. El pH se ajustó a 3 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-yl)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico (605 mg, 79 % de rendimiento) LCMS ESI (+) m/z 579,2 (M+H).

[0296] **Etapa J:** Preparación de 6-[6-carbamoíl-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico (699 mg, 1,21 mmol) en DMF (10 mL) se agregó N,N'-carbonildiimidazol (294 mg, 1,81 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 24 °C durante 40 minutos. La mezcla se agregó en hidróxido de amonio agitado (30 mL) por goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de salmuera (100 mL). A continuación, se separaron las capas orgánicas y se secaron ($MgSO_4$) antes de concentrarlas a sequedad. El crudo se purificó a continuación cromatografía en columan que eluye con EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 6-[6-carbamoíl-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (480 mg, 69 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 578,2 (M+H).

[0297] **Etapa K:** Preparación de 6-[6-carbamotioíl-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[6-carbamoíl-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (480 mg, 0,831 mmol) en THF (10 mL) se agregó reactivo de Lawesson (371 mg, 0,915 mmol) en Ar. La reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se concentró a sequedad y se absorbió el residuo en EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con solución saturada con salmuera y se

secaron ($MgSO_4$) antes de la concentración a sequedad. El crudo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna ultrarrápida que eluye con EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 6-[6-carbamotioíl-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (319 mg, 65 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 594,2 (M+H).

[0298] Etapa L: Preparación de 2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo: A una solución de 6-[6-carbamotioíl-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (80 mg, 0,14 mmol) en etanol (3 mL) se agregó 3-bromo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (59 mg, 0,19 mmol) en Ar. La mezcla se agitó a 75 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se diluyó con EtOAc (5 ml). Los orgánicos se lavaron con solución saturada de salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna ultrarrápida que eluye con EtOAc al 50 % en hexanos para proporcionar 2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (91 mg, 84 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

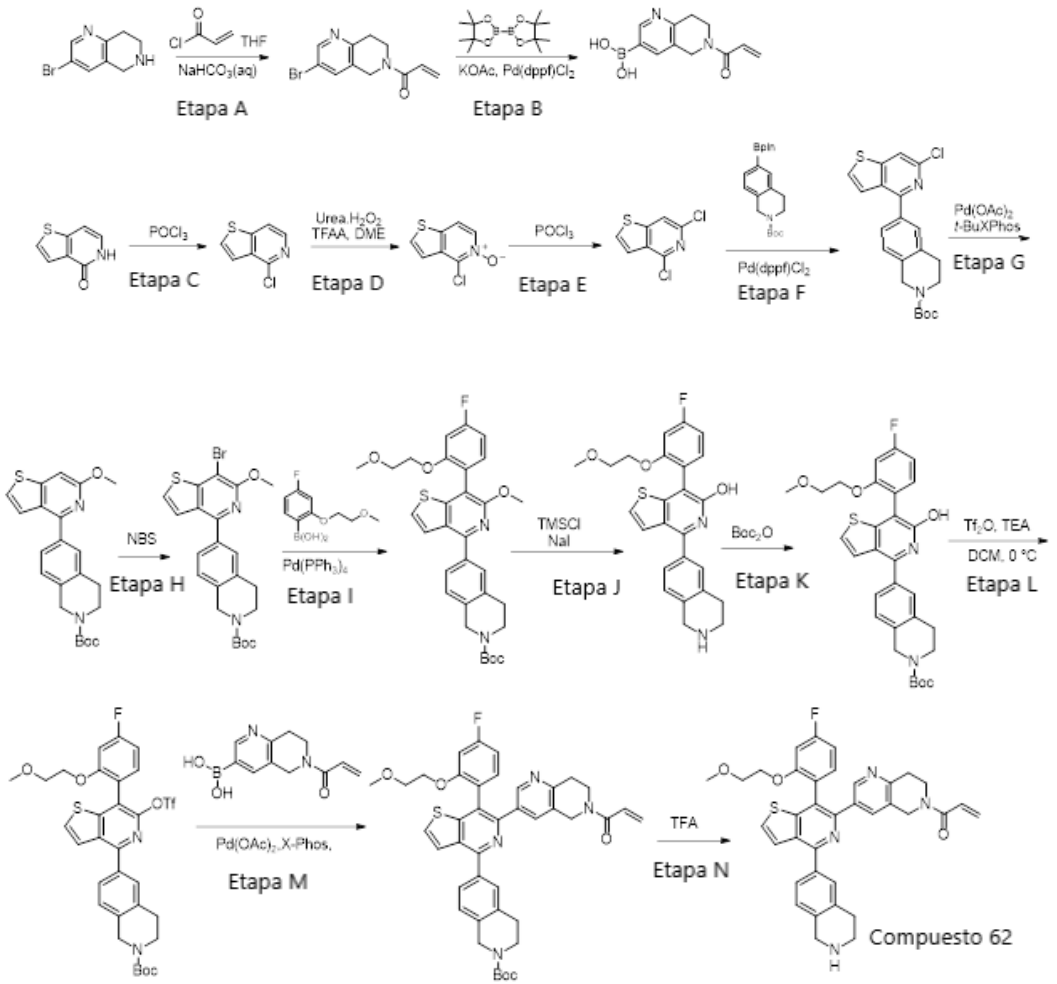
[0299] Etapa M: Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (70 mg, 0,087 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (1 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (100 mg, 4,18 mmol) en Ar. La mezcla se agitó a 100 °C durante 40 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con solución saturada de salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron a sequedad. El residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna ultrarrápida que eluye con MeOH al 10 % en DCM para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (35 mg, 60 % de rendimiento) en forma de aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 673,2 (M+H).

[0300] Etapa N: Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,052 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,018 mL, 0,10 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de acriloílo (0,0042 mL, 0,052 mmol) por goteo a -60 °C. La reacción se dejó entibiar a 0 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó agregando una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La producto se extrajo con EtOAc y se lavó con solución saturada de salmuera. Se separaron las capas orgánicas, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 30 % en hexano) para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-

tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (22 mg, 58 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 727,3 (M+H).

[0301] Etapa O: Preparación de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el paso F del ejemplo sintético 8. LCMS ESI (+) m/z 627,3 (M+H). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,92 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,73-6,88 (m, 2H), 6,20-6,28 (m, 1H), 5,75-5,82 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 3H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 2H).

Ejemplo sintético 10: Síntesis de 1-[3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 62**)



[0302] Etapa A: Preparación de 1-(3-bromo-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de diclorhidrato de 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (200 mg, 0,699 mmol) en agua (3 mL) se agregó bicarbonato de sodio (300 mg, 3,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se agregó cloruro de acriloílo (0,083 mL, 1,02 mmol) en THF (2 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc,

se lavó con solución salina, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a sequedad para proporcionar 1-(3-bromo-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)prop-2-en-1-ona en bruto (182 mg, 97 % de rendimiento) que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 266, 268 (M+H).

[0303] **Etapa B:** Preparación de ácido (6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il)borónico: A una solución de 1-(3-bromo-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)prop-2-en-1-ona (90 mg, 0,34 mmol), bis(pinacolato)diboro (94 mg, 0,37 mmol) y acetato de potasio (74 mg, 0,76 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó complejo de 1,1'-bis(difenilfosfano)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano (21 mg, 0,028 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 6 h en Ar. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar ácido (6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il)borónico (170 mg) que se usó directamente en el siguiente paso.

[0304] **Etapa C:** Preparación de 4-clorotieno[3,2-c]piridina: Una mezcla de 5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona (10,0 g, 66,1 mmol) en oxicloruro de fósforo (100 mL) se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró y vertió en agua. Se agregó solución de $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8-9. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 4-clorotieno[3,2-c]piridina (10,0 g, 89 % de rendimiento). LCMS: (ES+): m/z 170,0 [M-17].

[0305] **Etapa D:** Preparación de 4-cloro-5-oxido-tieno[3,2-c]piridin-5-io: A una solución agitada de anhídrido de trifluoroacético (1,70 mL, 11,8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) se agregó peróxido de hidrógeno de urea (1,11 g, 11,8 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. Se agregó 4-Clorotieno[3,2-c]piridina (0,500 g, 2,95 mmol) a la solución anterior. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se agregó solución de $Na_2S_2O_3$ para inactivar la reacción, y se agregó $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8-9. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (EtOAc a DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 4-cloro-5-oxido-tieno[3,2-c]piridin-5-io (280 mg, 51 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 186,1 (M+H).

[0306] **Etapa E:** Preparación de 4,6-diclorotieno[3,2-c]piridina: Una mezcla de 4-cloro-5-oxido-tieno[3,2-c]piridin-5-io (530 mg, 2,86 mmol) y oxicloruro de fósforo (5,00 mL, 53,6 mmol) se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró y vertió en agua helada. Se agregó solución de $NaHCO_3$ acuoso para ajustar el pH a 8-9. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 4,6-diclorotieno[3,2-c]piridina (350 mg, 60 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 205,1 (M+H).

[0307] **Etapa F:** Preparación de 6-(6-clorotieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 4,6-diclorotieno[3,2-c]piridina (1,16 g, 5,68 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (2,65 g, 7,39 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfano)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano (416 mg, 0,568 mmol) y carbonato de sodio (1,20 g, 11,4 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL)/agua (2 mL) se agitó a 85 °C en N_2 durante 8 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EA=10:1) para proporcionar 6-(6-clorotieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 39 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 401,1 (M+H).

[0308] **Etapa G:** Preparación de 6-(6-metoxitieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 6-(6-clorotieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,75 mmol), acetato de paladio(II) (39 mg, 0,18 mmol), t-Bu XPhos (148 mg, 0,349 mmol) y acetato de paladio(II) (39 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y metanol (5 mL) se agitó a 80 °C en N_2 durante 8 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=5:1) para proporcionar 6-(6-metoxitieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (640 mg, 92 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 397,2 (M+H).

[0309] **Etapa H:** Preparación de 6-(7-bromo-6-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-(6-metoxitieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,504 mmol) en DMF (2 mL) se agregó N-bromosuccinimida (90 mg, 0,50 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Los orgánicos se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y purificaron mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=5:1) para proporcionar 6-(7-bromo-6-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (238 mg, 99 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 475,0 (M+H).

[0310] **Etapa I:** Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 6-(7-bromo-6-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (238 mg, 0,501 mmol), ácido [4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]borónico (214 mg, 1,00 mmol), tetrakis(tripfenilpfosfato)paladio(0) (58 mg, 0,050 mmol) y carbonato de sodio (106 mg, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL)/agua (1 mL) se agitó a 100 °C en N_2 durante 16 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EA=3:1) para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (290 mg, 100 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 565,2 (M+H).

[0311] **Etapa J:** Preparación de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-ol: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (2,35 g, 4,16 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se agregó yoduro de sodio (1,87 g, 12,5 mmol) y trimetilclorosilano (5,30 mL, 41,6 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó solución de $Na_2S_2O_3$. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con solución de salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para proporcionar 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-ol (1,70 g, 91 % de rendimiento) que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 451,1 (M+H).

[0312] **Etapa K:** Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato terc-butilo: A una solución de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-ol (1,80 g, 4,00 mmol) y carbonato de potasio (1,10 g, 7,99 mmol) en THF (10 mL)/agua (10 mL) se agregó dicarbonato de di-

terc-butilo (1,10 mL, 4,79 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa de HCl 0,5 N y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron La mezcla se purificó mediante columna de gel de sílice DCM:MeOH=40:1 a 20:1) para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (1,75 g, 80 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 551,2 (M+H).

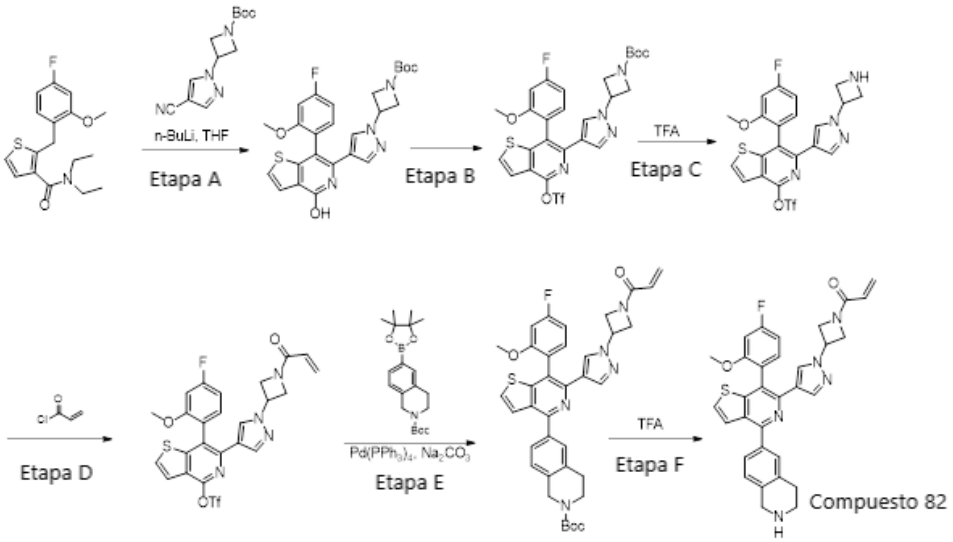
[0313] Etapa L: Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (170 mg, 0,309 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,93 mmol) en DCM (3 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,063 mL, 0,37 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EA=3:1) para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 62 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 683,1,1 (M+H).

[0314] Etapa M: Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-1,6-naphtiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de ácido (6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il)borónico (40 mg, 0,10 mmol), 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,037 mmol) y carbonato (12 mg, 0,087 mmol) en acetonitrilo (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregaron acetato de paladio(II) (2,0 mg, 0,0089 mmol) y diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (8,0 mg, 0,017 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 4 h en Ar. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 2/1) para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 55 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 721,2 (M+H).

[0315] Etapa N: Preparación de 1-[3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (17 mg, 0,021 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[3-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona (8,0 mg, 60 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 621,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 3H), 7,71(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42(dd, J = 8,0, 6,6 Hz, 1H),

6,70-6,96 (m, 3H), 6,20-6,32 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,75-4,50 (m, 4H), 3,60 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 2H).

Ejemplo sintético 11: Síntesis de 1-[3-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 82**)



[0316] **Etapa A:** Preparación de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo sintético 7, que sustituye N,N-dietil-2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]tiofeno-3-carboxamida para N,N-dietil-2-[[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]metil]tiofeno-3-carboxamida, y que sustituye 3-(4-cianopirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo que sustituye 1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carbonitrilo en el paso C. LCMS ESI (+) m/z 558,2 (M+H).

[0317] **Etapa B:** Preparación de 3-(4-(7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (176 mg, 0,354 mmol) y piridina (80 mg, 1,0 mmol) en DCM se agregó Tf_2O (140 mg, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 min. La mezcla se concentró y diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y solución de salmuera. Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/3) para proporcionar 3-(4-(7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (102 mg, 46 % de rendimiento).

[0318] **Etapa C:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de 3-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de

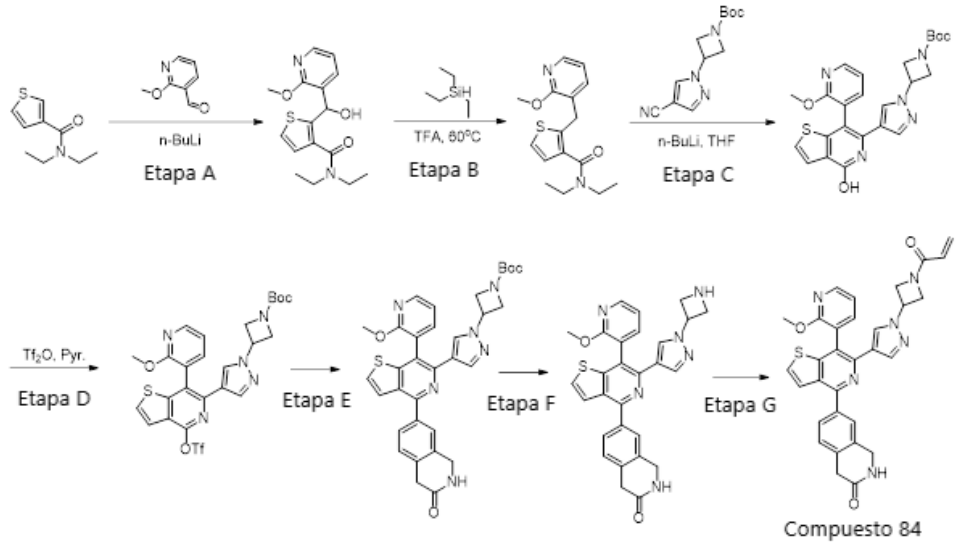
terc-butilo (20 mg, 0,032 mmol) en diclorometano (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar [6-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (27 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 529,0 (M+H).

[0319] **Etapa D:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de [6-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (27 mg, 0,031 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,016 mL, 0,092 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de acrioílo (0,0037 mL, 0,046 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 3/1) para proporcionar [7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (17 mg, 95 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 583,1 (M+H).

[0320] **Etapa E:** Preparación de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de [7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (17 mg, 0,029 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 0,044 mmol) y Na_2CO_3 (7,7 mg, 0,073 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (5,1 mg, 0,0044 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 4 h en Ar. Se vertió la mezcla en agua. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificación mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 82 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 666,3 (M+H).

[0321] **Etapa F:** Preparación de 1-[3-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona: A una solución agitada de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (16 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (3 ml) ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[3-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (6,5 mg, 47 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 666,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 11,1, 2,2 Hz, 1H), 6,87-6,6,94 (m, 1H), 6,24-6,39 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,9, 2,3 Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 1H), 4,73 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,43 – 4,57 (m, 4H), 4,27-4,31 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,25-3,37 (m, 2H).

Ejemplo sintético 12: Síntesis de 7-[7-(2-metoxi-3-piridil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-ona (**Compuesto 84**)



[0322] **Etapa A:** Preparación de N,N-dietil-2-[hidroxi-(2-metoxi-3-piridil)metil]tiofeno-3-carboxamida: A una solución de N,N-dietiltiofeno-3-carboxamida (2,00 g, 10,9 mmol) en THF (10 mL) se agregó n-butillitio (5,20 mL, 2,5M en hexanos, 13,1 mmol) lentamente a -70 °C. La solución se agitó durante 1 h a -70 °C, y a continuación 2-metoxipiridina-3-carbaldehído (1,65 g, 12,0 mmol) en THF (4 mL) se agregó lentamente. La solución se agitó durante 1 hora a ta. La solución se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida que eluye con EtOAc al 10 % en hexanos para proporcionar N,N-dietil-2-[hidroxi-(2-metoxi-3-piridil)metil]tiofeno-3-carboxamida (2,80 g, 76 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 303,1 (M-17).

[0323] **Etapa B:** Preparación de N,N-dietil-2-[(2-metoxi-3-piridil)metil]tiofeno-3-carboxamida: A una solución de N,N-dietil-2-[hidroxi-(2-metoxi-3-piridil)metil]tiofeno-3-carboxamida (2,80 g, 8,74 mmol) en TFA (20 mL) se agregó trietilsilano (11,0 mL, 69,9 mmol). La solución se agitó durante 12 horas a 60 °C. La solución se concentró. Se agregó agua y la mezcla se basificó con solución acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida que eluye con EtOAc al 10-20 % en hexanos para proporcionar N,N-dietil-2-[(2-metoxi-3-piridil)metil]tiofeno-3-carboxamida (1,90 g, 71 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 305,1 (M+H).

[0324] **Etapa C:** Preparación de 3-[4-[4-hidroxi-7-(2-metoxi-3-piridil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: El compuesto del título se preparó como se describe en el

ejemplo sintético 7, que sustituye N,N-dietil-2-[(2-metoxi-3-piridil)metil]tiofeno-3-carboxamida para N,N-dietil-2-[[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]metil]tiofeno-3-carboxamida, y que sustituye 3-(4-cianopirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato para 1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carbonitrilo de terc-butilo en el paso C. LCMS ESI (+) m/z 480,2 (M+H).

[0325] **Etapa D:** Preparación 3-[4-[7-(2-metoxi-3-piridil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-[4-[4-hidroxi-7-(2-metoxi-3-piridil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato (110 mg, 0,161 mmol) y piridina (0,065 mL, 0,80 mmol) en DCM (2 mL) se agregó Tf_2O (136 mg, 0,482 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 30 °C. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar 3-[4-[7-(2-metoxi-3-piridil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 87 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 612,1 (M+H).

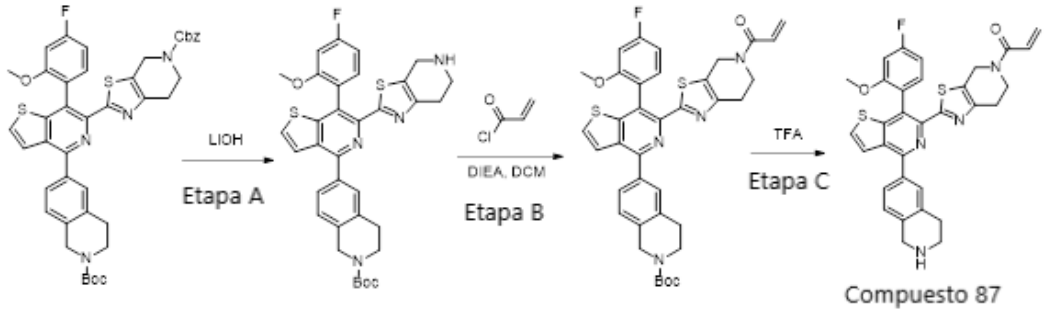
[0326] **Etapa E:** Preparación 3-[4-[7-(2-metoxi-3-piridil)-4-(3-oxo-2,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-[4-[7-(2-metoxi-3-piridil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidine-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,14 mmol) y 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-ona (76 mg, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agregó Na_2CO_3 (44 mg, 0,42 mmol) y tetrakis(trifenilfosfano)paladio (16 mg, 0,014 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C en N_2. La mezcla de se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/MeOH: 20/1) para proporcionar 3-[4-[7-(2-metoxi-3-piridil)-4-(3-oxo-2,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 89 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 609,3 (M+H).

[0327] **Etapa F:** Preparación de 7-(6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona: A una solución de 3-[4-[7-(2-metoxi-3-piridil)-4-(3-oxo-2,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (1 mL). La solución se agitó durante 1 h a 30 °C. La mezcla se concentró para proporcionar 7-(6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(2-metoxipiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona en bruto (100 mg) que se usó directamente para el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 509,2 (M+H).

[0328] **Etapa F:** Preparación de 7-[7-(2-metoxi-3-piridil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-ona: A una solución de 7-[6-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-7-(2-metoxi-3-piridil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-ona (80 mg, 0,13 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TEA (0,056 mL, 0,40 mmol) y prop-2-enoíl prop-2-enoato (25 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH: 10/1) para proporcionar el producto en bruto (20 mg), que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 7-[7-(2-metoxi-3-piridil)-6-[1-(1-

prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-ona (4,9 mg, 6 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 563,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37-8,39 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,87-7,88 (m, 4H), 7,80-7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,73-7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 6,25-6,39 (m, 2H), 5,75-5,78 (m, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 4,71-4,75 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,57-4,58 (m, 2H), 4,46-4,51 (m, 2H), 4,29-4,32 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,73 (s, 1H).

Ejemplo sintético 13: Síntesis de 1-[2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 87**)



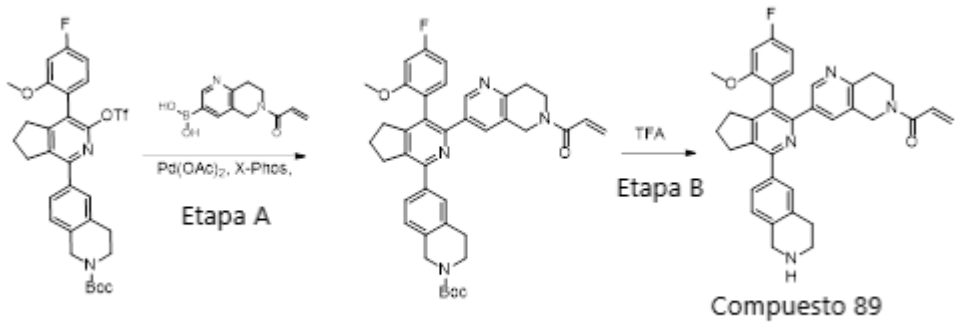
[0329] **Etapa A:** Preparación de 6-(7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (preparado como se describe en el ejemplo sintético 9 paso D a L, que sustiuye 4-fluoro-N,2-dimetoxi-N-metil-benzamida para 4-fluoro-N-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-N-metil-benzamida en el paso D, 31 mg, 0,041 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (1 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (100 mg, 2,50 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/6) para proporcionar 6-(7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (27 mg, crudo). LCMS ESI (+) m/z 629,2 (M+H).

[0330] **Etapa B:** Preparación de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,032 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron trietilamina (0,022 mL, 0,16 mmol) y cloruro de acriloílo (0,0031 mL, 0,038 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ (30 mL) y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de

petróleo:EtOAc=1:1) para proporcionar 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 64 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 683 (M+H).

[0331] **Etapa C:** Preparación de 1-[2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 0,021 mmol) en DCM (4 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (5,0 mg, 42 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 583,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,91 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 6,84-6,95 (m, 3H), 6,24-6,28 (m, 1H), 5,79-5,83 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,93 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,58-3,66 (m, 6H), 2,70-2,78 (m, 2H).

Ejemplo sintético 14: Síntesis de 1-[3-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 89**)

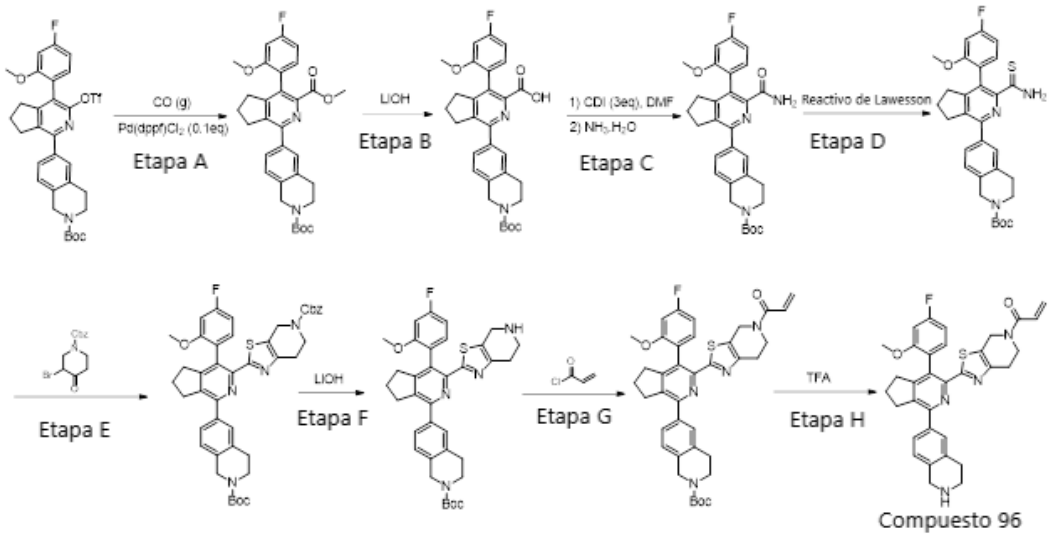


[0332] **Etapa A:** Preparación de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-1,6-naphtiridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de ácido (6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il)borónico (50 mg, 0,086 mmol), 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(trifluorometilsulfoniloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo sintético 1 pasos C a I, que sustituye ácido (4-fluoro-2-metoxi-fenil)borónico para ácido [2-(2-metoxietoxi)fenil]borónico en el paso C, 25 mg, 0,040 mmol) y carbonato de potasio (12 mg, 0,087 mmol) en acetonitrilo (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregaron acetato de paladio(II) (1,2 mg, 0,0053 mmol) y diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (5,0 mg, 0,011 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 horas en Ar. Se vertió la mezcla en agua. El producto se extrajo con

EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleor=1:1) para proporcionar 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-1,6-naphtiridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (11 mg, 41 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 661,3 (M+H).

[0333] **Etapa B:** Preparación de 1-[3-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-1,6-naphtiridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (11 mg, 0,017 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[3-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona (5,7 mg, 0,0101 mmol, 60,39 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 561,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,95-8,01 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H) 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 6,70-6,89 (m, 3H), 6,20-6,31 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,18-3,27 (m, 4H), 3,00-3,12 (m, 2H), 2,73-2,92 (m, 2H), 2,12-2,16 (m, 2H).

Ejemplo sintético 15: Síntesis de 1-[2-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 96**)



[0334] **Etapa A:** Preparación de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metoxicarbonil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(trifluorometilsulfoniloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,482 mmol), TEA (0,340 mL, 2,41 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0,048 mmol) en metanol (20 mL) se agitó a 80 °C en atmósfera de CO durante 6

horas. La mezcla se concentró y purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=5:1 a 2:1) para proporcionar 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metoxicarbonil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 100 %). LCMS ESI (+) m/z 533,2 (M+H).

[0335] **Etapa B:** Preparación de ácido 1-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina-3-carboxílico: A una solución de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-metoxicarbonil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,038 mmol) en THF (1 mL)/metanol (1 mL)/agua (0,5 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (30 mg, 0,75 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. Se agregó solución acuosa de Hcl 1 N para ajustar el pH a 3-5, y el producto se extrajo con EtOAc. La capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a sequedad para proporcionar ácido 1-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina-3-carboxílico en bruto (20 mg, 103 % de rendimiento), que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 519,2 (M+H).

[0336] **Etapa C:** Preparación de 6-[3-carbamoíl-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de ácido 1-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina-3-carboxílico (340 mg, 0,656 mmol) en DMF (2 mL) se agregó CDI (319 mg, 1,97 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se agregó a solución acuosa de amoniaco, y la mezcla resultante se agitó durante otra 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para proporcionar 6-[3-carbamoíl-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (277 mg, 82 %). LCMS ESI (+) m/z 518,2 (M+H).

[0337] **Etapa D:** Preparación de 6-[3-carbamotioíl-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de 6-[3-carbamoíl-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,309 mmol) y (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro) (138 mg, 0,340 mmol) en THF (6 mL) se agitó a 70 °C durante 10 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó a continuación con solución acuosa de $NaHCO_3$ y solución de salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y purificaron mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=2:1 a 1:1) para proporcionar 6-[3-carbamotioíl-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 85 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 534,2 (M+H).

[0338] **Etapa E:** Preparación de 2-[1-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo: A una mezcla de 6-[3-carbamotioíl-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (76 mg, 0,14 mmol) y

3-bromo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (89 mg, 0,29 mmol) en ethanol (4 mL) se agitó a 70 °C en N_2 durante 12 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=2:1) para proporcionar 2-[1-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (93 mg, 87 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 747,3 (M+H).

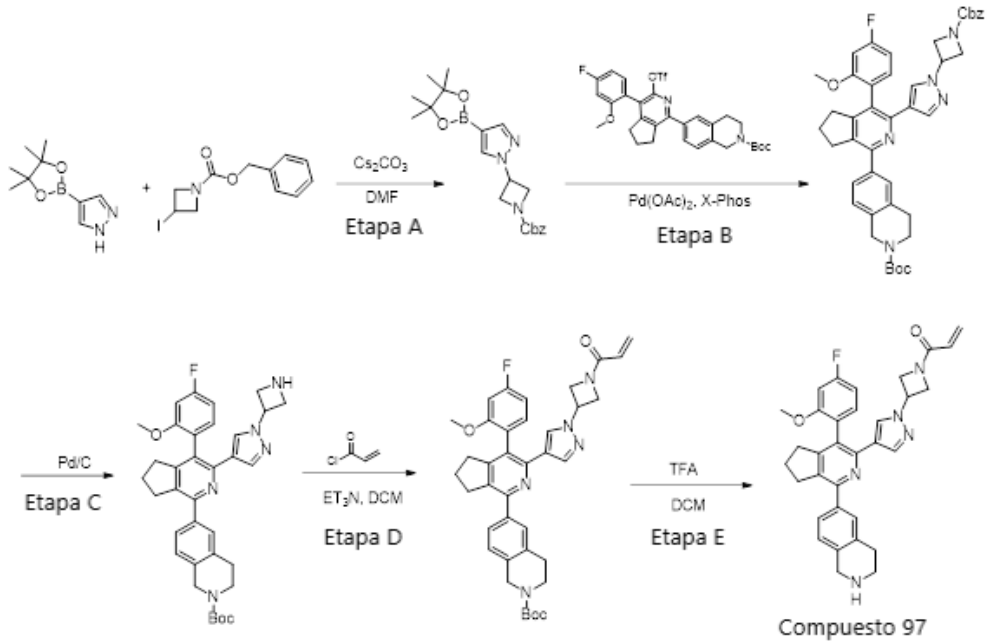
[0339] **Etapa F:** Preparación de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[1-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (93 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL)/agua (1 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (100 mg, 2,50 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 16 horas. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a sequedad para proporcionar 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (61 mg, 80 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 613,3 (M+H).

[0340] **Etapa G:** Preparación de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (22 mg, 0,036 mmol) y DIPEA (0,019 mL, 0,11 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de acriloílo (0,0035 mL, 0,043 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se agregó solución de $NaHCO_3$ para inactivar la reacción, y el producto se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=1:1) para proporcionar 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 67 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 667,3 (M+H).

[0341] **Etapa H:** Preparación de 1-[2-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 0,024 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (12 mg, 91% de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 563,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37-8,39 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,87-7,88 (m, 4H), 7,80-7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,73-7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 6,25-6,39 (m, 2H), 5,75-5,78 (m, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 4,71-4,75 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,57-4,58 (m, 2H), 4,46-4,51 (m, 2H), 4,29-

4,32 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,73 (s, 1H).

Ejemplo sintético 16: Síntesis de 1-[3-[4-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 97**)



[0342] **Etapa A:** Preparación de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de bencilo: Una suspensión de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (200 mg, 1,03 mmol), 3-yodoazetidina-1-carboxilato de bencilo (360 mg, 1,13 mmol) y carbonato de cesio (672 mg, 2,06 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a 95 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a sequedad para proporcionar 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de bencilo (360 mg, 91% de rendimiento) que se usó directamente en el siguiente paso.

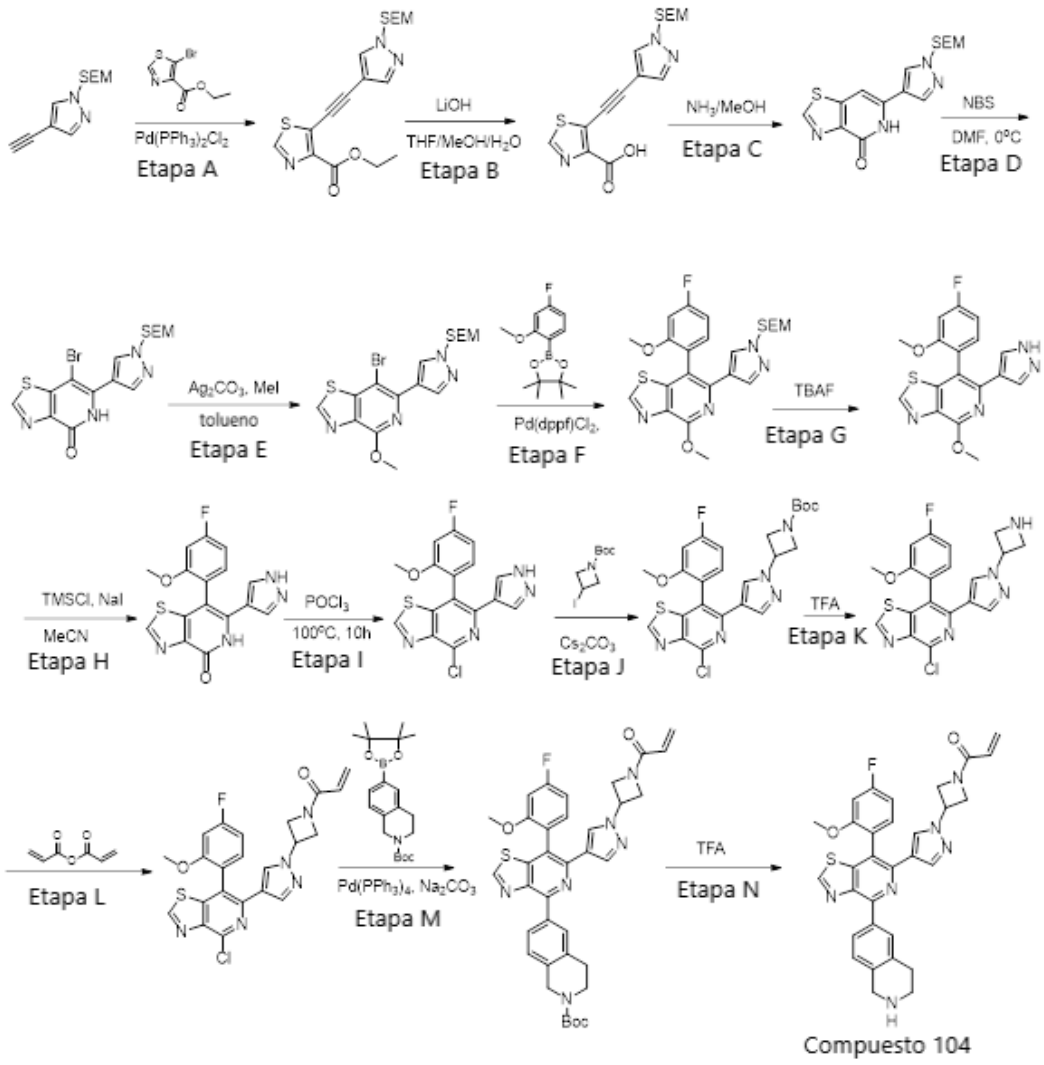
[0343] **Etapa B:** Preparación de 6-[3-[1-(1-benciloxicarbonilazetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-(trifluorometilsulfoniloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,080 mmol), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de bencilo (37 mg, 0,096 mmol), acetato de paladio(II) (1,8 mg, 0,0080 mmol), X-PHOS (7,7 mg, 0,016 mmol) y K_2CO_3 (3,9 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (4 mL)/agua (0,4 mL) se agitó a 100 °C durante 4 horas en N_2. La mezcla se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=1:1) para proporcionar 6-[3-[1-(1-benciloxicarbonilazetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 51 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 730,3 (M+H).

[0344] **Etapa C:** Preparación de 6-[3-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[3-[1-(1-benciloxicarbonilazetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,041 mmol) en metanol (4 mL) se agregó Pd/C (5,0 mg, 0,041 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró para proporcionar 6-[3-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 98 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 596,3 (M+H).

[0345] **Etapa D:** Preparación de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[3-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de la terc-butilo (24 mg, 0,040 mmol) y DIPEA (0,021 mL, 0,12 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de acriloílo (0,0039 mL, 0,048 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. Se agregó solución de $NaHCO_3$ para inactivar la reacción, y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=1:2) para proporcionar 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 69 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 650,3 (M+H).

[0346] **Etapa E:** Preparación de 1-[3-[4-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 0,028 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[3-[4-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (5,5 mg, 36 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 550,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75-7,80 (m, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,16 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 6,84 (dt, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,24-6,38 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,8, 2,4 Hz, 1H), 5,21-5,23 (m, 1H), 4,70-4,75 (m, 2H), 4,45-4,55 (m, 3H), 4,27 (dd, J = 11,0, 5,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17-3,28 (m, 4H), 2,83-2,91 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H).

Ejemplo sintético 17: Síntesis de 1-[3-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 104**)



[0347] **Etapa A:** Preparación de 5-[2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]etinil]tiazol-4-carboxilato de etilo: Una solución de 2-[(4-etinilpirazol-1-il)metoxi]etil-trimetilsilano (2,40 g, 10,8 mmol), 5-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (4,59 g, 19,4 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfano)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano (790 mg, 1,08 mmol), yoduro de cobre (I) (206 mg, 1,08 mmol) y trietilamina (4,50 mL, 32,4 mmol) en THF (6 mL) se agitó durante 6 h a 50 °C. La mezcla se diluyó con agua (70 mL) y el producto se exrajo con EtOAc (80 ml x 3). Las capas orgánicas se lavaron con 70 mL de solución saturada con salmuera y se secaron (Na_2SO_4) antes de la concentración a sequedad. El residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/EtOAc = 4/1) para proporcionar 5-[2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]etinil]tiazol-4-carboxilato de etilo (2,80 g, 69 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 378,1 (M+H).

[0348] **Etapa B:** Preparación de ácido 5-[2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]etinil]tiazol-4-carboxílico: A una solución de 5-[2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]etinil]tiazol-4-carboxilato de etilo (2,80 g, 7,42 mmol) en THF (30 mL), metanol (10 mL) y agua (10 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (0,890 g, 37,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se entibió a ta y se agitó durante la noche. Se agregó HCl (1 N) a 0 °C para ajustar el pH a 5. La mezcla se diluyó con agua y la mezcla se extrajo

con EtOAc (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a sequedad para proporcionar ácido 5-[2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]etinil]tiazol-4-carboxílico (2,50 g, 96 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 350,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13,27 (br, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,58 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

[0349] **Etapa C:** Preparación de 6-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]-5H-tiazolo[4,5-c]piridin-4-ona: Una solución de ácido 5-[2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]etinil]tiazol-4-carboxílico (1,20 g, 3,43 mmol) en amoníaco 7 N en metanol (20 mL) se agitó durante 10 h a 90 °C. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH= 100/1 a 20/1) para proporcionar 6-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]-5H-tiazolo[4,5-c]piridin-4-ona (900 mg, 75 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo LCMS ESI (+) m/z 349,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,82 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,71 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

[0350] **Etapa D:** Preparación de 7-bromo-6-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona: A una solución de 6-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]-5H-tiazolo[4,5-c] piridin-4-ona (900 mg, 2,58 mmol) en DMF (12 mL) se agregó NBS (505 mg, 2,84 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A las solución anterior se agregó solución saturada y acuosa de tiosulfato de sodio y agua. Se filtró la mezcla. La torta de filtrado se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto crudo (950 mg) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional LCMS ESI (+) m/z 427,0 (M+H).

[0351] **Etapa E:** Preparación de 2-[[4-(7-bromo-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-6-il)pirazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano: Una solución de 7-bromo-6-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]-5H-tiazolo[4,5-c]piridin-4-ona (850 mg, 1,99 mmol), carbonato de plata (548 mg, 1,99 mmol) y yoduro de metilo (0,12 mL, 1,99 mmol) en tolueno (12 mL) se agitó durante 10 h a 90 °C. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleoEtOAc = 10/1) para proporcionar 2-[[4-(7-bromo-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-6-il)pirazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (320 mg, 36 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 441,0 (M+H).

[0352] **Etapa F:** Preparación de 2-[[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano: Una suspensión de 2-[[4-(7-bromo-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-6-il)pirazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (240 mg, 0,544 mmol), 2-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (164 mg, 0,652 mmol), 2-[[4-(7-bromo-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-6-il)pirazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (240 mg, 0,544 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfano (315 mg, 1,09 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfano)ferrocenodicloro paladio(II) (40 mg, 0,054 mmol) y carbonato de cesio (18 mg, 0,054 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se agitó durante 1 h a 90 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 antes

de la concentración a sequedad. El residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/EA = 4/1) para proporcionar 2-[[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (200 mg, 76 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 487,2 (M+H).

[0353] **Etapa G:** Preparación de 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-6-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridina: A una solución de 2-[[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (250 mg, 0,514 mmol) en THF (3 mL) se agregó fluoruro tetra-n-butilamonio (3,00 mL, 0,514 mmol). La mezcla se entibió a 50 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (45 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Los orgánicos se lavaron con salmuera, se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 antes de la concentración a sequedad. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa MeOH/DCM = 1/20) para proporcionar 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-6-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridina (165 mg, 90 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 357,1 (M+H).

[0354] **Etapa H:** Preparación de 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona: A una suspensión de 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-6-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridina (160 mg, 0,449 mmol) y yoduro de sodio (67 mg, 0,45 mmol) en ACN (3 mL) se agregó trimetilclorosilano (0,057 mL, 0,45 mmol) a 0 °C. La mezcla se entibió a ta y se agito durante 10 h. La mezcla se diluyó con agua (45 mL) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 antes de la concentración a sequedad para proporcionar 7-(4-fluoro-2-metoxifenil)-6-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona en bruto (140 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 343,1 (M+H).

[0355] **Etapa I:** Preparación de 4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-c]pilridina: Una solución de 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)-5H-tiazolo[4,5-c]piridin-4-ona (140 mg, 0,409 mmol) en oxicloruro de fósforo (6,00 mL, 64,4 mmol) se agitó durante 6 h a 100 °C. La mezcla se concentró al vació. El residuo se diluyó con EtOAc y se vertió en agua helada (200 mL). Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 9. El producto se extrajo con EtOAc (150 ml x 3) y las capas orgánicas se separaron y se secaron con Na_2SO_4 antes de la concentración a sequedad. El residuo se purificó a continuación mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1/20) para proporcionar 4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridina (100 mg, 68 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 361,0 (M+H).

[0356] **Etapa J:** Preparación de 3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: Una solución de 4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridina (20 mg, 0,055 mmol), carbonato de cesio (18 mg, 0,055 mmol) y 3-iodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 0,055 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (45 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Los orgánicos se lavaron con salmuera, se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 antes de la concentración a sequedad. El crudo se purificó a continuación mediante TLC preparativa

(MeOH/DCM=1/20) para proporcionar 3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 84 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 516,1 (M+H).

[0357] Etapa K: Preparación de 6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)tiazolo[4,5-c]piridina: A una solución de 3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 0,047 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxifenil)tiazolo[4,5-c]piridina en bruto (26 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 416,1 (M+H).

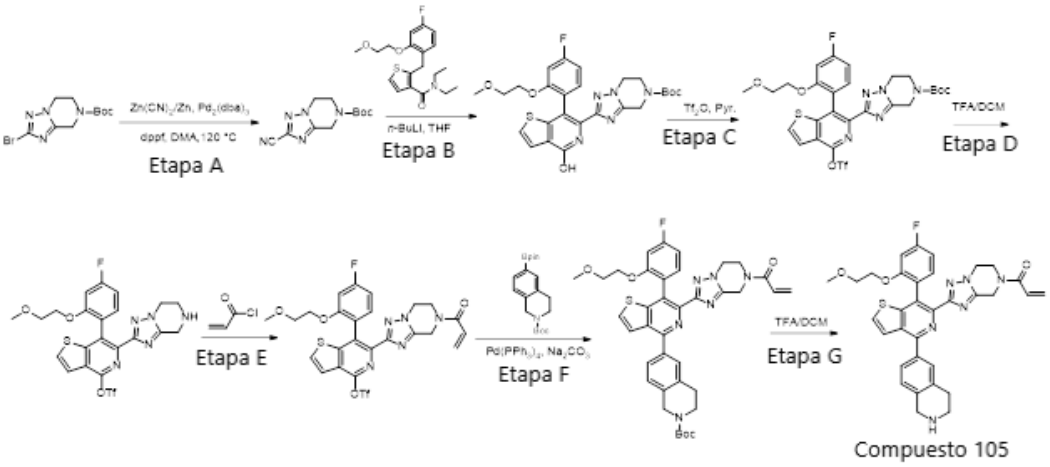
[0358] Etapa L: Preparación de 1-[3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tiazolo[4,5-c]piridina (19 mg, 0,046 mmol) en DCM seco (3 mL) se agregó trietilamina (0,019 mL, 0,14 mmol). La mezcla se enfrió a -60 °C. Se agregó anhídrido de acrílico (7,5 mg, 0,059 mmol) en DCM seco (1 mL). A continuación la mezcla se entibió a ta y se agitó durante 10 min. La mezcla se inactivo con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 mL), se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM=1/20) para proporcionar 1-[3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (18 mg, 84 % de rendimiento) en forma de incoloro. LCMS ESI (+) m/z 470,1 (M+H).

[0359] Etapa M: Preparación de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 1-[3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (18 mg, 0,038 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 0,050 mmol), carbonato de sodio (8,1 mg, 0,077 mmol) y tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (4,4 mg, 0,0038 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a 100 °C durante 4 h en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 antes de la concentración a sequedad. El crudo se purificó a continuación mediante TLC preparativa MeOH/DCM = 1/20) para proporcionar 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 70 % de rendimiento) en forma de aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 667,2 (M+H).

[0360] Etapa N: Preparación de 1-[3-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin3-il)pirazol-4-il]tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,030 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se

concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[3-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tiazolo[4,5-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (8,5 mg, 50 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 567,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (s, 1H), 8,51-8,53 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 6,28-6,43 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 5,24-5,31 (m, 1H), 4,76 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,58-4,62 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 3H), 4,34-4,36 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,27-3,29 (m, 2H).

Ejemplo sintético 18: Síntesis de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 105**)



[0361] **Etapa A:** Preparación de 2-ciano-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de terc-butilo: A una suspensión de 2-bromo-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,990 mmol), dicianocinc (139 mg, 1,19 mmol), cinc (7,8 mg, 0,12 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno (110 mg, 0,198 mmol) en DMA (5mL) se agregó tris(dibenzylideneacetona)dipaladio (91 mg, 0,099 mmol) en argón. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y se diluyó con ACN (3 mL). El crudo se purificó a continuación mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 2-ciano-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de terc-butilo (188 mg, 76 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,79 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

[0362] **Etapa B:** Preparación de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de terc-butilo: A una solución de N,N-dietil-2-[[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]metil]tiofeno-3-carboxamida (130 mg, 0,356 mmol) en THF (3 mL) se agregó n-butillitio (0,15 mL, 2,5 M en THF, 0,375 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min, luego se agregó 2-ciano-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,241 mmol). Se vertió la mezcla en agua. Se agregó solución acuosa

de HCl 1 N para ajustar el pH a 5. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH: 20/1) para proporcionar 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 14 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 542,2 (M+H).

[0363] **Etapa C:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,035 mmol) en DCM (3 mL) se agregó trietilamina (0,041 mL, 0,30 mmol), seguido de cloruro de acriloílo (0,0066 mL, 0,081 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (16 mg, 73 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 674,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m ,1H), 6,77 (dt, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,10 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,93-3,99 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 1H), 3,36 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

[0364] **Etapa D:** Preparación de trifluorometanosulfonato de 7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 0,036 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato en bruto (40 mg) en forma de sal de ácido trifluoroacético que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 574,1 (M+H).

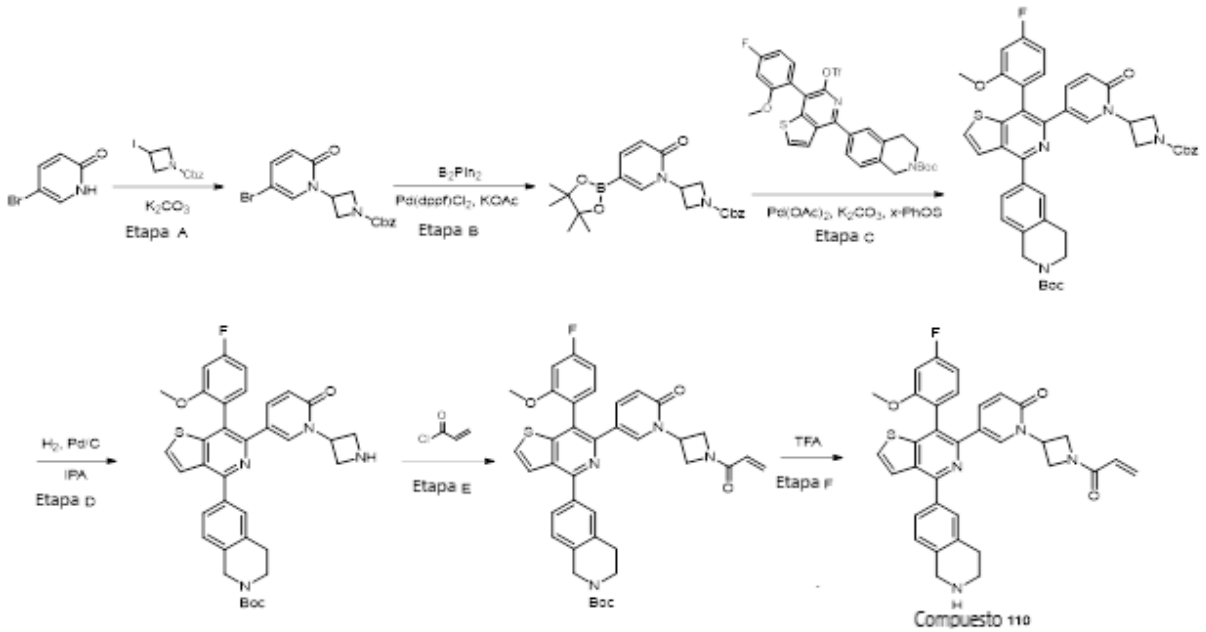
[0365] **Etapa E:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de ácido [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato;2,2,2-trifluoroacético (40 mg, 0,035 mmol) en DCM (3 mL) se agregó trietilamina (0,041 mL, 0,30 mmol), seguido de cloruro de acriloílo (0,0066 mL, 0,081 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (16 mg, 73 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 628,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 6,78 (dt, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,40 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,84 (d,

J = 10,5 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,0-4,28 (m, 4H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,36 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05(s, 3H).

[0366] **Etapa F:** Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (16 mg, 0,026 mmol), carbonato de sodio (6,0 mg, 0,057 mmol), y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 0,045 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfanopaladio(0) (3,0 mg, 0,0026 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en Ar. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 77 % de rendimiento).

[0367] **Etapa G:** Preparación de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 0,020 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-il]prop-2-en-1-ona (11 mg, 88 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 611,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 6,75-6,92 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,90-5,05 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,09–4,20 (m, 4H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,20-3,31 (m, 2H), 3,06 (s, 3H).

Ejemplo sintético 19: Síntesis de 5-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)piridin-2-ona (**Compuesto 110**)



[0368] **Etapa A:** Preparación de 3-(5-bromo-2-oxo-1-piridil)azetidina-1-carboxilato de metilo: Se agrega una mezcla de 3-iodoazetidina-1-carboxilato de bencilo (1,00 g, 3,15 mmol), 5-bromo-1H-piridin-2-ona (0,658 g, 3,78 mmol) y carbonato de potasio (0,870 g, 6,31 mmol) en DMF (8 mL) a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=5:1 a 3:1) para proporcionar 3-(5-bromo-2-oxo-1-piridil)azetidina-1-carboxilato de bencilo (910 mg, 79 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 363,1 (M+H).

[0369] **Etapa B:** Preparación de 3-[2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-piridil]azetidina-1-carboxilato de bencilo: Una mezcla de 3-(5-bromo-2-oxo-1-piridil)azetidina-1-carboxilato de bencilo (910 mg, 2,51 mmol), bis(pinacolato)diboron (763 mg, 3,01 mmol), acetato de potasio (492 mg, 5,01 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfano)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano (183 mg, 0,251 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 90 °C en N_2 durante 12 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=10:1 a 3:1) para proporcionar 3-[2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-piridil]azetidina-1-carboxilato de bencilo (710 mg, 69 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 411,3 (M+H).

[0370] **Etapa C:** Preparación de 6-[6-[1-(1-benciloxicarbonilazetidin-3-il)-6-oxo-3-piridil]-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo sintético 10 pasos I a L, que sustituye ácido 4-fluoro-2-metoxi-fenil)borónico para ácido [4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]borónico en el paso I, 80 mg, 0,125 mmol), 3-[2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-piridil]azetidina-1-carboxilato de bencilo (82 mg, 0,20 mmol), acetato de paladio(II) (2,8 mg, 0,013 mmol), X-fOS (12 mg, 0,025 mmol) y K_2CO_3 (6,0 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (2 mL)/agua (0,2 mL) se agitó a 100 °C durante 2 horas en N_2. La mezcla se filtró y concentró, y el residuo

se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=3:2) para proporcionar 6-[6-[1-(1-benciloxicarbonilazetidin-3-il)-6-oxo-3-piridil]-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (66 mg, 68 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 773,6 (M+H).

[0371] **Etapa D:** Preparación de trifluorometanosulfonato de 7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 0,036 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato en bruto (40 mg) en forma de sal de ácido trifluoroacético que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 574,1 (M+H).

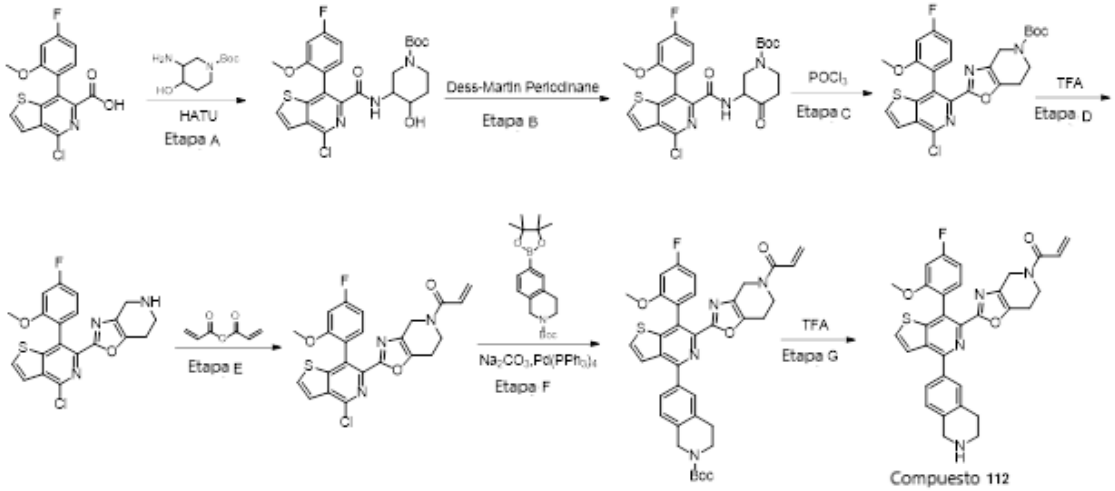
[0372] **Etapa E:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de ácido [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato;2,2,2-trifluoroacético (40 mg, 0,035 mmol) en DCM (3 mL) se agregó trietilamina (0,041 mL, 0,30 mmol), seguido de cloruro de acriloílo (0,0066 mL, 0,081 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (16 mg, 73 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 628,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 6,78 (dt, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,40 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,0-4,28 (m, 4H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,36 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05(s, 3H).

[0373] **Etapa F:** Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (16 mg, 0,026 mmol), carbonato de sodio (6,0 mg, 0,057 mmol), y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 0,045 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfanopaladio(0) (3,0 mg, 0,0026 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en Ar. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 77 % de rendimiento).

[0374] **Etapa G:** Preparación de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 0,020 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-il]prop-2-en-1-ona (11 mg, 88 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 611,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 6,75-6,92 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,90-5,05 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,09–4,20 (m, 4H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,20-3,31 (m, 2H), 3,06 (s, 3H).

Ejemplo sintético 20: Síntesis de 1-[2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[4,5-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 112**)



[0375] Etapa A: Preparación de 3-[[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carbonil]amino]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de ácido 4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico (20 mg, 0,059 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron trietilamina (0,011 mL, 0,077 mmol), EDCI (15 mg, 0,077 mmol) y HOBt (10 mg, 0,077 mmol). La mezcla de se agitó a 25 °C durante 10 min. Se agregó 3-amino-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,053 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=2:1) para proporcionar 3-[[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carbonil]amino]-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 57 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 534 (M-H).

[0376] Etapa B: Preparación de 3-[[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carbonil]amino]-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-[[4-cloro-7-(4-fluoro-

2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carbonil]amino]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,037 mmol) en DCM (5 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (32 mg, 0,075 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se agregó solución acuosa de $NaHSO_3$ (5 mL) para inactivar la reacción. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=3:1) para proporcionar 3-[[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carbonil]amino]-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 75 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 534,1 (M+H).

[0377] **Etapa C:** Preparación de 2-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-[[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carbonil]amino]-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó oxicloruro de fósforo (0,13 mL, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ (10 mL), y se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (0,031 mL, 0,14 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc 5:1) para proporcionar 2-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 43 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 516,2 (M+H).

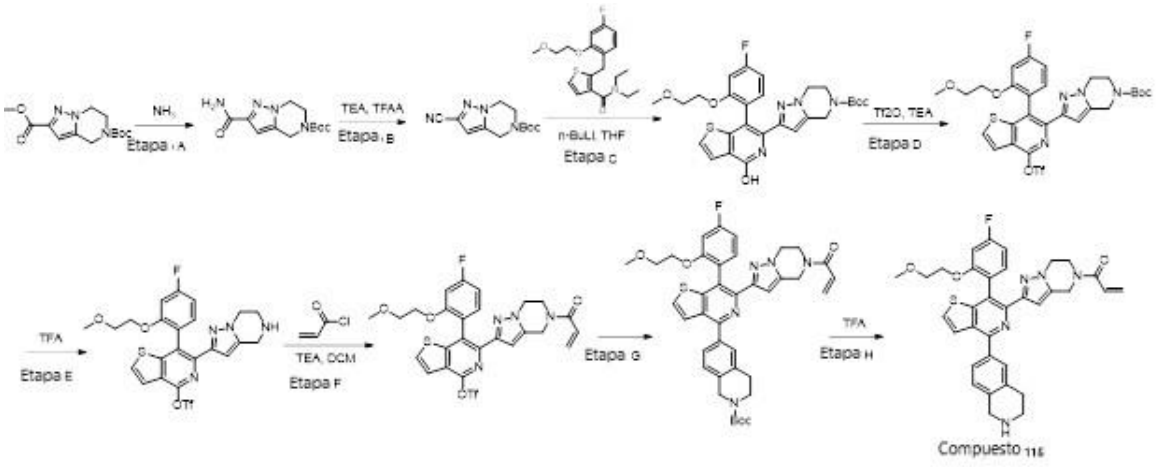
[0378] **Etapa D:** Preparación de 2-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-c]piridina: A una solución de 2-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,064 mmol) en DCM (4 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La reacción se concentró a sequedad para proporcionar 2-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-c]piridina en bruto (35 mg) en forma de sal de ácido trifluoroacético que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 416 (M+H).

[0379] **Etapa E:** Preparación de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-c]piridina (20 mg, 0,048 mmol) y trietilamina (0,020 mL, 0,14 mmol) en DCM (4 mL) se agregó prop-2-enoíl prop-2-enoato (7,3 mg, 0,058 mmol) a -30 °C. La mezcla se agitó a -30 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc=2:1) para proporcionar 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 70 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 470 (M+H).

[0380] **Etapa F:** Preparación de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 1-[2-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (15 mg, 0,032 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (17 mg, 0,048 mmol), tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (3,7 mg, 0,0032 mmol) y carbonato de sodio (6,8 mg, 0,064 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,9 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc 2:1) para proporcionar 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 70 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 667 (M+H).

[0381] **Etapa G:** Preparación de 1-[2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 0,023 mmol) en DCM (4 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (6,0 mg, 47 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 567,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88-7,89 (m, 3H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,74-6,88 (m, 2H), 6,23 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,93-3,98 (m, 2H), 3,58-3,61 (m, 5H), 2,70-2,73 (m, 2H).

Ejemplo sintético 21: Síntesis de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 115**)



[0382] **Etapa A:** Preparación de 2-carbamoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una solución de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-2,5(4H)-dicarboxilato de 5-(terc-butil)

2-metilo (260 mg, 0,924 mmol) en solución de amoníaco 7 N en MeOH (5,0 mL) se agitó a 120 °C durante 10 h. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar 2-carbamoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 73 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 267,1 (M+H).

[0383] **Etapa B:** Preparación de 2-ciano-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-carbamoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,601 mmol) y TEA (0,840 mL, 6,01 mmol) en DCE (10 mL) se agregó TFAA (379 mg, 1,80 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se concentró y diluyó con agua (10 mL). Se extrajo el producto con EtOAc (10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/3) para proporcionar 2-ciano-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 87 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 294,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,49 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

[0384] **Etapa C:** Preparación de 2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de N,N-dietil-2-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)bencil)tiofeno-3-carboxamida (51 mg, 0,14 mmol) en THF (3 mL) se agregó n-BuLi (0,060 mL, 0,15 mmol, 2,5 M en THF) a -60 °C, la mezcla se agitó a –60 °C durante 15 min, a continuación se agregó 2-ciano-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,12 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante otras 4 h. La reacción se inactivó con agua. Se agregó solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH a 4. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH: 20/1) para proporcionar 2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazine-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 46 % de rendimiento).

[0385] **Etapa D:** Preparación de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,056 mmol) y piridina (0,043 mL, 0,53 mmol) en DCM (3 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,034 mL, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró, diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/PE: 1/2) para proporcionar 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (28 mg, 75 % de rendimiento).

[0386] **Etapa E:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (28 mg, 0,042 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar [7-[4-fluoro-

2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (35 mg, 98 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 573,1 (M+H).

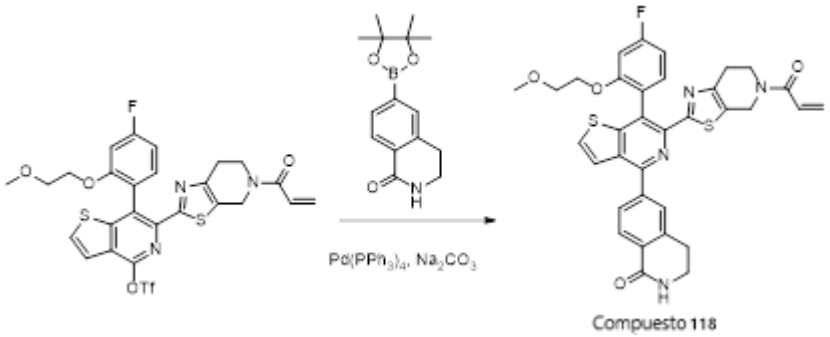
[0387] **Etapa F:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de ácido [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato;2,2,2-trifluoroacético (28 mg, 0,041 mmol) y trietilamina (0,056 mL, 0,41 mmol) en DCM (3 mL) se agregó cloruro de acriloílo (0,0083 mL, 0,10 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (22 mg, 86 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 627,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m ,1H), 6,75-6,61 (m, 2H), 6,55-6,62 (m, 1H), 6,15-6,39 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,90-4,15 (m, 5H), 3,80-3,87 (m, 1H), 3,34 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03(s, 3H).

[0388] **Etapa G:** Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (11 mg, 0,018 mmol), carbonato de sodio (6,1 mg, 0,058 mmol), y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0,028 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó tetrakis(tripfenilpfosfano)paladio(0) (2,2 mg, 0,0019 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 h en Ar. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (9,8 mg, 79 % de rendimiento).

[0389] **Etapa G:** Preparación de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (9,8 mg, 0,014 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (3,7 mg, 40 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 611,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,92 (m, 2H), 7,82 (d, J =5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,0, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 6,75-6,94 (m, 2H), 6,25-6,32 (m, 1H),

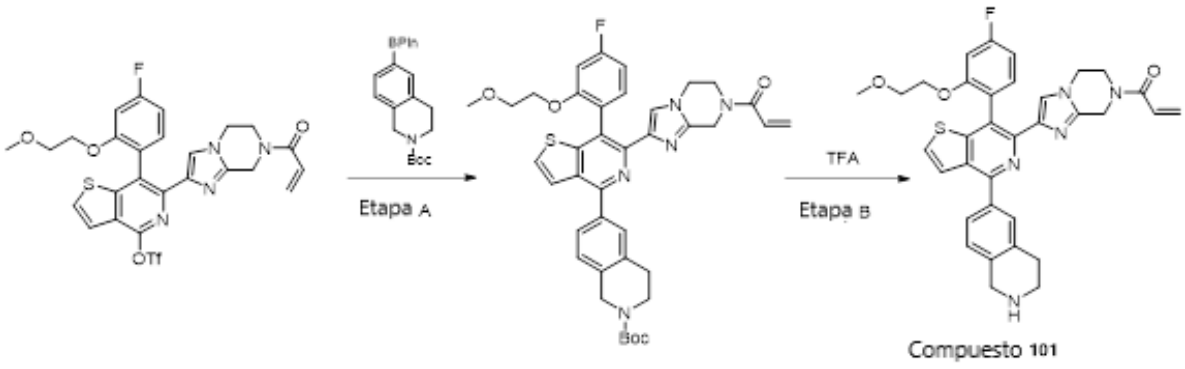
5,78-5,95 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,02-4,15 (m, 3H), 3,90-3,97 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,07 (s, 3H).

Ejemplo sintético 22: Síntesis de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (**Compuesto 118**)



[0390] A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il] (30 mg, 0,047 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregaron 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (25 mg, 0,093 mmol), Na_2CO_3 (9,9 mg, 0,093 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5,4 mg, 0,0047 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en argón. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (20 mg, 67 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 641,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 6,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,73-6,90 (m, 2H), 6,24 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,83-3,96 (m, 3H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H),3,3- 3,38 (m, 4H), 3,15 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,65-2,80 (m, 2H).

Ejemplo sintético 23: Síntesis de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 101**)

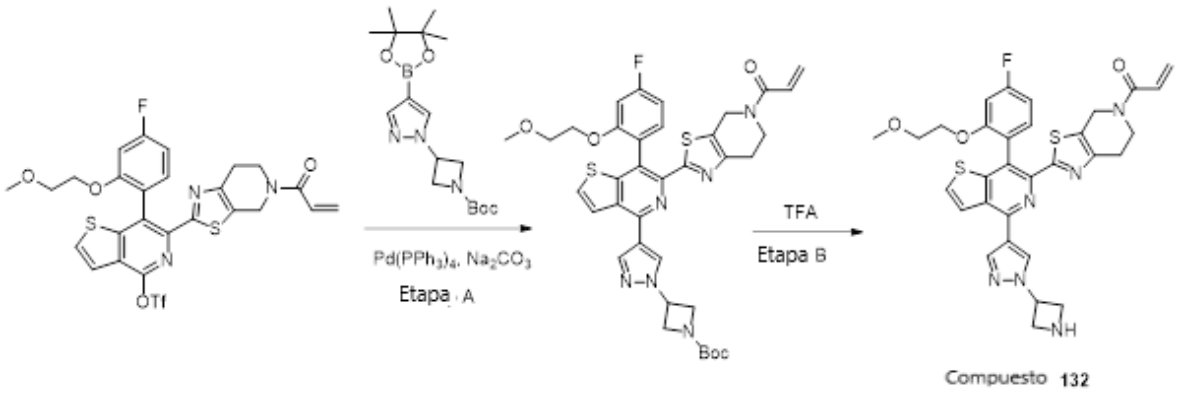


[0391] **Etapa A:** Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (preparado como se describe

en el ejemplo sintético 21 pasos C a F, que sustituye 2-ciano-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazina-7-carboxilato de terc-butilo para 2-ciano-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo en el paso C, 60 mg, 0,096 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (52 mg, 0,14 mmol) y Na_2CO_3 (20 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0,0096 mmol) en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 horas. La solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM=1/10) para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 710,4 (M+H).

[0392] Etapa B: Preparación de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,035 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,70 mL). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]prop-2-en-1-ona (17 mg, 78 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 610,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,97 (m, 2H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 6,73-6,91 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,29-6,38 (m, 1H), 5,88 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,02-5,21 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,04-4,22 (m, 6H), 3,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,03 (s, 3H).

Ejemplo sintético 24: Síntesis de 1-[2-[4-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 132**)

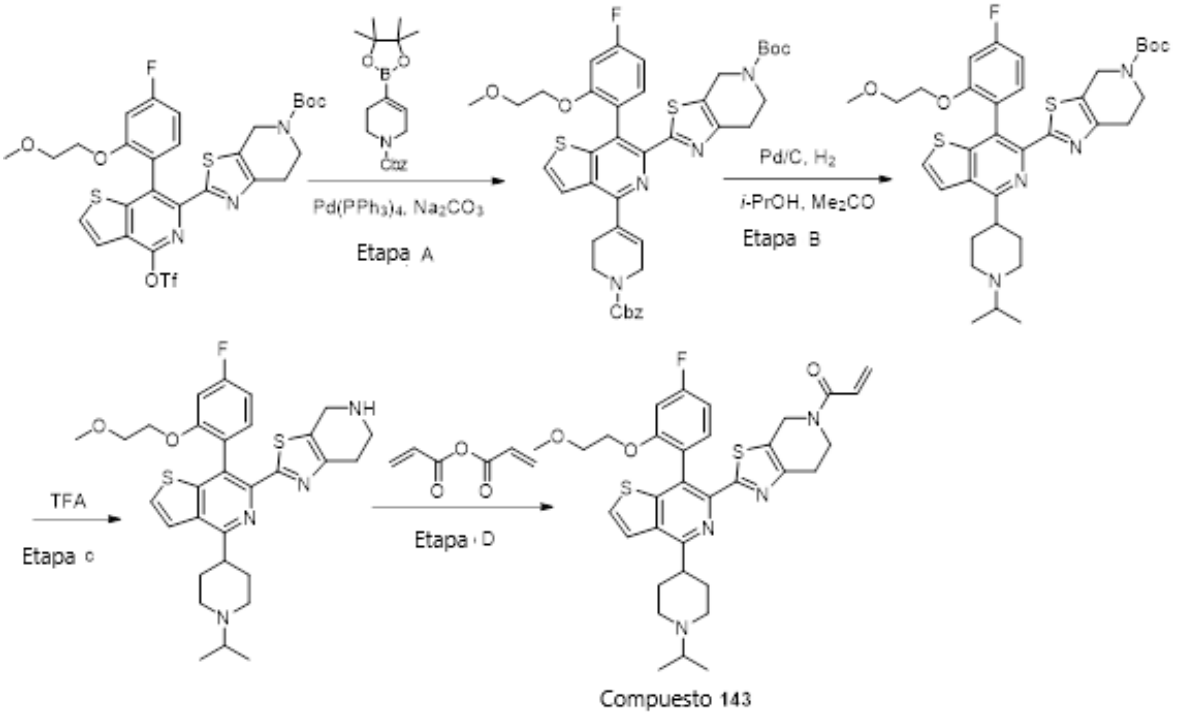


[0393] Etapa A: Preparación de 3-[4-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanometanosulfonato (30 mg, 0,047 mmol) en

1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se agregaron 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,0933 mmol), Na_2CO_3 (9,6 mg, 0,093 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5,4 mg, 0,0047 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en argón. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) para proporcionar 3-[4-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 90 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 717,4 (M+H).

[0394] Etapa B: Preparación de 1-[2-[4-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución agitada de 3-[4-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,056 mmol) en DCM (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL). La solución se agitó a 18 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[4-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (24 mg, 92 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 617,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 6,77-6,96 (m, 3H), 6,17-6,29 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 5,55-5,64 (m, 1H), 4,87-4,92 (m, 2H), 4,59-4,70 (m, 4H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 3H), 3,23-3,30 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 2H).

Ejemplo sintético 25: Síntesis de 1-(2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 143**)



Compuesto 143

[0395] Etapa A: Preparación de 2-(4-(1-((benciloxi)carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato

de terc-butilo: A una solución de 2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,12 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo (110 mg, 0,139 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se agregaron $d(PPh_3)_4$ (14 mg, 0,012 mmol) y Na_2CO_3 (25 mg, 0,23 mmol). La solución se agitó a 90 °C durante 2 horas en N_2. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/PE: 1/3) para proporcionar 2-(4-(1-((benciloxi)carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 97 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 757,4 (M+H).

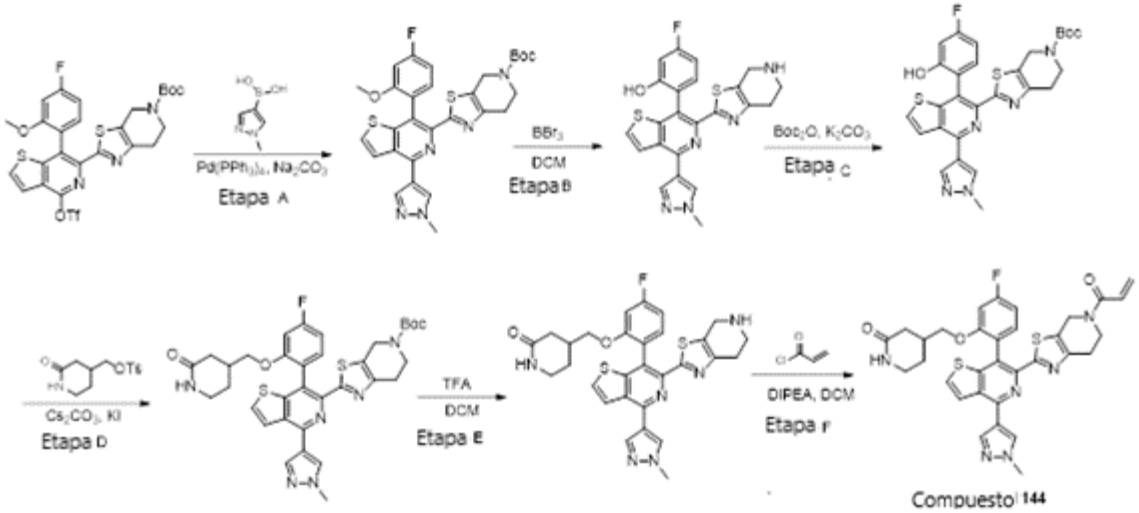
[0396] **Etapa B:** Preparación de 2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-(4-(1-((benciloxi)carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 0,070 mmol) en i-PrOH (5 mL) y acetona (1 mL) se agregó Pd/C (53 mg). La mezcla se agitó durante 48 h a 40 °C en atmósfera de H_2. La solución se filtró a través de Celite® y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante TLC preparativa EtOAc/éteer de petróleo 1:4) para proporcionar 2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (26 mg, 56 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 667,3 (M+H).

[0397] **Etapa C:** Preparación de 2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina: A una solución de 2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (26 mg, 0,039 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2,0 mL). La solución se agitó a ta durante 1 hora a 0 °C. La solución se concentró. El producto crudo se purificó mediante recristalización (éter metílico de terc-butilo) para proporcionar 2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (22 mg, 85 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 567,4 (M+H).

[0398] **Etapa D:** Preparación de 1-(2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de 2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (22 mg, 0,033 mmol) y DIEA (13 mg, 0,10 mmol) en DCM (1 mL) se agregó anhídrido de acrílico (4,4 mg, 0,35 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 0 °C en N_2. La solución se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ dos veces. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-(2-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (4,1 mg, 20 % de rendimiento) en forma de sál de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 621,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77-7,82

(m, 2H), 7,29 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,80-6,91 (m, 3H), 6,25 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,99-4,03 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,61-3,79 (m, 3H), 3,35-3,39 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 2H), 2,31-2,49 (m, 4H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H).

Ejemplo sintético 26: Síntesis de 4-[[5-fluoro-2-[4-(1-metilpirazol-4-il)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-7-il]fenoxi]metil]piperidin-2-ona (**Compuesto 144**)



[0399] Etapa A: Preparación de 2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (143 mg, 0,221 mmol), ácido (1-metilpirazol-4-il)borónico (56 mg, 0,44 mmol), tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (26 mg, 0,022 mmol) y carbonato de sodio (47 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,2 mL) se agitó a 90 °C en N_2 durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 78 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 578,2 (M+H).

[0400] Etapa B: Preparación de 5-fluoro-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-7-il)fenol: A una solución de 2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,16 mmol) en DCM seco (2 mL) se agregó tribromuro de boro (0,044 mL, 0,47 mmol) a -20 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a -20 °C. Se agregó MeOH por goteo para inactivar la reacción. Se agregó solución de $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 6-7. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 y concentró para proporcionar 5-fluoro-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-7-il)fenol (90 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 464,1 (M+H).

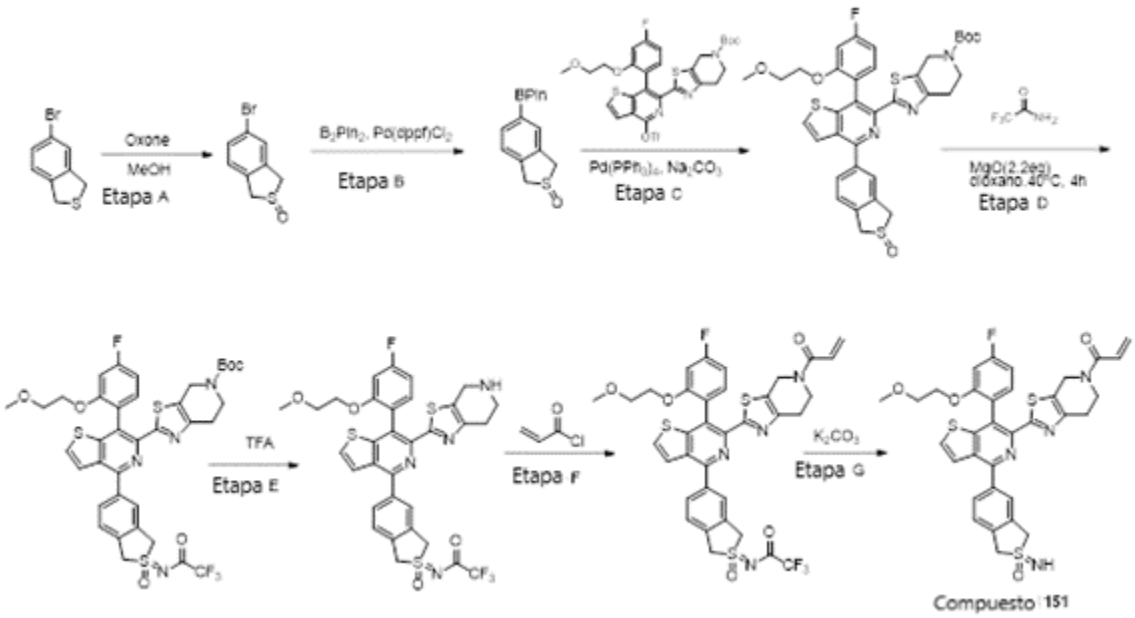
[0401] Etapa C: Preparación de 2-[7-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 5-

fluoro-2-[4-(1-metilpirazol-4-il)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-7-il]phenol (90 mg, 0,19 mmol) y carbonato de potasio (54 mg, 0,39 mmol) en THF (2 mL) se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (0,045 mL, 0,19 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua. Se agregó solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH a 5. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4, se concentró y purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=1:2) para proporcionar 2-[7-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (71 mg, 65 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 564,2 (M+H).

[0402] **Etapa D:** Preparación de 2-[7-[4-fluoro-2-[(2-oxo-4-piperidil)metoxi]fenil]-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 2-[7-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,14 mmol), (2-oxo-4-piperidil)metil 4-metilbencenosulfonato (80 mg, 0,28 mmol), carbonato de cesio (139 mg, 0,426 mmol) y KI (4,6 mg, 0,028 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice DCM:MeOH=20:1 a 10:1) para proporcionar 2-[7-[4-fluoro-2-[(2-oxo-4-piperidil)metoxi]fenil]-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 94 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 675,3 (M+H).

[0403] **Etapa E:** Preparación de 4-[[5-fluoro-2-[4-(1-metilpirazol-4-il)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-7-il]fenoxi]metil]piperidin-2-ona: A una solución de 4-[[5-fluoro-2-[4-(1-metilpirazol-4-il)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-7-il]fenoxi]metil]piperidin-2-ona (70 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (0,064 mL, 0,37 mmol) en DCM (3 mL) se agregó cloruro de acriloílo (0,011 mL, 0,13 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min. Se agregó solución de $NaHCO_3$ para inactivar la reacción. El producto se extrajo con DCM, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 4-[[5-fluoro-2-[4-(1-metilpirazol-4-il)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-7-il]fenoxi]metil]piperidin-2-ona (26 mg, 34 % de rendimiento) de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 629,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,89-7,03 (m, 3H), 6,25 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,79-3,93 (m, 4H), 2,99-3,01 (m, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 1,47-1,73 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 1H).

Ejemplo sintético 27: Síntesis de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-imino-2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-thiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 151**)



[0404] **Etapa A:** Preparación de 5-bromo-1,3-dihidro-2-benzotiofeno-2-óxido: A una solución de 5-bromo-1,3-dihidro-2-benzotiofeno (500 mg, 2,32 mmol) en MeOH (4 mL) se agregó Oxone (2,14 g, 3,49 mmol) en Ar. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo: 1/5) para proporcionar 5-bromo-1,3-dihidro-2-benzotiofeno-2-óxido (117 mg, 22 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 231,0 (M+H).

[0405] **Etapa B:** Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2-benzotiofeno 2-óxido: A una solución de 5-bromo-1,3-dihidro-2-benzotiofeno 2-óxido (96 mg, 0,42 mmol), bis(pinacolato)diboro (158 mg, 0,623 mmol), acetato de potasio (122 mg, 1,25 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno]dicloropaladio(II) (30 mg, 0,042 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 6 h en Ar. Se vertió la mezcla en agua. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 40/1) para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2-benzotiofeno 2-óxido (107 mg, 93 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 279,1 (M+H).

[0406] **Etapa C:** Preparación de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (62 mg, 0,090 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2-benzotiofeno-2-óxido (25 mg, 0,090 mmol) y carbonato de sodio (9,0 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (10 mg, 0,0090 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en Ar. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 20/1) para proporcionar 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiophen-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 72 % de

rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 692,2 (M+H).

[0407] Etapa D: Preparación de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroacetil)imino-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,058 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (14 mg, 0,13 mmol) y óxido de magnesio (10 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) se agregó acetato de rodio (1,6 mg, 0,0058 mmol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 3 h en Ar. Se vertió la mezcla en agua. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH: 20/1) para proporcionar 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroacetil)imino-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato (35 mg, 75 % de rendimiento).

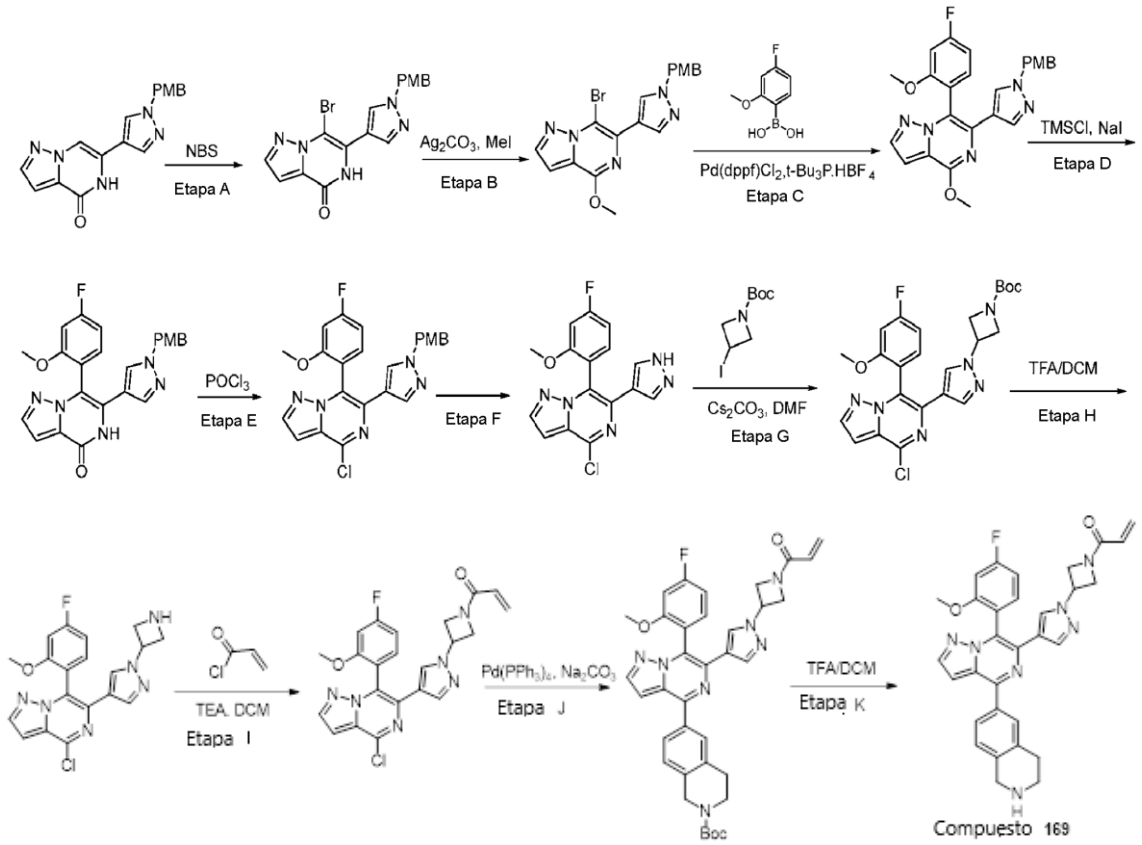
[0408] Etapa E: Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-[5-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiofen-2-ilideno]acetamida: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroacetil)imino-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,044 mmol) en DCM (3 mL) se agregó trifluoroacético (0,50 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con solución acuosa de $NaHCO_3$, se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a sequedad para proporcionar 2,2,2-trifluoro-N-[5-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiofen-2-ilidene]acetamida (30 mg, 98 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 703,1 (M+H).

[0409] Etapa F: Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-[5-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiofen-2-ilideno]acetamida: A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[5-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiofen-2-ilideno]acetamida (30 mg, 0,043 mmol) en DCM (3 mL) se agregó trietilamina (13 mg, 0,13 mmol) y cloruro de acriloílo (0,0038 mL, 0,047 mmol) at-60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en solución acuosa $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 20/1) para proporcionar 2,2,2-trifluoro-N-[5-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiofen-2-ilideno]acetamida (24 mg, 74 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 757,2 (M+H).

[0410] Etapa G: Preparación de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-imino-2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[5-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiofen-2-

ilidene]acetamida (12 mg, 0,016 mmol) en metanol (1 mL) se agregó carbonato de potasio (4,4 mg, 0,032 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-imino-2-oxo-1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (2,2 mg, 21 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 661,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02-8,09 (m, 2H), 7,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,24 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,00-4,06 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,65-2,72 (m, 2H).

Ejemplo sintético 28: de 1-[3-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 169**)



[0411] **Etapa A:** Preparación de 7-bromo-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona: A una suspensión de 6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (400 mg, 1,24 mmol) en DMF (10 mL) se agregó N-bromosuccinimida (200 mg, 1,12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó solución acuosa de $NaHSO_3$ (5 mL) para inactivar la reacción. La mezcla se diluyó con agua (15 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua y MTBE, y secó al vacío para proporcionar 7-bromo-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (248 mg, 50 % de rendimiento) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 400, 402 (M+H).

[0412] **Etapa B:** Preparación de 7-bromo-4-metoxi-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-

il]pirazolo[1,5-a]pirazina: A una suspensión de 7-bromo-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (248 mg, 0,62 mmol) en tolueno (5 mL) se agregó yoduro de metilo (0,057 mL, 0,91 mmol), seguido de carbonato de plata (174 mg, 0,630 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró y purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) para proporcionar 7-bromo-4-metoxi-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazina (100 mg, 39 % de rendimiento).

[0413] Etapa C: Preparación de 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de tri-terc-butilfosfonio tetrafluoroborato (14 mg, 0,049 mmol), carbonato de cesio (207 mg, 0,636 mmol) y ácido (4-fluoro-2-metoxi-fenil)borónico (71 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,4 mL) se agregaron 7-bromo-4-metoxi-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazina (100 mg, 0,241 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfano)ferrocenedicloro paladio(II) diclorometano (21 mg, 0,029 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en Ar. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) para proporcionar 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazina (82 mg, 74 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 460,2 (M+H).

[0414] Etapa D: Preparación de 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol: A una solución de 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metoxi-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazina (82 mg, 0,18 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se agregó yoduro de sodio (134 mg, 0,892 mmol) y trimetilclorosilana (0,11 mL, 0,89 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se inactivó con solución acuosa de Na_2SO_3. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad para proporcionar 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol en bruto (81 mg, 92 % de rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[0415] Etapa E: Preparación de 4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazina: Una suspensión de 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol (80 mg, 0,16 mmol) en oxicloruro de fósforo (1,00 mL, 10,7 mmol) se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se concentró y diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y solución de salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/3) para proporcionar 4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazina (62 mg, 83 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 464,1 (M+H).

[0416] Etapa F: Preparación de 4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina: Una solución de 4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazina (57 mg, 0,12 mmol) en ácido trifluoroacético (5 mL) se agitó a 85 °C en un tubo sellado durante 4 h. La mezcla se concentró a sequedad. Se agregó oxicloruro de fósforo (4,0 mL) al residuo, y la mezcla resultante se agitó durante otras 2 h a 90 °C. La mezcla se concentró a

sequedad y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso y solución de salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) para proporcionar 4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (36 mg, 85 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 344,1 (M+H).

[0417] **Etapa G:** Preparación de 3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (19 mg, 0,055 mmol) y 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0,23 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó carbonato de cesio (92 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa de salmuera y el producto se extrajo con EtOAc/éter de petróleo (1/1) dos veces. Las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) para proporcionar 3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 51 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 499,2 (M+H).

[0418] **Etapa H:** Preparación de ácido 6-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)pirazolo[1,5-a]pirazina;2,2,2-trifluoroacético: A una solución de 3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 0,028 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,50 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar 6-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)pirazolo[1,5-a]pirazina en forma de sal de ácido trifluoroacético (18 mg, 100 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 399,1 (M+H).

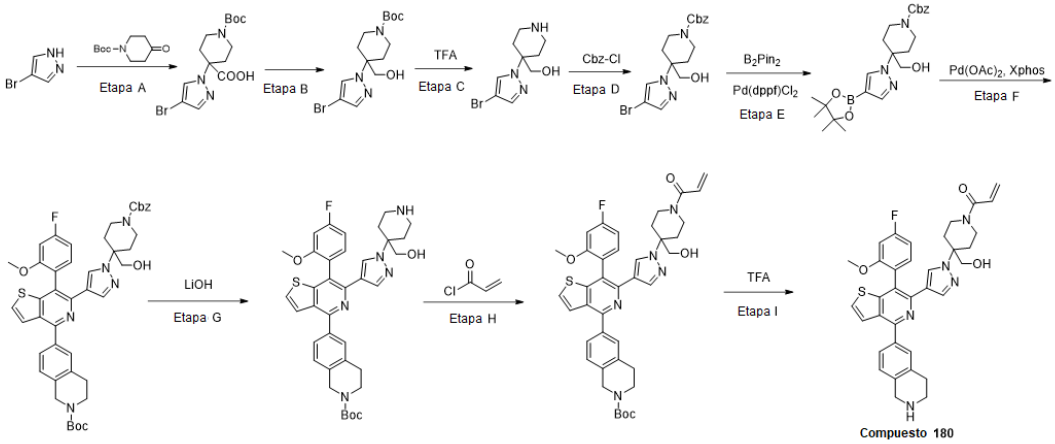
[0419] **Etapa I:** Preparación de 1-[3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de sal de ácido 6-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)pirazolo[1,5-a]pirazina trifluoroacético (18 mg, 0,028 mmol) y trietilamina (0,029 mL, 0,21 mmol) en DCM (3 mL) se agregó cloruro de acriloílo (0,0045 mL, 0,055 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-[3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (12 mg, 94 % de rendimiento) que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 453,1 (M+H).

[0420] **Etapa J:** Preparación de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 1-[3-[4-[4-cloro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (12 mg, 0,027 mmol), carbonato de sodio (8,0 mg, 0,076 mmol), y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 0,045 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfine)paladio(0) (3,1 mg, 0,0027 mmol). Se agitó la mezcla a 85 °C durante 1 h en Ar. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 2/1) para proporcionar 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-

fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (9,6 mg, 56 % de rendimiento).

[0421] Etapa K: Preparación de 1-[3-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-(1-prop-2-enoílazetidin-3-il)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (9,6 mg, 0,015 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,50 mL, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[3-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (6,0 mg, 74 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 550,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06-8,10 (m, 2H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10(dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,24-6,40 (m, 2H), 5,77(dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 5,20-5,28 (m, 1H), 4,73 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,45-4,60 (m, 4H), 4,29-4,35 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Ejemplo sintético 29: Síntesis de 1-[4-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]-4-(hidroximetil)-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 180**)



[0422] Etapa A: Preparación de ácido 4-(4-bromopirazol-1-il)-1-terc-butoxicarbonil-piperidina-4-carboxílico: A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (5,00 g, 34,0 mmol), 1-Boc-4-piperidona (20,3 g, 102 mmol) y cloroformo (20,3 g, 170 mmol) en THF (200 mL) se agregó NaOH (6,80 g, 170 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. A la mezcla se le agregó agua. Se agregó HCl 1 N para ajustar el pH a 4. La mezcla se filtró, y la torta de filtrado se secó para proporcionar ácido 4-(4-bromopirazol-1-il)-1-terc-butoxicarbonil-piperidina-4-carboxílico (8,30 g, 65 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 374,0 (M+H).

[0423] Etapa B: Preparación de 4-(4-bromopirazol-1-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de ácido 4-(4-bromopirazol-1-il)-1-terc-butoxicarbonil-piperidina-4-carboxílico (2,00 g, 5,34 mmol) en THF (20 mL) se agregó BH_3-THF (solución 1M, 16 mL, 16,0 mmol)

a 0 °C en atmósfera de Ar. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 3 horas. Se sumergió metanol en la solución lentamente hasta que las burbujas dejaron de producirse. La solución se lavó con 100 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(4-bromopirazol-1-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 93 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 360,1 (M+H).

[0424] **Etapa C:** Preparación de [4-(4-bromopirazol-1-il)-4-piperidil]metanol: A una solución de 4-(4-bromopirazol-1-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 5,00 mmol) en DCM (18 mL) se agregó ácido trifluoroacético (6,00 mL, 77,9 mmol). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró a sequedad para proporcionar [4-(4-bromopirazol-1-il)-4-piperidil]metanol (2,10 g, crudo) en forma de aceite amarillo que se usó directamente en sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 260 (M+H).

[0425] **Etapa D:** Preparación de 4-(4-bromopirazol-1-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo: A una solución de [4-(4-bromopirazol-1-il)-4-piperidil]metanol (1,60 g, 6,15 mmol) y cloroformiato de bencilo (1,10 mL, 7,38 mmol) en agua (20 mL) se agregó Na_2CO_3 (2,61 g, 24,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/2 a 1/1) para proporcionar 4-(4-bromopirazol-1-yl)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,22 g, 50 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 394,1 (M+H).

[0426] **Etapa E:** Preparación de 4-(hidroximetil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 4-(4-bromopirazol-1-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (180 mg, 0,457 mmol), bis(pinacolato)diboro (174 mg, 0,685 mmol) y KOAc (89 mg, 0,91 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg, 0,046 mmol) en atmósfera de Ar. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 10 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar 4-(hidroximetil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (60 mg, 12 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 442,3 (M+H).

[0427] **Etapa F:** Preparación de 6-[6-[1-[1-benciloxicarbonil-4-(hidroximetil)-4-piperidil]pirazol-4-il]-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(trifluorometil-sulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,052 mmol), 4-(hidroximetil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (46 mg, 0,10 mmol) y K_2CO_3 (14 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y agua (0,1 mL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (1,2 mg, 0,0052 mmol) y XPhos (4,9 mg, 0,010 mmol) en atmósfera de Ar. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 2/1) para proporcionar 6-[6-[1-[1-benciloxicarbonil-4-

(hidroximetil)-4-piperidil]pirazol-4-il]-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 48 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 804,4 (M+H).

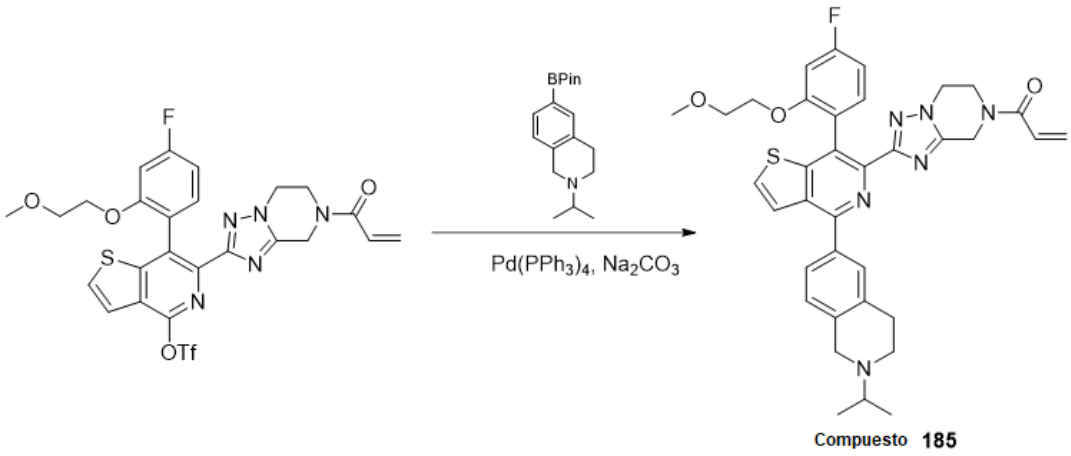
[0428] Etapa G: Preparació de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[4-(hidroximetil)-4-piperidil]pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solució de 6-[6-[1-[1-benciloxicarbonil-4-(hidroximetil)-4-piperidil]pirazol-4-il]-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,025 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (50 mg, 1,3 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y se lavó con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y evaporó para proporcionar 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[4-(hidroximetil)-4-piperidil]pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (25 mg, crudo) en forma de sólido amarillo que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 670,4 (M+H).

[0429] Etapa H: Preparación de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[4-(hidroximetil)-1-prop-2-enoíl-4-piperidil]pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[4-(hidroximetil)-4-piperidil]pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,024 mmol) y DIEA (0,0086 mL, 0,049 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de acriloílo (0,0030 mL, 0,036 mmol) a -60 °C en Ar. La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de $NaHCO_3$ (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[4-(hidroximetil)-1-prop-2-enoíl-4-piperidil]pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 57 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 724,4 (M+H).

[0430] Etapa I: Preparación de 1-[4-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]-4-(hidroximetil)-1-piperidil]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-[1-[4-(hidroximetil)-1-prop-2-enoíl-4-piperidil]pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0,014 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,70 mL). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[4-[4-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]-4-(hidroximetil)-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (7,6 mg, 88 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 624,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,89 (m, 2H), 7,75-7,81 (m, 1H), 7,63 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 16,8, 10,7 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,27 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,97-3,10 (m, 1H), 2,68-2,80 (m, 1H), 2,31-2,48

(m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H).

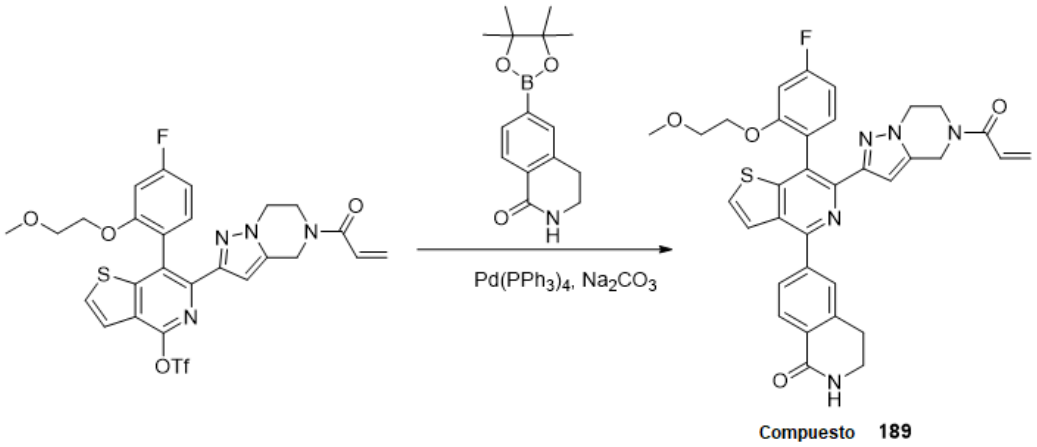
Ejemplo sintético 30: Síntesis de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2- isopropil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 185**)



Compuesto **185**

[0431] A una solución de 6-(7-acriloíl-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il trifluorometanosulfonato (50 mg, 0,080 mmol), carbonato de sodio (17mg, 0,16 mmol) y 2-isopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina (36 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (9,2 mg, 0,0080 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en Ar. Se vertió la mezcla en agua. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-isopropil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-il]prop-2-en-1-ona (24 mg, 45 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 653,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79-6,92 (m, 3H), 6,30(dd, J = 16,8, 1,4 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,91-5,00 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,11-4,17 (m, 4H), 3,98-4,04 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 3H), 3,32-3,55 (m, 5H), 3,06 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

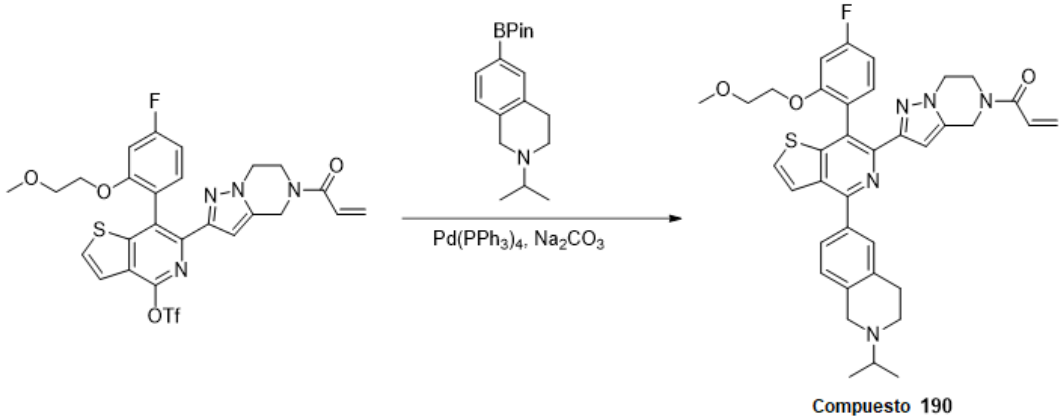
Ejemplo sintético 31: Síntesis de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (**Compuesto 189**)



Compuesto 189

[0432] A una solución agitada de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (68 mg, 0,25 mmol) y [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanesulfonato (50 mg, 0,080 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,2 mL) se agregaron Na_2CO_3 (6,6 mg, 0,062 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3,6 mg, 0,0031 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en Ar. Se vertió la mezcla en agua. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (29 mg, 51 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroácetico. LCMS ESI (+) m/z 624,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 6,70-6,98 (m, 2H), 6,28 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,70- 4,86 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,06-4,16 (m, 3H), 3,95-4,04 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H).

Ejemplo sintético 32: Síntesis de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-isopropil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 190**)

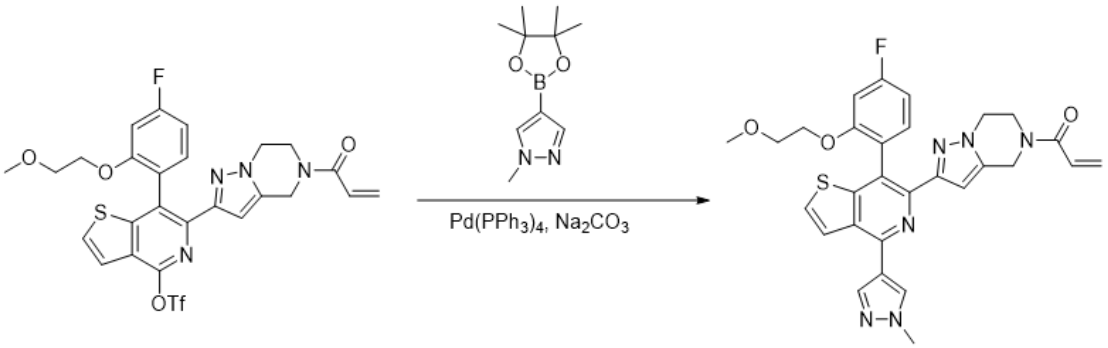


Compuesto 190

[0433] A una solución de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-

pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanesulfonato (40 mg, 0,064 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,2 mL) se agregaron 2-isopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina (25 mg, 0,083 mmol), carbonato de sodio (14 mg, 0,13 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (7,4 mg, 0,0064 mmol) en Ar. Se agitó la mezcla a 95 °C durante 3 horas. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se absorbió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El crudo se purificó a continuación mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-isopropil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (19 mg, 45 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 652,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,98 (m, 3H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 6,99-7,07 (m, 1H), 6,75-6,92 (m, 2H), 6,28 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,79-5,92 (m, 2H), 4,73-4,80 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,21-4,30 (m, 2H), 4,03-4,16 (m, 3H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,34-3,55 (m, 5H), 3,07 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo sintético 33: Síntesis de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 194**)

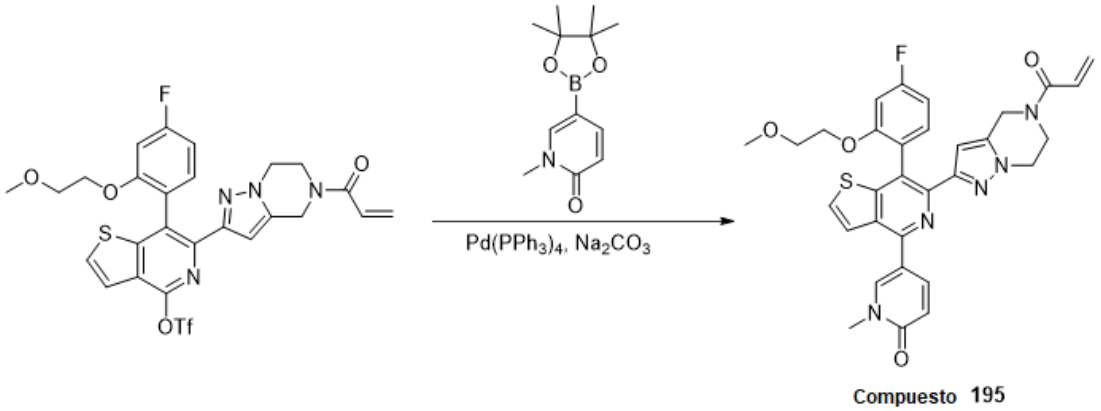


Compuesto 194

[0434] A una solución de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (40 mg, 0,064 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (20 mg, 0,096 mmol) y carbonato de sodio (14 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 mL)/agua (0,1 mL) se agregó tetrakis(triphenylphosphine)paladio (7,4 mg, 0,0064 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C en argón durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en ACN (1 mL). El crudo se filtró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (30 mg, 85 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 559,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,85-6,97 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,81-5,85 (m, 2H), 4,7-4,86 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,14-4,17 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H).

Ejemplo sintético 34: Síntesis de 5-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2- enoíl-6,7-dihidro-

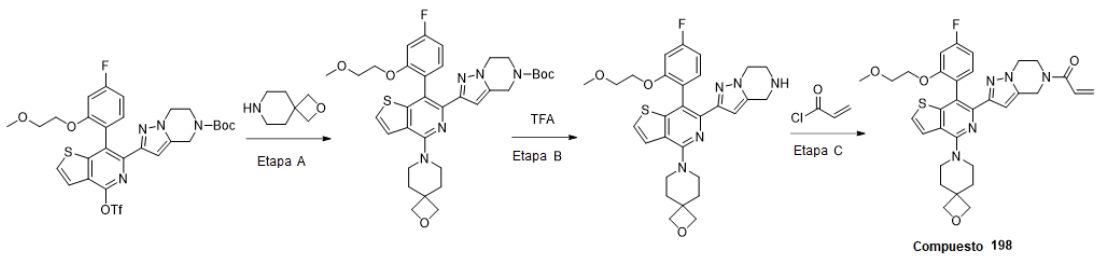
4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-1-metil-piridin-2-ona (**Compuesto 195**)



Compuesto 195

[0435] A una solución de [7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (40 mg, 0,064 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (23 mg, 0,096 mmol) y carbonato de sodio (14 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 mL)/agua (0,1 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfano)paladio (7,4 mg, 0,0064 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C en argón durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en ACN (1 mL). El crudo se filtró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 5-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-1-metil-piridin-2-ona (21 mg, 56 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 586,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,77 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,81-5,85 (m, 2H), 4,75-4,87 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H).

Ejemplo sintético 35: Síntesis de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5- il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 198**)



Compuesto 198

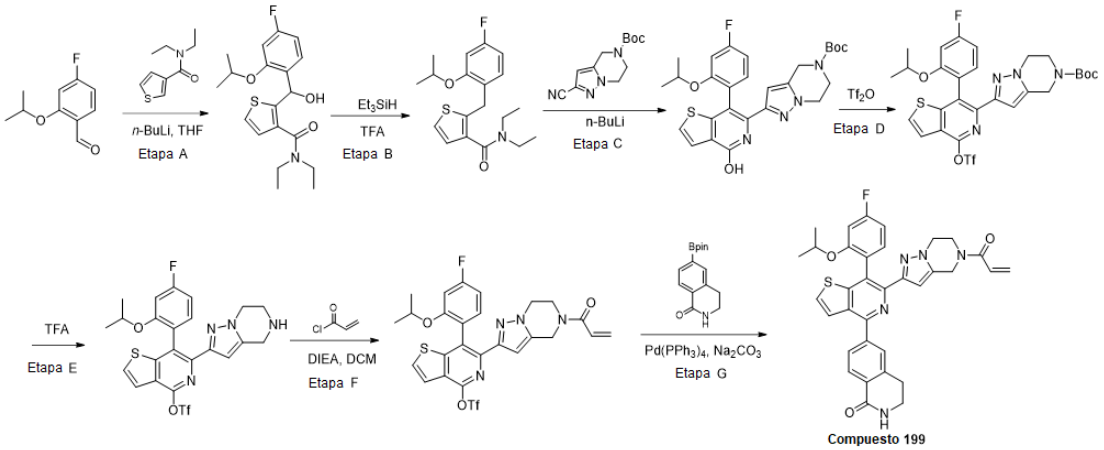
[0436] **Etapa A:** Preparación de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometil-sulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,089 mmol) y

N,N-diisopropiletilamina (0,061 mL, 0,35 mmol) en DMF (2 mL) se agregó 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano (105 mg, 0,826 mmol). La solución se agitó a 100 °C durante 16 h en ar. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 94 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 650,3 (M+H).

[0437] Etapa B: Preparación de 7-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano: A una solución agitada de 2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,077 mmol) en DCM (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL). La solución se agitó a 10 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar 7-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano en bruto (62 mg) que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 550,3 (M+H).

[0438] Etapa C: Preparación de 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 7-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano (41 mg, 0,074 mmol) y trietilamina (0,031 mL, 0,22 mmol) en DCM (1,5 mL) a -60 °C se agregó cloruro de acriloílo (0,0091 mL, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a -60 °C durante 10 min. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (29 mg, 59 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 604,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,70-6,95 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,75-5,88 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,66-4,85 (m, 2H), 4,60 (s, 4H), 4,31 (s, 2H), 4,11-4,18 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 3,80-3,96 (m, 4H), 3,40 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,21-2,30 (m, 4H).

Ejemplo sintético 36: Síntesis de 6-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (**Compuesto 199**)



[0439] **Etapa A:** Preparación de N,N-dietil-2-[(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-hidroxi-metil]tiofeno-3-carboxamida: A una solución de N,N-dietiltiofeno-3-carboxamida (8,00 g, 43,7 mmol) en THF (10 mL) se agregó n-butillitio (21,0 mL, solución 2,5 M en THF, 52,4 mmol) por goteo a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se agregó 4-fluoro-2-isopropoxi-benzaldehído (7,16 g, 39,3 mmol) en THF, y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a sequedad para proporcionar N,N-dietil-2-[(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-hidroxi-metil]tiofeno-3-carboxamida en bruto (15,5 g, 97 % de rendimiento) en forma de aceite. LCMS ESI (+) m/z 348,2 (M+H).

[0440] **Etapa B:** Preparación de N,N-dietil-2-[(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)metil]tiofeno-3-carboxamida: Una mezcla de N,N-dietil-2-[(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-hidroxi-metil]tiofeno-3-carboxamida (15,4 g, 42,1 mmol) y trietilsilano (34,0 mL, 211 mmol) en ácido trifluoroacético (80 mL, 1038 mmol) se agitó a 20 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró. El residuo se absorbió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4, y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=10:1 a 4:1) para proporcionar N,N-dietil-2-[(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)metl]tiofeno-3-carboxamida (12,9 g, 88 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 350,2 (M+H).

[0441] **Etapa C:** Preparación de 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de N,N-dietil-2-[(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)metil]tiofeno-3-carboxamida (743 mg, 2,13 mmol) en THF (4 mL) se agregó n-butillitio (0,92 mL, 2,5 M en THF, 2,30 mmol) por goteo a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se agregó 2-ciano-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (440 mg, 1,77 mmol) en THF, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua. Se agregó HCl 1 N para ajustar el pH a 5-6. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=4:1 a 100 % EtOAc) para proporcionar 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (637 mg, 69 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 525,2 (M+H).

[0442] **Etapa D:** Preparación de 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (637 mg, 1,21 mmol) y piridina (0,49 mL, 6,1 mmol) en DCM (12 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,31 mL, 1,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. Se agregó solución de $NaHCO_3$ para inactivar la reacción. El producto se extrajo con DCM, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróelo:EtOAc=5:1) para proporcionar 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (535 mg, 67 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 657,1 (M+H).

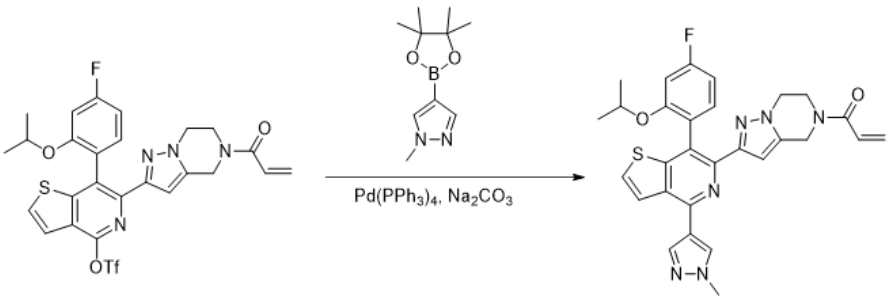
[0443] **Etapa E:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,228 mmol) en DCM (6 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,5 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar [7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato en bruto (150 mg) que se usó directamente en el siguiente paso.

[0444] **Etapa F:** Preparación de trifluorometanosulfonato de 7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de [7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanesulfonate (127 mg, 0,228 mmol) y DIPEA (0,160 mL, 0,914 mmol) en DCM (6 mL) se agregó cloruro de acriloílo (0,020 mL, 0,25 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó solución acuosa de $NaHCO_3$ para inactivar la reacción, y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a sequedad para proporcionar el producto crudo [7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (150 mg) que se usó directamente en el siguiente paso.

[0445] **Etapa G:** Preparación de 6-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona: Una mezcla de [7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (50 mg, 0,082 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (45 mg, 0,16 mmol), tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (10 mg, 0,0087 mmol) y carbonato de sodio (17 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,2 mL) se agitó a 95 °C durante 2 hora en N_2. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 6-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (33 mg, 65 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 608,3 (M+H). ^{1}H NMR

(400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 6,73-6,92 (m, 2H), 6,27 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,81 (m, 2H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,13 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

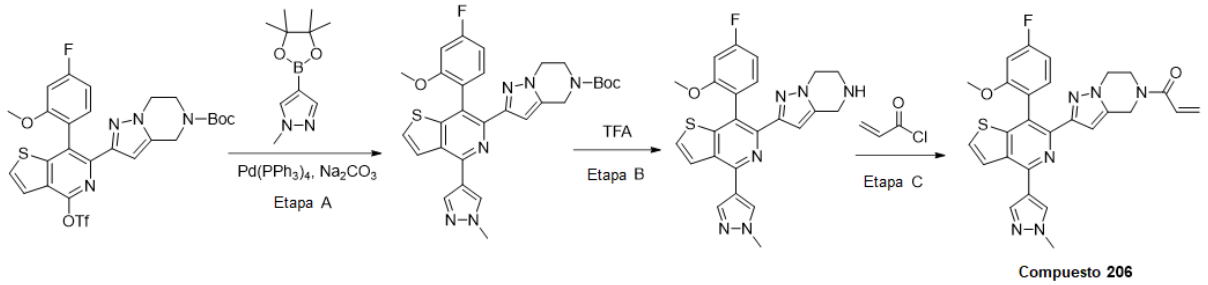
Ejemplo sintético 37: Síntesis de 1-[2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 200**)



Compuesto 200

[0446] Una mezcla de [7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato (50 mg, 0,082 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (34 mg, 0,16 mmol), tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (9,5 mg, 0,0082 mmol) y carbonato de sodio (17 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,2 mL) se agitó a 95 °C en N_2 durante 2 horas. La mezcla se filtró y concentró. El residuo de purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (38 mg, 85 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 543,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 6,73-6,93 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,77-5,84 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,15 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo sintético 38: Síntesis de 1-[2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 206**)



Compuesto 206

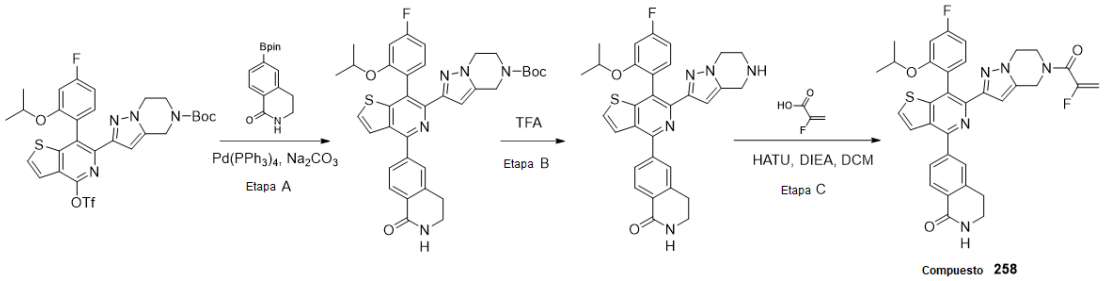
[0447] **Etapa A:** Preparación de 2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[7-

(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,255 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (79 mg, 0,38 mmol) y carbonato de sodio (54 mg, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (29 mg, 0,026 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en Ar. Se vertió la mezcla en agua. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na2SO4 anhidro, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH: 20/1) para proporcionar 2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (138 mg, 97 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 561,2 (M+H).

[0448] **Etapa B:** Preparación de 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de 2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (38 mg, 0,068 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,60 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró para proporcionar 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina en bruto (48 mg) que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 461,2 (M+H).

[0449] **Etapa C:** Preparación de 1-[2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina (30 mg, 0,022 mmol) en DCM (1vmL) se agregó trietilamina (0,0089 mL, 0,065 mmol) y cloruro de acriloílo (0,0018 mL, 0,022 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 1,5 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (16 mg, 49 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 515,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H),7,07 (dd, J = 10,9, 2,2 Hz, 1H), 6,72-6,96 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,77-5,83 (m, 2H), 4,86-4,89 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

Ejemplo sintético 39: Síntesis de 6-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-[5-(2-fluoroprop-2-enoíl)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (**Compuesto 258**)



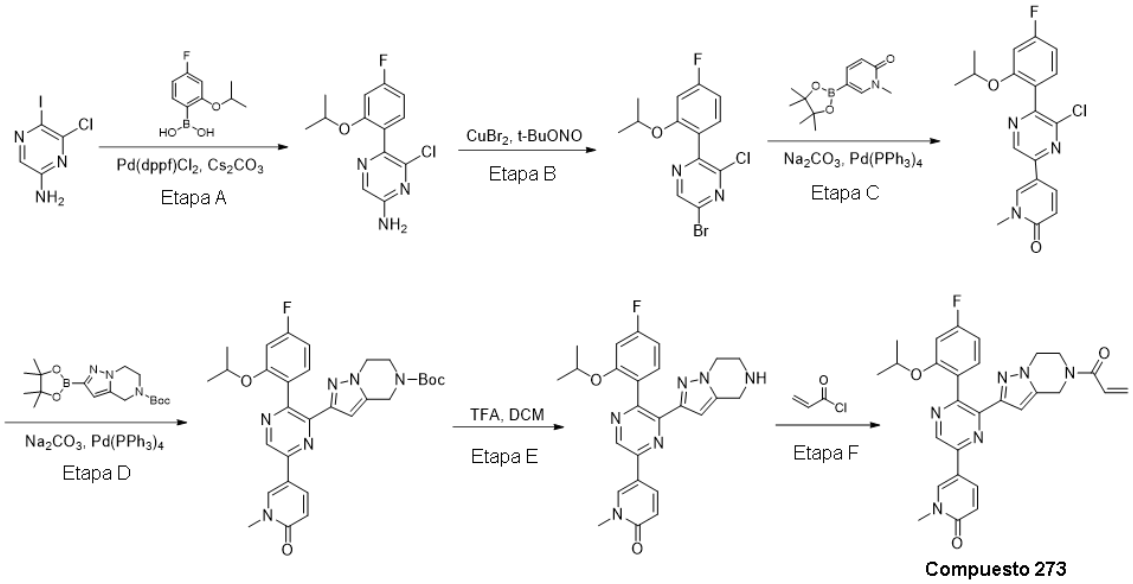
[0450] **Etapa A:** Preparación 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(1-oxo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,183 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,365 mmol), tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (21 mg, 0,018 mmol) y carbonato de sodio (39 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL)/agua (1 mL) se agitó a 85 °C en N_2 durante 2 horas. Se vertió la mezcla en agua. La reacción se extrajo con DCM, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1) para proporcionar 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(1-oxo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 99% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 654,4 (M+H).

[0451] **Etapa B:** Preparación de 6-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona: A una solución de 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(1-oxo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,181 mmol) en DCM (4 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,5 mL). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar 6-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (150 mg, crudo), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 554,3 (M+H).

[0452] **Etapa C:** Preparación de 6-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-[5-(2-fluoroprop-2-enoíl)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona: A una solución de ácido 2-fluoroprop-2-enoico (6,1 mg, 0,068 mmol) y HATU (26 mg, 0,068 mmol) en DCM (3 mL) se agregó DIEA (0,040 mL, 0,23 mmol) seguido de 6-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (25 mg, 0,045 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 40 minutos. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 6-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-[5-(2-fluoroprop-2-enoíl)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (13 mg, 46 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 626,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97-8,01 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00

(d = 10,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,28-5,41 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,33 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo sintético 40: Síntesis de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (**Compuesto 273**)



Compuesto 273

[0453] **Etapa A:** Preparación de 6-cloro-5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirazin-2-amina: A una solución de 6-cloro-5-iodo-pirazin-2-amina (900 mg, 3,52 mmol) y ácido (4-fluoro-2-isopropoxi-fenil) borónico (838 mg, 4,20 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 mL) y solución acuosa de Cs_2CO_3 2 M (1 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (128 mg, 0,176 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 4 h en Ar. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extracto con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:éter de petróleo = 1:3) para proporcionar 6-cloro-5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirazin-2-amina (900 mg, 91 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 282,2 (M+H).

[0454] **Etapa B:** Preparación de 5-bromo-3-cloro-2-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirazina: A una solución de 6-cloro-5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirazin-2-amina (300 mg, 1,06 mmol) y bromuro cúprico (356 mg, 1,60 mmol) en MeCN (10 ml) se agregó nitruro de terc-butilo (165 mg, 1,60 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:éter de petróleo = 1:5) para proporcionar 5-bromo-3-cloro-2-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirazina (100 mg, 27 % de rendimiento) en forma de sólido marrón. LCMS ESI (+) m/z 345,1 (M+H).

[0455] **Etapa C:** Preparación de 5-[6-cloro-5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona: A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirazina (100 mg, 0,289 mmol) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (82 mg, 0,35 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (0,4 ml) es agregaron Na_2CO_3 (61 mg, 0,58 mmol) y

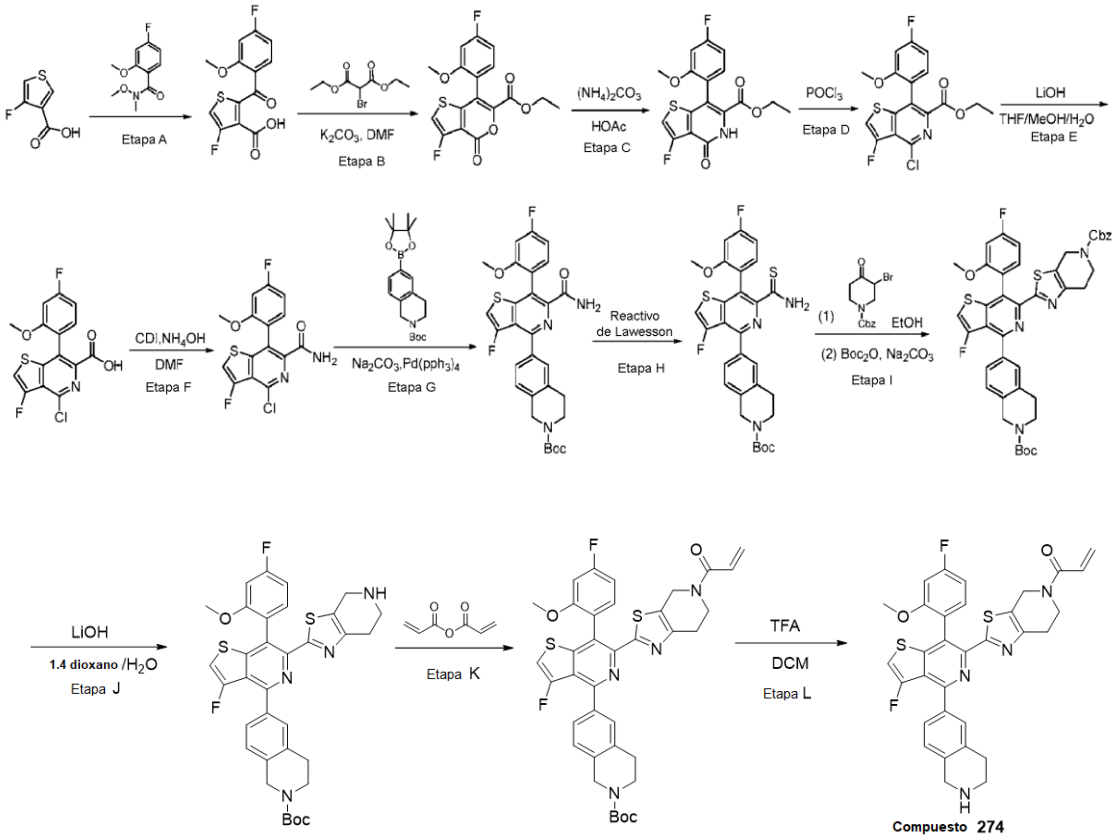
tetrakis(trifenilfosfano)paladio (33 mg, 0,029 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 h en Ar. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extracto con EtOAc. La capa orgánica se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo = 1:1) para proporcionar 5-[6-cloro-5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (30 mg, 35 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 374,1 (M+H).

[0456] **Etapa D:** Preparación de 2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirazin-2-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 5-[6-cloro-5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (30 mg, 0,080 mmol) y 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (34 mg, 0,096 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,6 ml) se agregaron Na_2CO_3 (17 mg, 0,16 mmol) y tetrakis(trifenilfosfano)paladio (9,3 mg, 0,0080 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 1 h en Ar. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extracto con EtOAc. La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar 2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirazin-2-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 67 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 561,3 (M+H).

[0457] **Etapa E:** Preparación de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona: A una solución de 2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirazin-2-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,036 mmol) en DCM (1 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (30 mg) que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 461,2 (M+H).

[0458] **Etapa F:** Preparación de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona: A una solución de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (30 mg) en DCM (2 mL) se le agregaron trietilamina (0,060 mL, 0,43 mmol) y cloruro de acriloílo (0,010 mL, 0,13 mmol) a -60 ℃. La mezcla se agitó a -60 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (10 mg, 43 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 515,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,78-8,81 (m, 1H), 8,40-8,45 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 6,66-6,90 (m, 4H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 2H), 4,08-4,16 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 0,73-1,14 (m, 6H).

Ejemplo sintético 41: Síntesis de 1-[2-[3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 274**)



[0459] **Etapa A:** Preparación de ácido 4-fluoro-2-(4-fluoro-2-metoxi-benzoíl)tiofeno-3-carboxílico: A una solución de ácido 4-fluorotiofeno-3-carboxílico (200 mg, 1,37 mmol) en THF (5 mL) se le agregó LiHMDS (2,9 mL, 2,9 mmol) a -45 ℃. La mezcla se agitó a -45 °C durante 0,5 hora. Se agregó 4-fluoro-N,2-dimetoxi-N-metil-benzamida (379 mg, 1,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó Hcl 1N (10 mL) para inactivar la reacción. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido 4- fluoro-2-(4-bromo-2-metoxi-benzoíl)tiofeno-3-carboxílico (300 mg, 74 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 299 (M+H).

[0460] **Etapa B:** Preparación de 3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[3,2-c]piran-6-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-fluoro-2-(4-fluoro-2-metoxi-benzoíl)tiofeno-3-carboxílico (100 mg, 0,335 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron carbonato de potasio (51 mg, 0,37 mmol) y 2-bromopropanodioato de dietilo (64 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=5:1) para proporcionar 3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[3,2-c]piran-6-carboxilato de etilo (70 mg, 57 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 367,1 (M+H).

[0461] **Etapa C:** Preparación de 3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[3,2-

c]piran-6-carboxilato de etilo (300 mg, 0,819 mmol) en ácido acético (5 mL) se agregaron carbonato de amonio (786 mg, 8,19 mmol). La mezcla se agitó a 90 ˚C durante 48 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=2:1) para proporcionar 3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato (110 mg, 37 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 366,1 (M+H).

[0462] Etapa D: Preparación de 4-cloro-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo: Una solución de 3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (50 mg, 0,14 mmol) en oxicloruro de fósforo (3,00 mL, 32,2 mmol) se agitó a 90 ˚C durante 2 h. La mezcla se vertión en solución acuossa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=4:1) para proporcionar 4-cloro-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (35 mg, 67 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 384 (M+H).

[0463] Etapa E: Preparación de ácido 4-cloro-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico: A una solución de 4-cloro-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (50 mg, 0,13 mmol) en THF (3 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (27 mg, 0,65 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua. Se agregó HCl 1 N para ajustar el pH a 3. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, y se concentraron para proporcionar ácido 4-cloro-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico en bruto (47 mg, 100 % de rendimiento), que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 356 (M+H).

[0464] Etapa F: Preparación de 4-cloro-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxamida: A una solución de ácido 4-cloro-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico (120 mg, 0,337 mmol) en DMF (4 mL) se agregó CDI (82 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en NH_4OH (5,0 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 ˚C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=3:1) para proporcionar 4-cloro-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida (100 mg, 84 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 355 (M+H).

[0465] Etapa G: Preparación de 6-[6-carbamoíl-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 4-cloro-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxamida (135 mg, 0,381 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se agregaron 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (178 mg, 0,496 mmol), carbonato de sodio (101 mg, 0,953 mmol) y tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (66 mg, 0,057 mmol). La mezcla se agitó a 90 ˚C durante 4

h. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc 2:1) para proporcionar 6-[6-carbamoíl-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (107 mg, 51 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 552,2 (M+H).

[0466] **Etapa H:** Preparación de 6-[6-carbamotioíl-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[6-carbamoíl-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c] piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (107 mg, 0,194 mmol) en THF (5 mL) se agregó reactivo de Lawesson (118 mg, 0,291 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc 2:1) para proporcionar 6-[6-carbamotioíl-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 50 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 568,2 (M+H).

[0467] **Etapa I:** Preparación de 2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo: A una solución de 6-[6-carbamotioíl-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,097 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó 3-bromo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (67 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua y THF. Se agregaron Na_2CO_3 (21 mg, 0,20 mmol) y Boc_2O (22 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc 1:1) para proporcionar 2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (39 mg, 52 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 781 (M+H).

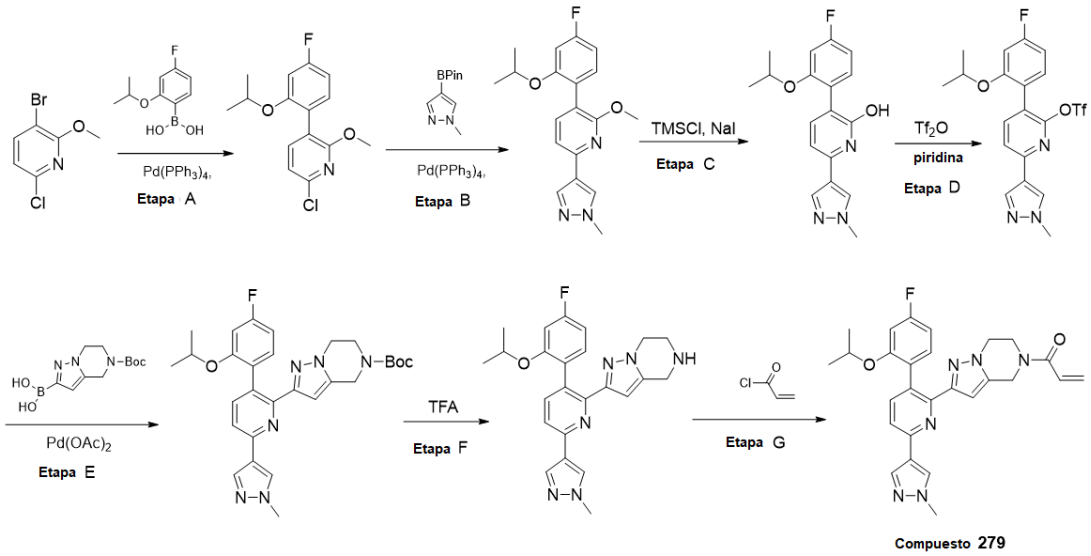
[0468] **Etapa J:** Preparación de 6-[3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (25 mg, 0,032 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (1 mL) se agregó hidróxido de litio (100 mg, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 6-[3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 88 % de rendimiento), que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 647,2 (M+H).

[0469] **Etapa K:** Preparación de 6-[3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-

c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 0,028 mmol) en DCM (5 mL) se le agregaron trietilamina (0,012 mL, 0,084 mmol) y prop-2-enoato de prop-2-enoílo (3,5 mg, 0,028 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se agregó solución acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=1:1) para proporcionar 6-[3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (22 mg, 90 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 701 (M+H).

[0470] Etapa L: Preparación de 1-[2-[3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (22 mg, 0,031 mmol) en DCM (4 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (16 mg, 83 % de rendimiento) en forma de sal de ácido bis trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 601,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,71 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,74-6,88 (m, 2H), 6,22-6,26 (m, 1H), 5,76-5,80 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,90-3,91 (m, 2H), 3,58-3,60 (m, 5H), 3,25-3,26 (m, 2H), 2,70 -2,71 (m, 2H).

Ejemplo sintético 42: Síntesis de 1-[2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 279**)



[0471] Etapa A: Preparación de 6-cloro-3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirazin-2-metoxi-piridina: A una solución de 3-bromo-6-cloro-2-metoxi-piridina (400 mg, 1,80 mmol), ácido (4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)borónico (712 mg, 3,60 mmol) y carbonato de sodio (381 mg, 3,60 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL)

y agua (0,1 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (208 mg, 0,180 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 5 h en Ar. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y purificaron mediante TLC preparativa (EtOAc al 3 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-piridina (106 mg, 20 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 296,2 (M+H).

[0472] **Etapa B:** Preparación de 3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-6-(1-metilpirazol-4-il)piridina: A una solución de 6-cloro-3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-piridina (99 mg, 0,34 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (70 mg, 0,34 mmol) y carbonato de sodio (71 mg, 0,67 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfano)paladio (39 mg, 0,034 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 8 h en Ar. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo 1/3) para proporcionar 3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-6-(1-metilpirazol-4-il)piridina (112 mg, 98 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 342,2 (M+H).

[0473] **Etapa C:** Preparación de 3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)piridin-2-ol: A una solución de 3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-6-(1-metilpirazol-4-il)piridina (140 mg, 0,410 mmol) en MeCN (3 mL) se agregaron yoduro de sodio (184 mg, 1,23 mmol) y clorotrimetil silano (134 mg, 1,23 mmol). La mezcla se agitó a 25 ˚C durante 8 h. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 20/1) para proporcionar 3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)piridin-2-ol (95 mg, 71 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 328,1 (M+H).

[0474] **Etapa D:** Preparación de trifluorometanosulfonato de 3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridilo]: A una solución de 3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)piridin-2-ol (70 mg, 0,21 mmol) y piridina (169 mg, 2,14 mmol) en DCM (3 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,072 mL, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/3) para proporcionar [3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]trifluorometanosulfonato (52 mg, 53 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 460,2 (M+H).

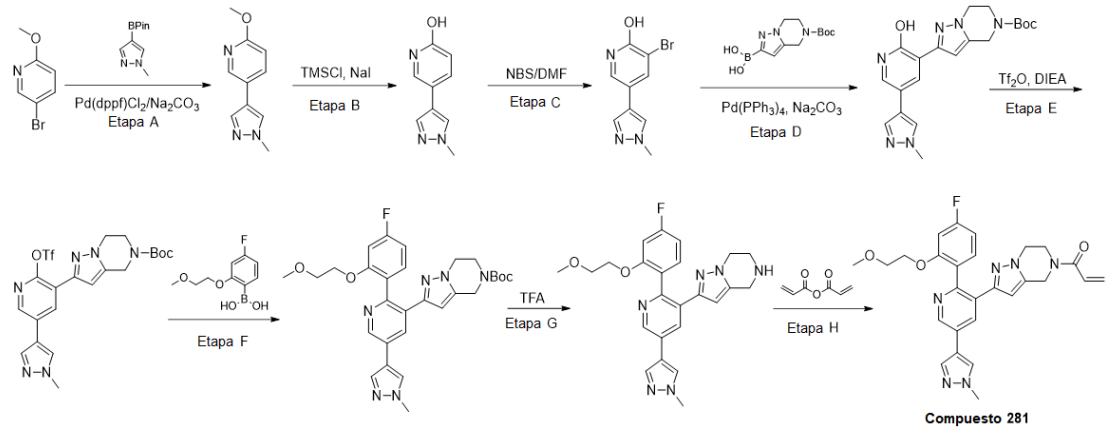
[0475] **Etapa E:** Preparación de ácido 4-cloro-3-fluoro-7-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico: A una solución de ácido [3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]trifluorometanosulfonato (31 mg, 0,068 mmol), (5-terc-butoxicarbonil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-2-il)borónico (36 mg, 0,14 mmol) y carbonato de sodio (14 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,1 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) (7,8 mg, 0,0068 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 h en Ar. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 20/1) para proporcionar 2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (11 mg, 31% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 533,2 (M+H).

[0476] **Etapa F:** Preparación de 2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de 2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (111 mg,

0,021 mmol) en DCM (1 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,33 mL). La mezcla se agitó a 25 ˚C durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar 2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (21 mg) que se usó directamente en el siguiente paso.

[0477] **Etapa G:** Preparación de 1-[2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (21 mg, 0,049 mmol) y trietilamina (0,017 mL, 0,097 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de acriloílo (0,0039 mL, 0,049 mmol) en Ar. La mezcla se agitó a -60 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (8,1 mg, 34 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 487,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,87 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz 1H), 5,78-5,82 (m, 2H), 4,75-4,83 (m, 2H), 4,45-4,51 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,13-4,15 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,00 (br, 6H).

Ejemplo sintético 43: Síntesis de 1-[2-[2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-5-(1-metilpirazol-4-il)-3-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 281**)



[0478] **Etapa A:** Preparación de 2-metoxi-5-(1-metilpirazol-4-il)piridina: Una mezcla de 5-bromo-2-metoxi-piridina (1,00 g, 5,32 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1,22 g, 5,85 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (389 mg, 0,532 mmol) y Na_2CO_3 (1,69 g, 16,0 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL)/agua (2 mL) se agitó a 100 ˚C en N_2 durante 4 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Después de secado y concentrado, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1/1) para proporcionar 2-metoxi-5-(1-metilpirazol-4-il)piridina (700 mg, 70 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 190,2 (M+H).

[0479] **Etapa B:** Preparación de 5-(1-metilpirazol-4-il)piridin-2-ol: A una solución de 2-metoxi-5-(1-metilpirazol-4-il)piridina (200 mg, 1,06 mmol) y NaI (476 mg, 3,17 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se

agregó trimetilclorosilano (0,41 mL, 3,2 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con solución de $Na_2S_2O_3$ saturado y solución de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con DCM/MeOH (9/1) dos veces. Después de secado y concentrado, el crudo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH: 19/1) para proporcionar 5-(1-metilpirazol-4-il)piridin-2-ol (45 mg, 24 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400M, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

[0480] **Etapa C:** Preparación de 3-bromo-5-(1-metilpirazol-4-il)piridin-2-ol: A una solución de 5-(1-metilpirazol-4-il)piridin-2-ol (20 mg, 0,11 mmol) en DMF (1,5 mL) se le agregó N-bromosuccinimida (20 mg, 0,11 mmol) a 0 ℃. La mezcla se agitó a 5 °C durante 2 hora. La mezcla se inactivó con solución de Na_2SO_2 saturado y se extrajo con DCM/MeOH (9/1) dos veces. Después de secarse y concentrarse, el bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 15/1) para proporcionar 3-bromo-5-(1-metilpirazol-4-il)piridin-2-ol (12 mg, 41% de rendimiento). ^{1}H NMR (400M, CD_3OD) δ 8,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

[0481] **Etapa D:** Preparación de 2-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[2-hidroxi-5-(1-metilpirazol-4-il)-3-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,076 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,013 mL, 0,076 mmol) en DCM (5 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,026 mL, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a 25 ˚C durante 40 min. Se agregó solución de $NaHCO_3$ para inactivar la reacción y la mezcla se agitó durante otros 5 minutos más. El producto se extrajo con DCM, se secó con Na_2SO_4, se concentró y purificó mediante columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=8:1) para proporcionar 2-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 75 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 529,2 (M+H).

[0482] **Etapa E:** Preparación de 2-(2-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 2-[5-(1-metilpirazol-4-il)-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-3-piridil]- 6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,056 mmol), ácido [4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]borónico (24 mg, 0,11 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg) y Na_2CO_3 (12 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,2 mL) se agitó a 100 ℃ en N_2 durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 9/1) para proporcionar 2-(2-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 39% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 549,4 (M+H).

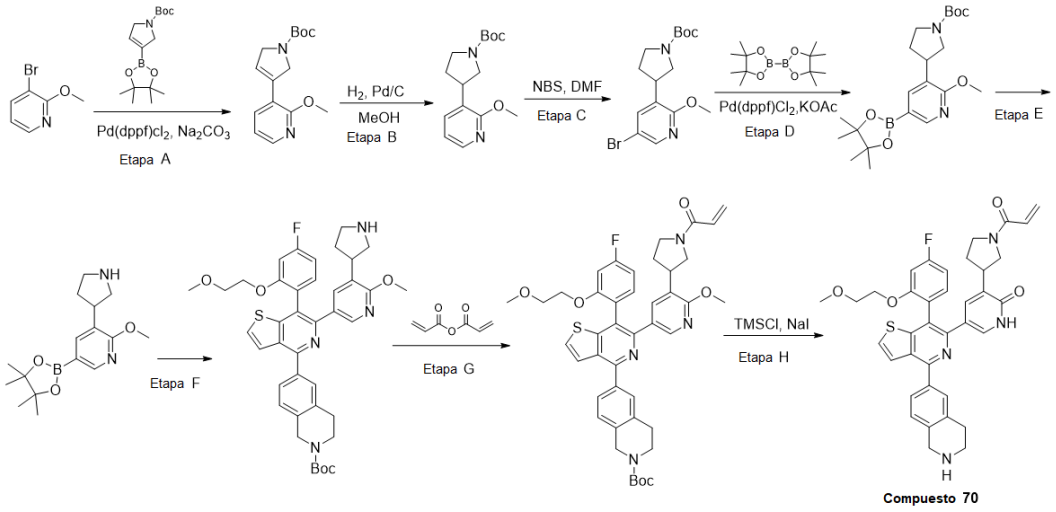
[0483] **Etapa F:** Preparación de 2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de 2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (111 mg, 0,021 mmol) en DCM (1 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,33 mL). La mezcla se agitó a 25 ˚C durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar 2-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (21 mg) que se usó directamente en

el siguiente paso.

[0484] **Etapa G:** Preparación de 2-[2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-5-(1-metilpirazol-4-il)-3-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de 2-[2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-5-(1-metilpirazol-4-il)-3-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazine-5-carboxilato de terc-butilo (21 mg, 0,038 mmol) en DCM (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL, 13,0 mmol). La mezcla se agitó a 20 ˚C durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar 2-[2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-5-(1-metilpirazol-4-il)-3-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (27 mg crudo) que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 449,3 (M+H).

[0485] **Etapa H:** Preparación de 1-[2-[2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-5-(1-metilpirazol-4-il)-3-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 2-[2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-5-(1-metilpirazol-4-il)-3-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (17 mg, 0,038 mmol) y DIPEA (0,033 mL, 0,19 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó prop-2-enoato de prop-2-enoílo (9,6 mg, 0,076 mmol) a 0 ℃. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-5-(1-metilpirazol-4-il)-3-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (6,8 mg, 36 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 503,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (s,1H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 10,9, 1,7 Hz, 1H), 6,72-6,94 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,67-5,84 (m, 2H), 4,70-4,85(m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (t, J = 5,50 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H).

Ejemplo sintético 44: Síntesis de 5-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3-(1-prop-2-enoílpirrolidin-3-il)-1H-piridin-2-ona (**Compuesto 70**)



[0486] **Etapa A:** Preparación de 3-(2-metoxipiridin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-

butilo: A una solución de 3-bromo-2-metoxi-piridina (600 mg, 3,19 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidropirrolo-1-carboxilato de terc-butilo (1,04 g, 3,51 mmol) y carbonato de sodio (1,02 g, 9,57 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (2 mL) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno] dicloropaladio (II) (233 mg, 0,319 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en Ar. Se vertió la mezcla en agua. El producto se extrajo con DCM, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/3) para proporcionar 3-(2-metoxipiridin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 68 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 277,2 (M+H).

[0487] **Etapa B:** Preparación de 3-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 3-(2-metoxi-3-piridil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 2,17 mmol) en metanol (5 mL) se agregó 10% Pd/C (500 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H_2 (1 atm) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través Celite® y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo: 1/3) para proporcionar 3-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 75 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 279,2 (M+H).

[0488] **Etapa C:** Preparación de 3-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 3-(2-metoxi-3-piridil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,62 mmol) en DMF (5 mL) se agregó N-bromosuccinimida (317 mg, 1,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/6 a 1/4) para proporcionar 3-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 60 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 357,1 (M+H).

[0489] **Etapa D:** Preparación de 3-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-(5-bromo-2-metoxi-3-piridil)pirrolidine-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,560 mmol) y bis(pinacolato)diboro (213 mg, 0,840 mmol), acetato de potasio (110 mg, 1,12 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno] dicloropaladium(II) (41 mg, 0,056 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en Ar. La mezcla se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante columna con gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo: 1/6 a 1/3) para proporcionar 3-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de aceite amarillo (210 mg, 93 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 405,3 (M+H).

[0490] **Etapa E:** Preparación de 2-metoxi-3-(pirrolidin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina: A una solución de 3-[2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,495 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 25 ˚C durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar 2-metoxi-3-(pirrolidin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en bruto (250 mg) en forma de

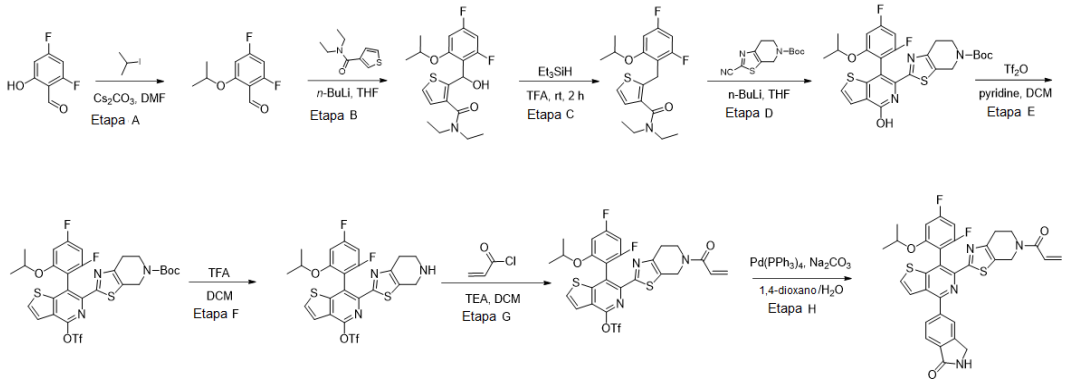
sólido amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso.

[0491] **Etapa F:** Preparación de 6-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(6-metoxi-5-(pirrolidin-3-il) piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(trifluorometil-sulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,073 mmol), 2-metoxi-3-pirrolidin-3-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (45 mg, 0,15 mmol), carbonato de potasio (20 mg, 0,015 mmol) y X-PHOS (7,0 mg, 0,015 mmol) en MeCN (2 mL) y agua (0,2 mL) se agregó acetato de paladio(II) (1,7 mg, 0,0073 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 6 h en Ar. Se vertió la mezcla en agua. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH: 10/1 que contiene Et_3N al 1 %) para proporcionar 6-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(6-metoxi-5-(pirrolidin-3-il)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 48 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 711,3 (M+H).

[0492] **Etapa G:** Preparación de 6-(6-(5-(1-acriloílpirrolidin-3-il)-6-metoxipiridin-3-il)-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-6-(6-metoxi-5-(pirrolidin-3-il)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,035 mmol) y Et_3N (10 mg, 0,10 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó anhídrido acrílico (8,8 mg, 0,070 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-(6-(5-(1-acriloílpirrolidin-3-il)-6-metoxipiridin-3-il)-7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (23 mg), que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 765,3 (M+H).

[0493] **Etapa H:** Preparación de 5-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3-(1-prop-2-enoílpirrolidin-3-il)-1H-piridin-2-ona: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[6-metoxi-5-(1-prop-2-enoílpirrolidin-3-il)-3-piridil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,030 mmol) y yoduro de sodio (14 mg, 0,090 mmol) en MeCN (2 mL) se agregó trimetilclorosilano (0,038 mL, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 5-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3-(1-prop-2-enoílpirrolidin-3-il)-1H-piridin-2-ona (3,6 mg, 18% de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. LCMS ESI (+) m/z 651,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 1H), 6,52-6,63 (m, 1H), 6,23-6,30 (m, 1H), 5,71-5,76 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,83-4,05 (m, 3H), 3,64-3,67 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 3,44-3,53 (m, 4H), 3,28 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 2,8 Hz, 3H), 2,12-2,28 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 1H).

Ejemplo sintético 45: Síntesis de 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona (**Compuesto 311**)



[0494] **Etapa A:** Preparación de 2,4-difluoro-6-isopropoxi-benzaldehído: A una solución de 2,4-difluoro-6-hidroxi-benzaldehído (7,00 g, 44,3 mmol) y carbonato de cesio (28,9 g, 88,6 mmol) en DMF (120 mL) se le agregó 2-yodopropano (6,60 mL, 66,4 mmol) en argón. Se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 3 horas. Se concentró la reacción a sequedad y se absorbió el residuo en EtOAc.. Los orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El bruto se purificó entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20% en hexanos) para proporcionar 2,4-difluoro-6-isopropoxi-benzaldehído (8,20 g, 93% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 201,1 (M+H).

[0495] **Etapa B:** Preparación de 2-[(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-hidroxi-metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida: A una solución de N,N-dietiltiofeno-3-carboxamida (3,32 g, 18,1 mmol) en THF (60 mL) se le agregó n-BuLi (8,0 mL, 2,5 M en hexanos, 19,9 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min. Se agregó 2,4-difluoro-6-isopropoxi-benzaldehído (3,99 g, 19,9 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a 25 ℃ durante 1 h adicional. La reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera saturada. A continuación, se separaron los compuestos orgánicos y se secaron ($MgSO_4$) antes de llevarlos a sequedad. El bruto se purificó entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20% en hexanos) para proporcionar 2-[(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-hidroxi-metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (6,10 g, 88% de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 361,1 (M-17).

[0496] **Etapa C:** Preparación de 2-[(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida: A una solución de 2-[(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-hidroxi-metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (760 mg, 1,98 mmol) en TFA (11 mL, 148 mmol) se le agregó trietilsilano (3,20 mL, 19,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 hora. La reacción se concentró a sequedad y se diluyó con EtOAc (60 mL). La solución se lavó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y solución de salmuera saturada. A continuación, se separaron los compuestos orgánicos y se secaron ($MgSO_4$) antes de llevarlos a sequedad. El bruto se purificó entonces mediante cromatografía en columna con elución con 10% EtOAc en hexanos para proporcionar 2-[(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (660 mg, 91% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,04 (d, J = 5,2

Hz, 1H), 6,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,34-6,43 (m, 2H), 4,50-4,58 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,51-3,62 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 1,35(d, J = 6,0 Hz, 6H) 1,20-1,32(m, 3H),1,01-1,13 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 368,1 (M+H).

[0497] **Etapa D:** Preparación de 2-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (200 mg, 0,544 mmol) en THF (5 mL) se le agregó n-BuLi (0,26 mL, 2,5 M en hexanos, 0,65 mmol) por goteo en Ar a -60 °C. Se agitó la mezcla a -60 °C durante 0,5 h en Ar. Una solución de 2-ciano-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,490 mmol) en THF (1 mL) se agregó a -60 °C. La temperatura se dejó aumentar hasta 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h adicional. La mezcla se vertió en agua y se agregó HCl acuoso 1 N para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH =20/1) para proporcionar 2-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (113 mg, 37% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 560,3 (M+H).

[0498] **Etapa E:** Preparación de 2-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,214 mmol) y piridina (0,087 mL, 1,1 mmol) en DCM (5 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,072 mL, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/5) para proporcionar 2-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 78% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 692,1 (M+H).

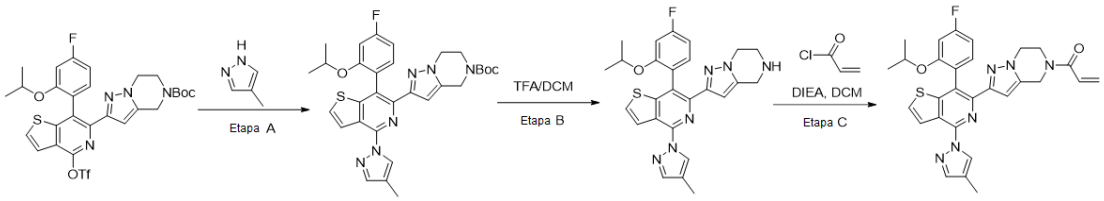
[0499] **Etapa F:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de 2-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,080 mmol) en diclorometano (3 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. El solvente se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (62 mg, 100% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 591,8 (M+H).

[0500] **Etapa G:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)benzotiofen-4-ilo]: A una solución de sal de ácido trifluoroacético de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (62 mg, 0,088 mmol) en DCM (2 mL) se le

agregó trietilamina (0,099 mL, 0,71 mmol), seguida por cloruro de acriloílo (0,014 mL, 0,18 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)benzotiofen-4-ilo] en bruto (48 mg, 85% de rendimiento) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 646,0 (M+H).

[0501] **Etapa H:** Preparación de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)benzotiofen-4-il]trifluorometa5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona: A una solución de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (16 mg, 0,025 mmol), carbonato de sodio (10 mg, 0,098 mmol), y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (8,6 mg, 0,033 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se le agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (3,0 mg, 0,0026 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 h en Ar. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y concentró. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH: 20/1) seguida por HPLC preparativa para proporcionar 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona (6,8 mg, 43 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,74-6,90 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,24(d, J = 16,8 Hz, 1H) 5,79 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 3,85-4,00 (m, 2H), 2,67-2,71 (m, 2H), 1,07 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,6 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 629,2 (M+H).

Ejemplo sintético 46: Síntesis de 1-[2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(4-metilpirazol-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 317**)



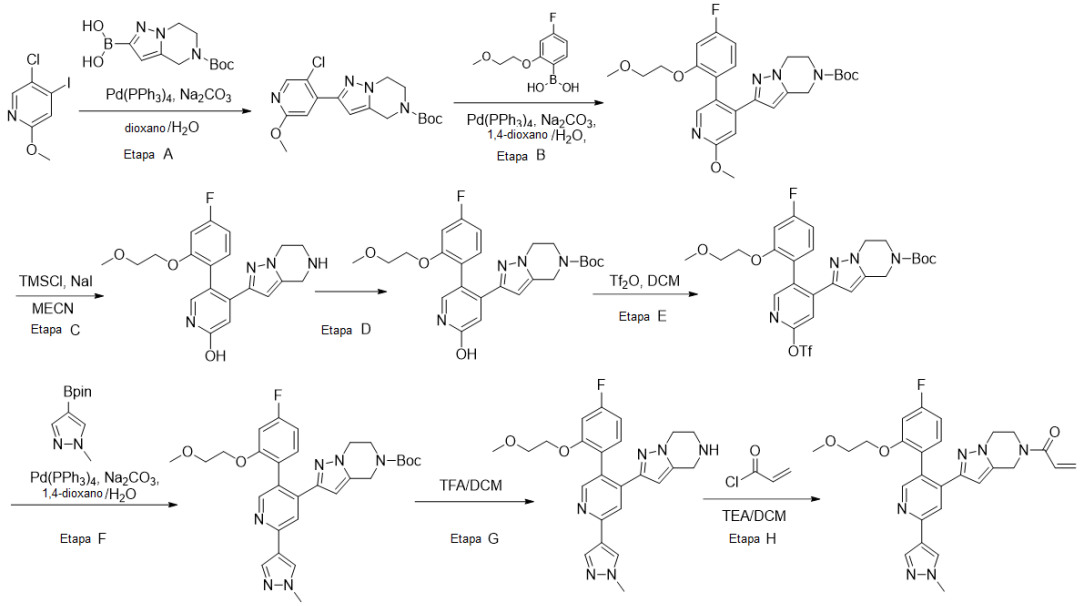
[0502] **Etapa A:** Preparación de 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(4-metilpirazol-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una suspensión de 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (32 mg, 0,049 mmol), 4-metil-1H-pirazol (8,7 mg, 0,11 mmol), fosfato de potasio (21 mg, 0,099 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (4,2 mg, 0,0050 mmol) y t-butilBrettfos (5,0 mg, 0,010 mmol) en 1,4-dioxane (1 mL) se agitó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) para

proporcionar 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(4-metilpirazol-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 70 % de rendimiento).

[0503] Etapa B: Preparación de 7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de 2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(4-metilpirazol-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,034 mmol) en DCM (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL, 13 mmol) en Ar. La reacción se agitó a 24 ºC durante 30 minutos. La reacción se concentró a sequedad para proporcionar 7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina sal de ácido trifluoroacético (35 mg), que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 489,3 (M+H).

[0504] Etapa C: Preparación de 1-[2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(4-metilpirazol-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una mezcla de 7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(4-metilpirazol-1-il)-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina (35 mg, 0,057 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,020 mL, 0,12 mmol) en DCM (1 mL) enfriada hasta -60 °C se le agregó cloruro de acriloílo (0,0090 mL, 0,12 mmol) en Ar. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM y se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se agitó durante 10 minutos. Los orgánicos se separaron y se secaron (Na_2SO_4) antes de la concentración a sequedad. El producto bruto se purificó entonces mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-[2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(4-metilpirazol-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (5,8 mg, 19 % de rendimiento) en forma de sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,77-6,92 (m, 3H), 6,23-6,32 (m, 1H), 5,78-5,86 (m, 2H), 4,71-4,78 (m, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,05 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 5,8 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 543,2 (M+H).

Ejemplo sintético 47: Síntesis de 1-[2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(4-metilpirazol-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 322**)



[0505] **Etapa A:** Preparación de 2-(5-cloro-2-metoxi-4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de ácido (5-terc-butoxicarbonil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)borónico (357 mg, 1,34 mmol), 5-cloro-4-yodo-2-metoxi-piridina (300 mg, 1,11 mmol) y Na_2CO_3 (295 mg, 2,78 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (129 mg, 0,111 mmol). Se agitó la mezcla a 70 °C durante 6 h en Ar. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/ EtOAc=3/1) para proporcionar 2-(5-cloro-2-metoxi-4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 42% de rendimiento).

[0506] **Etapa B:** Preparación de 2-[5-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metoxi-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-(5-cloro-2-metoxi-4-piridil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,329 mmol), ácido [4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]borónico (70 mg, 0,33 mmol), y K_3PO_4 (209 mg, 0,987 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se le agregó Xfos-Pd-G2 (26 mg, 0,033 mmol). Se agitó la mezcla a 105 °C durante 16 h en Ar. Después de enfriar, la mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/3) para proporcionar 2-[5-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi) fenil]-2-metoxi-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (41 mg, 25% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 499,4 (M+H).

[0507] **Etapa C:** Preparación de 5-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-ol: A una solución de 2-[5-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metoxi-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,11 mmol) y yoduro de sodio (165 mg, 1,10 mmol) en MeCN (2 mL) se le agregó trimetilclorosilano (0,14 mL, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 28 hora. La mezcla se vertió en solución acuosa de Na_2SO_3 y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 5-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-ol en bruto que se utilizó en la siguiente etapa directamente.

[0508] **Etapa D:** Preparación de 2-[5-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-hidroxi-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de 5-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-ol bruto en THF (3 mL), metanol (6 mL) y agua (10 mL) se le agregó Boc_2O (102 mg, 0,468 mmol) y NaOH (75 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 hora. El pH de la mezcla se ajustó a 5 con HCl 1 N. El producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar 2-[5-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi) fenil]-2-hidroxi-4-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (5,3 mg, 10% de rendimiento).

[0509] **Etapa E:** Preparación de 2-[3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(trifluorometilsulfoniloxi)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[3-[4-

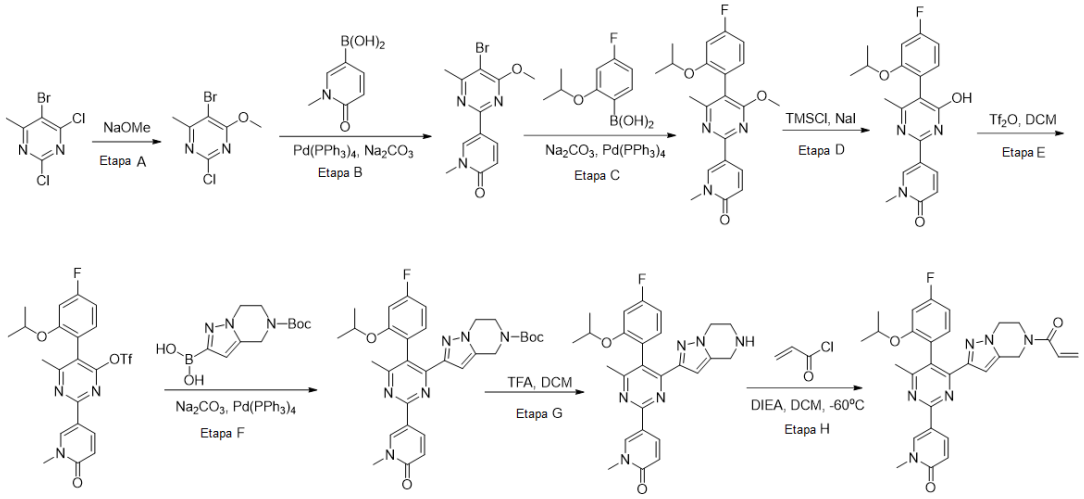
fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-hidroxi-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (5,3 mg, 0,011 mmol) y piridina (0,025 mL, 0,30 mmol) en DCM (2 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,0054 mL, 0,032 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2-[3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(trifluorometilsulfoniloxi)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (7,0 mg, 83% de rendimiento).

[0510] **Etapa F:** Preparación de 2-[3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(trifluorometilsulfoniloxi)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (7,0 mg, 0,0091 mmol), carbonato de sodio (4,0 mg, 0,038 mmol), y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (4,0 mg, 0,019 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se le agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,5 mg, 0,0013 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 h en Ar. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 30/1) para proporcionar 2-[3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (6,1 mg, 86% de rendimiento).

[0511] **Etapa G:** Preparación de 2-[3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de 2-[3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazine-5-carboxilato de terc-butilo (6.1 mg, 0,0078 mmol) en DCM (1 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,30 mL, 3,9 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 hora. La mezcla se concentró a sequedad al vacío para proporcionar 2-[3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (8,0 mg) como una sal de ácido trifluoroacético, que se utilizó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 449,2 (M+H).

[0512] **Etapa H:** Preparación de 1-[2-[3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de sal de ácido trifluoroacético de 2-[3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (8,0 mg, 0,012 mmol) en DCM (12 mL) se le agregó trietilamina (0,022 mL, 0,16 mmol), seguida por cloruro de acriloílo (2,1 mg, 0,023 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con solución de salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-[2-[3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (2,7 mg, 41% de rendimiento) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,71-6,97 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,77-5,86 (m, 1H), 5,65-5,75 (m, 1H), 4,69-4,85 (m, 2H), 4,23-4,35 (m, 2H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,03(s, 3H), 3,92-4,00 (m, 2H), 3,41(t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 503,2 (M+H).

Ejemplo sintético 48: Síntesis de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metil-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (**Compuesto 331**)



[0513] **Etapa A:** Preparación de 5-bromo-2-cloro-4-metoxi-6-metil-pirimidina: A una solución de 5-bromo-2,4-dicloro-6-metil-pirimidina (1,00 g, 4,13 mmol) en THF (10 mL) se le agregó NaOMe (268 mg, 4,96 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc: 3/1) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-4-metoxi-6-metil-pirimidina (660 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 237,0 (M+H).

[0514] **Etapa B:** Preparación de 5-(5-bromo-4-metoxi-6-metil- pirimidin-2-il)-1-metil-piridin-2-ona: A una solución de 5-bromo-2-cloro-4-metoxi-6-metil-pirimidina (650 mg, 2,74 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (965 mg, 4,11 mmol) y Na_2CO_3 (580 mg, 5,47 mmol) en agua (0,8 mL) y 1,4-dioxano (8 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (316 mg, 0,274 mmol) en nitrógeno, La mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc: 3/2) para proporcionar 5-(5-bromo-4-metoxi-6-metil- pirimidin-2-il)-1-metil-piridin-2-ona (666 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 310,1 (M+H).

[0515] **Etapa C:** Preparación de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona: A una solución de ácido (4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)borónico (383 mg, 1,93 mmol), 5-(5-bromo-4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-il)-1-metil-piridin-2-ona (400 mg, 1,29 mmol) y Na_2CO_3 (273 mg, 2,58 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (149 mg, 0,129 mmol) en nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a 95 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc: 2/1) para proporcionar 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (410 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 383,2 (M+H).

[0516] **Etapa D:** Preparación de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-6- metil-pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona: A una suspensión de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (200 mg, 0,522 mmol) y NaI (777 mg, 5,22 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se le

agregó TMSCl (566 mg, 5,22 mmol) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1) para proporcionar 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-6- metil-pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (164 mg, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 370,2 (M+H).

[0517] **Etapa E:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-metil- 2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirimidin-4-ilo]: A una solución de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (50 mg, 0,14 mmol) y piridina (0,11 mL, 1,4 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,034 mL, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc =1:1) para proporcionar [5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-metil-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirimidin-4-il]trifluorometanosulfonato (44 mg, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 502,1 (M+H).

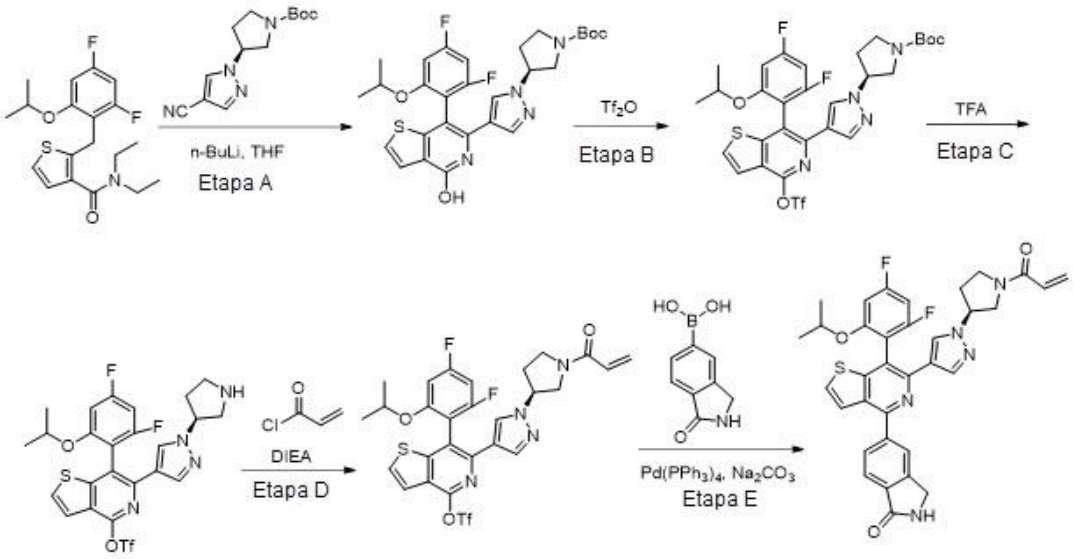
[0518] **Etapa F:** Preparación de 2-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-metil-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de sulfonato de [5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-metil-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirimidin-4-il] trifluorometano (45 mg, 0,090 mmol), ácido (5-terc-butoxicarbonil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)borónico (36 mg, 0,14 mmol) y Na_2CO_3 (19 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0,0090 mmol) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 2-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi- fenil)-6-metil-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (37 mg, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 575,1 (M+H).

[0519] **Etapa G:** Preparación de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metil-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona: A una solución de 2-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-metil-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (37 mg, 0,064 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,70 mL). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se evaporó a sequedad para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metil-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (50 mg) como un sólido amarillo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 475,0 (M+H).

[0520] **Etapa H:** Preparación de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metil-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona: A una solución de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metil-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (, 37 mg, 0,078 mmol) y DIEA (0,14 mL, 0,78 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó cloruro de acriloílo (0,0095 mL, 0,12 mmol) a -60 °C, la mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 hour. El solvente se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa

para proporcionar 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metil-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (12 mg, 27% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 1,8, 9,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,71-6,93 (m, 3H), 6,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,77-5,85 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,68-4,84 (m, 2H), 4,47-4,59 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,06-4,15 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,17 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 5,9 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 529,3 (M+H).

Ejemplo sintético 49: Síntesis de 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-[1-[(3S)-1-prop-2-enoílpirrolidin-3-il]pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona (**Compuesto 334**)



[0521] **Etapa A:** Preparación de (3S)-3-(4-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-(2,4-difluoro-6-isopropoxibencil)-N,N-dietiltiofeno-3-carboxamida (200 mg, 0,545 mmol) en THF seco (2 mL) se le agregó n-BuLi (0,24 mL, 2,5 M en hexanos, 0,60 mmol) a -60 °C, la mezcla se agitó a -60 °C durante 20 min. Se agregó una solución de (S)-3-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (157 mg, 0,600 mmol) en THF. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h. Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc=1/1) para proporcionar (3S)-3-(4-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 60% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 557,0 (M+H).

[0522] **Etapa B:** Preparación de (3S)-3-(4-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(((trifluorometil) sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (3S)-3-(4-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,230 mmol) y piridina (185 mg, 2,30 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (100 mg, 0,350 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica y se

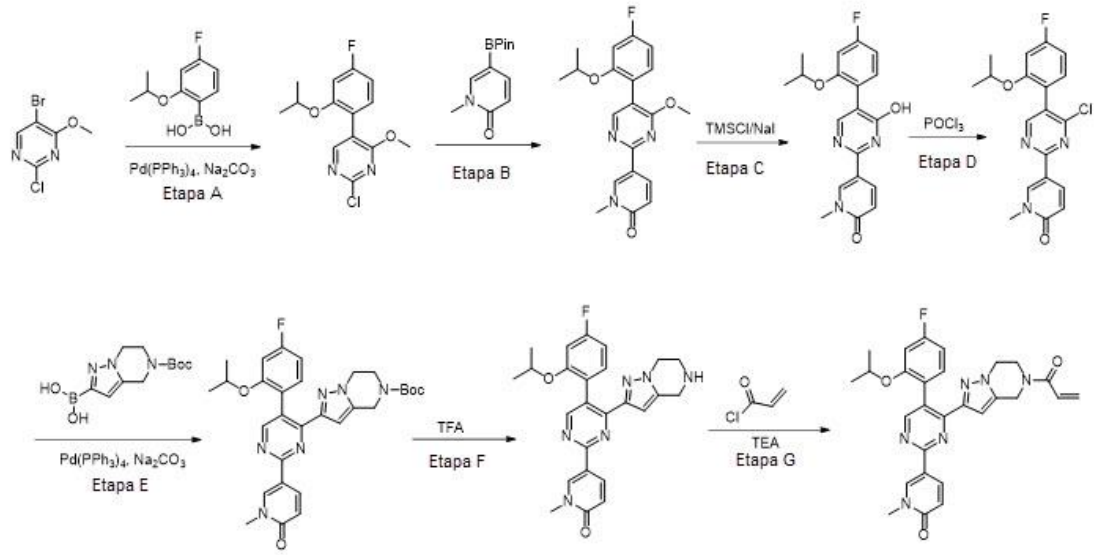
secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo:1/5) para proporcionar (3S)-3-(4-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 87% de rendimiento).

[0523] **Etapa C:** Preparación de trifluorometanosulfonato de 7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-6-(1-((S)-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: Una mezcla de (3S)-3-(4-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,10 mmol) y TFA (0,3 mL) en DCM (2 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de 7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-6-(1-((S)-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo en bruto (80 mg) como una sal de ácido trifluoroacético que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 588,9 (M+H).

[0524] **Etapa D:** Preparación de trifluorometanosulfonato de 6-(1-((S)-1-acriloílpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de trifluorometanosulfonato de 7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-6-(1-((S)-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (80 mg, bruto) y DIEA (0,18 mL, 1,3 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó cloruro de acriloílo (0,016 mL, 0,19 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 0,5 hora. Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 6-(1-((S)-1-acriloílpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (60 mg, 93% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 642,9 (M+H).

[0525] **Etapa E:** Preparación de 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-[1-[(3S)-1-prop-2-enoílpirrolidin-3-il]pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona: Una mezcla de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-[1-[(3S)-1-prop-2-enoílpirrolidin-3-il]pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (20 mg, 0,031 mmol), ácido (1-oxoisoindolin-5-il)borónico (8,3 mg, 0,047 mmol), carbonato de sodio (6,6 mg, 0,062 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3,6 mg, 0,0031 mmol) en 1,4-dioxano (0,50 mL)/agua (0,10 mL) se agitó a 100 °C en argón durante 2 h. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se absorbió en ACN (0,5 mL), y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-[1-[(3S)-1-prop-2-enoílpirrolidin-3-il]pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona (9,1 mg, 47% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83-7,95 (m, 2H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 6,89-6,98 (m, 1H), 6,80 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,53-6,68 (m, 1H), 6,32 (dd, J = 6,4, 16,8 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 5,04-5,13 (m, 1H), 4,58-4,72 (m, 3H), 3,95-4,14 (m, 1H), 3,88-3,95 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 1H), 2,33-2,57 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95-1,05 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 626,0 (M+H).

Ejemplo sintético 50: Síntesis de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)pirazin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (**Compuesto 337**)



[0526] **Etapa A:** Preparación de 2-cloro-5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metoxi-pirimidina: A una solución agitada de 5-bromo-2-cloro-4-metoxi-pirimidina (1,00 g, 4,48 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL)/water (0,5 mL) se le agregaron Na_2CO_3 (1,40 g, 13,2 mmol) y $Pd(Pf_3)_4$ (520 mg, 0,450 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 h en argón. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc=100:1 a 3:1) para proporcionar 2-cloro-5-(4 -fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metoxi-pirimidina (550 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 297,3 (M+H).

[0527] **Etapa B:** Preparación de 5- [5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metoxi-pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona: A una solución agitada de 2-cloro-5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metoxi-pirimidina (170 mg, 0,573 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se le agregaron Na_2CO_3 (66 mg, 0,62 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (183 mg, 0,158 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 h en argón. La mezcla entonces se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc=5:1) para proporcionar 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metoxi-pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (178 mg, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 370,2 (M+H).

[0528] **Etapa C:** Preparación de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona: A una solución agitada de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-metoxi-pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (170 mg, 0,460 mmol) en MeCN (8 mL) se le agregaron trimetilclorosilano (0,29 mL, 2,30 mmol) y NaI (345 mg, 2,30 mmol). La solución se agitó a 8 °C durante 3 h, luego, entonces se agitó a 50 °C durante 12 h. Se agregó solución acuosa de sulfito de sodio para inactivar la reacción. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (123 mg,75% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 356,1 (M+H).

[0529] **Etapa D:** Preparación de 2-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una solución de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-pirimid en-2-il]-1-metil-piridin-2-one (130 mg, 0,366 mmol)

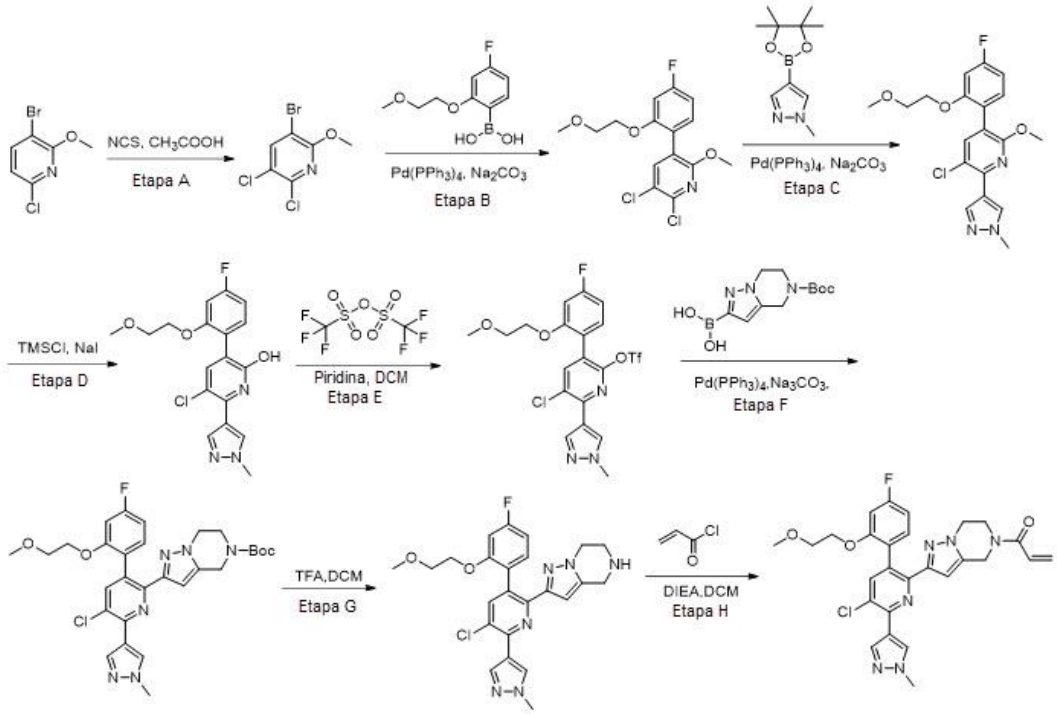
en oxicloruro de fósforo (2,00 mL, 21,5 mmol) se agitó a 24 °C durante 5 h. La solución de reacción se vertió en agua helada y se agregó solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado para ajustar el pH a 8. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc =1:1) para proporcionar 2-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (17 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 374,2 (M+H).

[0530] Etapa E: Preparación de 2-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 5-[4-cloro-5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirmidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (12 mg, 0,032 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,1 mL) se le agregaron Na_2CO_3 (9,9 mg, 0,093 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5,4 mg, 0,0047 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 h en argón. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 2-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 561,1 (M+H).

[0531] Etapa F: Preparación de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona: A una solución agitada de 2-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)pirimidin-4-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,020 mmol) en DCM (1,5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,50 mL, 6,5 mmol). Se agitó la solución a 10 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar ácido trifluoroacético de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (16 mg, 100% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa directamente.

[0532] Etapa G: Preparación de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona: A una solución agitada de 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (14 mg, 0,030 mmol) y trietilamina (0,042 mL, 0,30 mmol) en DCM (1,5 mL) a -20 °C se le agregó cloruro de acriloílo (0,0049 mL, 0,061 mmol). La solución se agitó a -20 °C durante 20 min. La reacción se diluyó con solución de $NaHCO_3$ acuoso, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-[5-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)pirimidin-2-il]-1-metil-piridin-2-ona (7,4 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,21–7,35(m, 1H), 6,70-6,93 (m, 3H), 6,65 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,37-4,50 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,96–4,19 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 0,97 (s, 6H). LCMS ESI (+) m/z 515,1 (M+H).

Ejemplo sintético 51: Síntesis de 1-[2-[5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 355**)



[0533] **Etapa A:** Preparación de 5-bromo-2,3-dicloro-6-metoxi-piridina: Una solución de 3-bromo-6-cloro-2-metoxi-piridina (500 mg, 2,25 mmol) y NCS (330 mg, 2,47 mmol) en ácido acético (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc=6/1) para proporcionar 5-bromo-2,3-dicloro-6-metoxi-piridina (421 mg, 73% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 258,0 (M+H).

[0534] **Etapa B:** Preparación de 2,3-dicloro-5-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-metoxi-piridina: Una mezcla de ácido [4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]borónico (108 mg, 0,506 mmol), 5-bromo-2,3-dicloro-6-metoxi-piridina (100 mg, 0,389 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (45 mg, 0,039 mmol) y Na_2CO_3 (83 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,10 mL) se agitó a 60 °C durante 5 h en Ar. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc=5/1) para proporcionar 2,3-dicloro-5-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-metoxi-piridina (33 mg, 25% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 346,0 (M+H).

[0535] **Etapa C:** Preparación de 5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metoxi-6-(1-metilpirazol-4-il)piridina: Una mezcla de 2,3-dicloro-5-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-metoxi-piridina (42 mg, 0,12 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)pirazol (50 mg, 0,24 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (8,9 mg, 0,012 mmol) y Na_2CO_3 (26 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc=1/1) para proporcionar 5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metoxi-6-(1-metilpirazol-4-il)piridina (40 mg, 84% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 392,2 (M+H).

[0536] **Etapa D:** Preparación de 5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1- metilpirazol-4-il)piridin-2-ol: Una mezcla de 5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metoxi-6-(1-metilpirazol-4-il)piridina (46 mg, 0,12 mmol), TMSCl (127 mg, 1,17 mmol), y NaI (53 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo

(2 mL) se agitó a 30 °C durante 3 h. Se agregó $NaHSO_3$ para inactivar la reacción. El producto se extrajo con DCM, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar 5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)piridin-2-ol (23 mg, 52% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 378,2 (M+H).

[0537] **Etapa E:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridilo]: A una solución agitada de 5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)piridin-2-ol (33 mg, 0,087 mmol) y piridina (35 mg, 0,44 mmol) en CH_3CN (2 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,030 mL, 0,18 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. Se agregó agua para inactivar la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar [5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]trifluorometanosulfonato (22 mg, 50% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 510,1 (M+H).

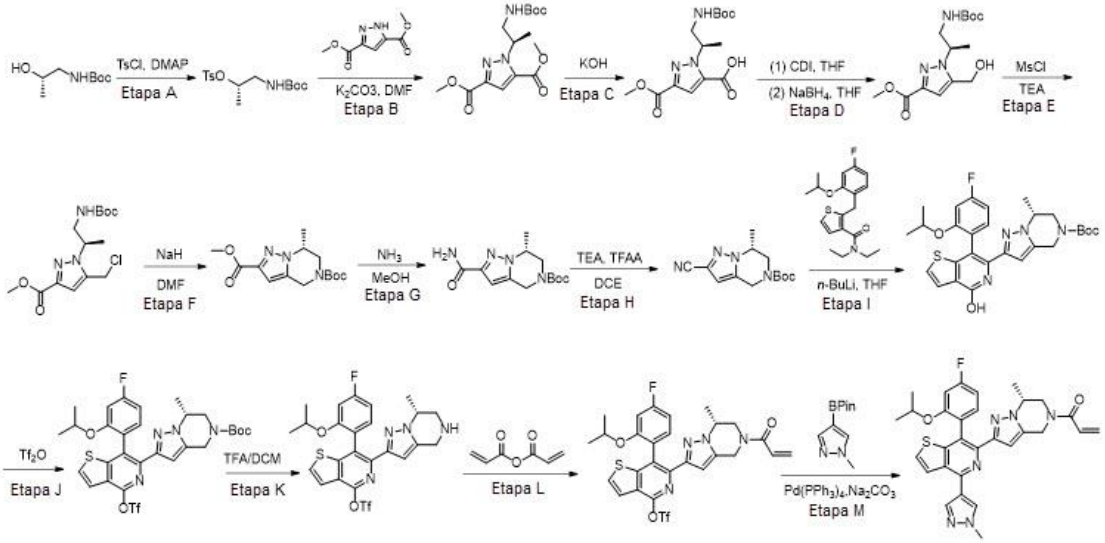
[0538] **Etapa F:** Preparación de 2-[5-cloro-3-[4-fluoro-2- (2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de trifluorometanosulfonato de [5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridilo] (17 mg, 0,033 mmol), ácido (5-terc-butoxicarbonil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)borónico (31 mg, 0,12 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,4 mg, 0,0033 mmol) y Na_2CO_3 (7,1 mg, 0,067 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,2 mL) se agitó a 95 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar 2-[5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 72% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 583,3 (M+H).

[0539] **Etapa G:** Preparación de 2-[5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de 2-[5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 0,024 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (0,50 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró al vacío a sequedad para proporcionar 2-[5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina en bruto que se utilizó en la siguiente etapa directamente.

[0540] **Etapa H:** Preparación de 1-[2-[5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución agitada de 2-[5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (25 mg, 0,052 mmol) y DIPEA (0,50 mL, 2,8 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó cloruro de acriloílo (0,0050 mL, 0,062 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se vertió en solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-[2-[5-cloro-3-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-6,7- dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (2,0 mg, 7 % de rendimiento) en

forma de sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,90 (m, 2H), 6,72 – 6,77 (m,1H), 6,27 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,71 – 4,80 (m, 2H), 4,13 – 4,23 (m, 2H), 4,06 – 4,12 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,88 – 3,95 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 537,2 (M+H).

Ejemplo sintético 52: Síntesis de 1-((7R)-2-(7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 357**)



[0541] **Etapa A:** Preparación de 4-metilbencenosulfonato de [(1S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etilo]: A una solución de N-[(2S)-2-hidroxipropil]carbamato de terc-butilo (3,00 g, 17,1 mmol) en DCM (30 mL) se le agregó trietilamina (7,20 mL, 51,4 mmol) y DMAP (209 mg, 1,71 mmol), seguida por cloruro p-toluenosulfonilo (4,24 g, 22,3 mmol) a 0 °C, La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc, se secó en anhidro Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 20/1 a 3/1) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de [(1S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etilo] (3,90 g, 69% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 230,1 (M+H).

[0542] **Etapa B:** Preparación de (R)-1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo: A una solución de 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,63 g, 8,85 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de [(1S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etilo] (3,50 g, 10,6 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó carbonato de potasio (1,84 g, 13,3 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h en Ar. Se vertió la mezcla en agua. El producto se extrajo con EtOAc, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc=30/1 a 5/1) para proporcionar (R)-1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,80 g, 60% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 242,1 (M+H-Boc).

[0543] **Etapa C:** Preparación de ácido 2-[(1R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]-5-metoxicarbonil-pirazol-3-carboxílico: A una solución de 1-[(1R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,90 g, 5,57 mmol) en DCM (10 mL) y metanol (10 mL) se le agregó hidróxido de potasio (0,340 g, solución en metanol 2,0 M, 6,12 mmol). La mezcla se agitó a

25 °C durante 4 hora. La solución de reacción se concentró y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con MTBE. Se agregó solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH a 3. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó en Na_2SO_4 anhidro, y entonces se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-[(1R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]-5-metoxicarbonil-pirazol-3-carboxílico en bruto (1,10 g, 60% de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 326,0 (M-H).

[0544] Etapa D: Preparación de 1-[(1R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]-5-(hidroximetil)pirazol-3-carboxilato de metilo: A una solución de ácido 2-[(1R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]-5-metoxicarbonil-pirazol-3-carboxílico (1,00 g, 3,06 mmol) en THF (10 mL) se le agregó N,N'-carbonildiimidazol (0,640 g, 3,97 mmol). Se agitó la mezcla a 45 °C durante 1 h en Ar. A la solución de reacción, se le agregaron solución 2,0 M de $NaBH_4$ en THF (0,460 g, 12,2 mmol) a 0 °C. La mezcla entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó solución de cloruro de amonio saturada acuosa y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/5 a 1/2) para proporcionar 1-[(1R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]-5-(hidroximetil)pirazol-3-carboxilato de metilo (800 mg, 84% de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 326,0 (M-H).

[0545] Etapa E: Preparación de 1-[(1R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]-5-(clorometil)pirazol-3-carboxilato de metilo: A una solución de 1-[(1R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]-5-(hidroximetil)pirazol-3-carboxilato de metilo (661 mg, 2,11 mmol) en DCM (4 mL) se le agregó TEA (320 mg, 3,16 mmol), seguido por MsCl (290 mg, 2,53 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-[(1R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]-5-(clorometil)pirazol-3-carboxilato de metilo en bruto (880 mg) que se utilizó en la siguiente etapa directamente.

[0546] Etapa F: Preparación de (R)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-2,5(4H)-dicarboxilato de 5-(terc-butil)-2-metilo: Una solución de 1-[(1R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]-5-(clorometil)pirazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,603 mmol) e hidruro de sodio (19 mg, 0,78 mmol) en DMF (4 mL) se agitó durante 2 h a 25 °C. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó entonces mediante TLC preparativa con (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) para proporcionar 2-metil (R)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-2,5(4H)-dicarboxilato de 5-(terc-butilo) (76 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 296,2 (M+H).

[0547] Etapa G: Preparación de (R)-2-carbamoíl-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una solución de 5-terc-butil-2-metilo (7R)-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-2,5-dicarboxilato (76 mg, 0,26 mmol) en amoníaco 7 N en MeOH (5 mL) se agitó a 120 °C en un tubo sellado durante 20 h. Después de enfriarse, la solución se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto (75 mg), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación

adicional. LCMS ESI (+) m/z 281,2 (M+H).

[0548] **Etapa H:** Preparación de (R)-2-ciano-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (7R)-2-carbamoíl-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (64 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (0,32 mL, 2,3 mmol) en DCM (3 mL) en atmósfera de nitrógeno se le agregó trifluoroacético anhídrido (0,097 mL, 0,69 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 ºC durante 1,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó entonces mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 100/1) para proporcionar (R)-2-ciano-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 263,2 (M+H).

[0549] **Etapa I:** Preparación de (7R)-2-(7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de N,N-dietil-2-[(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)metil]tiofeno-3-carboxamida (53 mg, 0,15 mmol) en THF (3 mL) se le agregó n-butillitio (0,080 mL, 2,5 M en hexanos, 0,20 mmol) por goteo a -70 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se agregó entonces una solución de (7R)-2-ciano-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,13 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h adicionales. La reacción se diluyó con agua. Se agregó solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1/20) para proporcionar (7R)-2-(7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (21 mg, 26% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 539,2 (M+H).

[0550] **Etapa J:** Preparación de (7R)-2-(7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (7R)-2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (21 mg, 0,039 mmol) y piridina (0,025 mL, 0,31 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,0099 mL, 0,059 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc = 8/1) para proporcionar (7R)-2-(7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil) oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 96% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 671,2 (M+H).

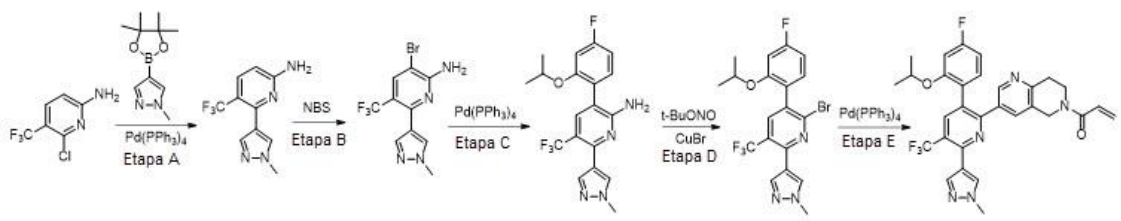
[0551] **Etapa K:** Preparación de trifluorometanosulfonato de 7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-6-((R)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de (7R)-2-[7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,037 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó

TFA (1 mL). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad para proporcionar trifluorometanosulfonato de 7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-6-((R)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (29 mg) como una sal de ácido trifluoroacético, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 571,1 (M+H).

[0552] **Etapa L:** Preparación de trifluorometanosulfonato de 6-((R)-5-acriloíl-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de trifluorometanosulfonato de [7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-[(7R)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (29 mg, 0,037 mmol) y trietilamina (38 mg, 0,37 mmol) en DCM seco (3 mL) se le agregó una solución de anhídrido acrílico (5,0 mg, 0,056 mmol) en DCM seco (1 mL) a -60 °C. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1/20) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 6-((R)-5-acriloíl-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (21 mg, 90% de rendimiento en dos estapas). LCMS ESI (+) m/z 625,1 (M+H).

[0553] **Etapa M:** Preparación de 1-((7R)-2-(7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: Una solución de trifluorometanosulfonato de [7-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-[(7R)-7-metil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il] (21 mg, 0,034 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (9,1 mg, 0,044 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,9 mg, 0,0034 mmol) y carbonato de sodio (7,1 mg, 0,067 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 mL) y agua (0,3 mL) se agitó durante 4 h a 100 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron a sequedad. El bruto se purificó entonces mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-((7R)-2-(7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (12 mg, 62% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07-8,15 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 6,76 –7,03 (m, 3H), 6,31 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,74 – 5,92 (m, 2H), 4,72 – 4,80 (m, 2H), 4,53-4,59 (m, 2H), 4,19 – 4,90 (m, 5H), 1,55 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 5,7, 19,4 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 557,2 (M+H).

Ejemplo sintético 53: Síntesis de 1-[3-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 360**)



[0554] **Etapa A:** Preparación de 6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina: A una solución de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,500 g, 2,54 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL)/agua (2,5 mL) se le agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1,06 g, 5,09 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,294 g, 0,254 mmol) y Na_2CO_3 (0,809 g, 7,63 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 16 h en Ar. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc=1/2) para proporcionar 6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,780 g, 76 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,35 (s, 2H).

[0555] **Etapa B:** Preparación de 3-bromo-6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina: A una solución de 6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (780 mg, 3,22 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó N-bromosuccinimida (573 mg, 3,22 mmol). La mezcla se agitó a 10 °C durante 2 hora. La reacción se inactivó con solución de $Na_2S_2O_3$ saturado y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron y concentraron. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc=1/1) para proporcionar 3-bromo-6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,00 g, 97% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

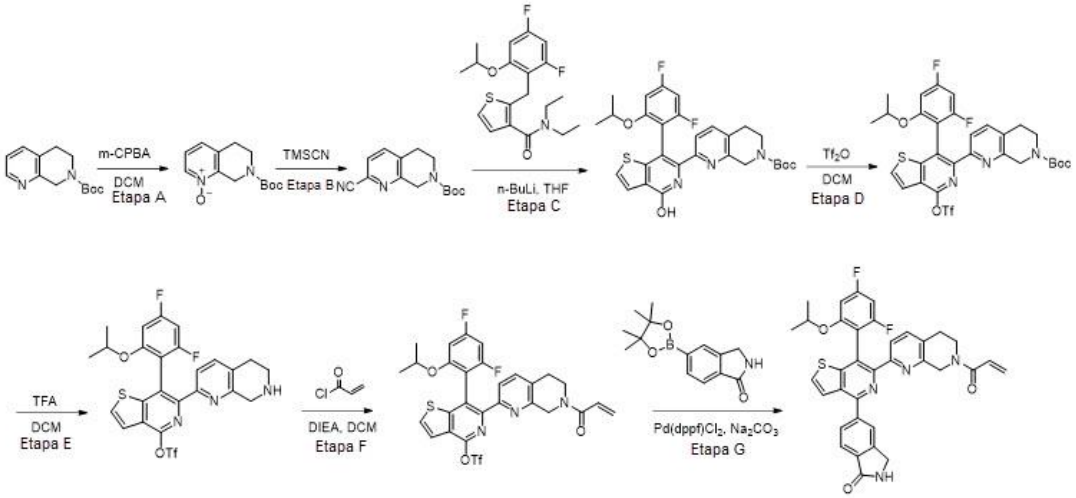
[0556] **Etapa C:** Preparación de 3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina: A una solución de 3-bromo-6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (600 mg, 1,87 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL)/agua (1,5 mL) se le agregaron ácido (4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)borónico (555 mg, 2,80 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (216 mg, 0,187 mmol) y Na_2CO_3 (594 mg, 5,61 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h en ar. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc=1/1 a 1/2) para proporcionar 3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (600 mg, 81% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 395,3 (M+H).

[0557] **Etapa D:** Preparación de 2-bromo-3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina: A una solución de 3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (340 mg, 0,862 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se le agregó nitrito (267 mg, 2,59 mmol) por goteo a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 0,5 h. Se agregó CuBr (370 mg, 2,59 mmol) lentamente a -10 °C. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 2 h. La reacción se inactivó con solución de NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc=3/1) para proporcionar 2-bromo-3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-5- (trifluorometil)piridina (30 mg, 8% de rendimiento). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,04 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69-6,76 (m, 2H), 4,45-4,55 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

[0558] **Etapa E:** Preparación de 1-[3-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 2-bromo-

3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina (8,0 mg, 0,018 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL)/agua (0,2 mL) se le agregaron ácido (6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il)borónico (8,1 mg, 0,035 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,0 mg, 0,0018 mmol) y Na_2CO_3 (5,6 mg, 0,052 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h en ar. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-[3-[3-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona (5,1 mg, 51% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02-8,10 (m, 3H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75-6,95 (m, 3H), 6,25-6,29 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,70-4,75 (m, 2H), 4,43 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,97 (s, 6H). LCMS ESI (+) m/z 566,3 (M+H).

Ejemplo sintético 54: Síntesis de 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona (**Compuesto 411**)



[0559] **Etapa A:** Preparación de 1-oxido-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridin-1-ium-7-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridina-7-carboxilato de terc-butilo (760 mg, 3,24 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó m-CPBA (1120 mg, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. La capa acuosa se extrajo con DCM. Se separaron los orgánicos combinados, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (5% MeOH en DCM) para proporcionar 1-oxido-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridin-1-ium-7-carboxilato de terc-butilo (880 mg, 87% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 250,9 (M+H).

[0560] **Etapa B:** Preparación de 2-ciano-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridina-7-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 1-oxido-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridin-1-io-7-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 3,20 mmol) en DCM (5 mL) se le agregaron cianuro de trimetilsililo (0,860 mL, 6,39 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoílo (0,590 mL, 6,39 mmol), Se agitó la solución a 40 °C durante 16 h. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los orgánicos entonces se separaron, se secaron en $MgSO_4$, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 40% EtOAc en hexanos para proporcionar 2-ciano-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridina-7-carboxilato de terc-butilo (510 mg, 49% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 260,0 (M+H).

[0561] **Etapa C:** Preparación de 2-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-

6-il]-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridina-7-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-ciano-6,8-dihidro-5H-1,7- naftiridina-7-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,93 mmol) en THF (14 mL) se le agregó 2-[(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (872 mg, 2,37 mmol) a -60 °C en atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La reacción se inactivó con agua. Después de ajustar el pH a 5, la mezcla se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 50% EtOAc en hexanos para proporcionar 2-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridina-7-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 51% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 553,8 (M+H).

[0562] Etapa D: Preparación de 2-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridina-7-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridina-7-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,08 mmol) en DCM (15 mL) se le agregaron Tf_2O (1070 mg, 3,79 mmol) y piridina (1,20 mL, 10,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 20 % EtOAc en hexanos para proporcionar 2-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridina-7-carboxilato de terc-butilo (580 mg, 70% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 685,7 (M+H).

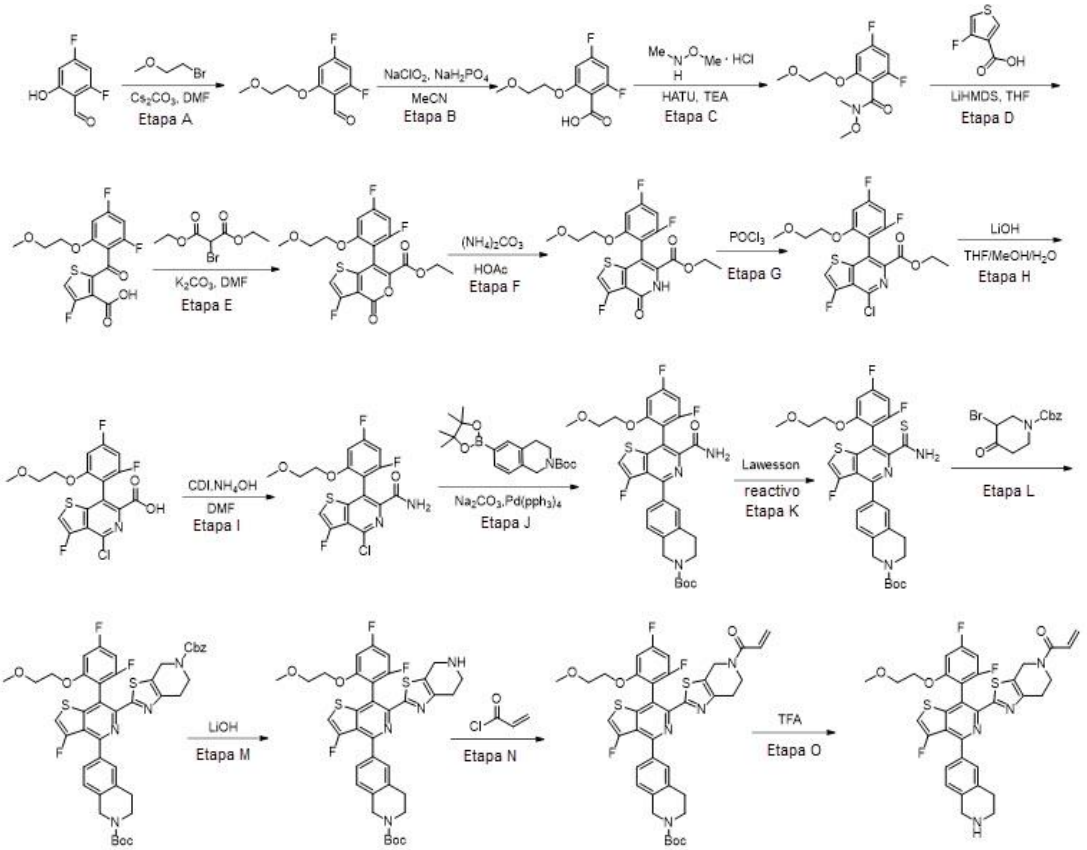
[0563] Etapa E: Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]: Una solución de trifluorometanosulfonato de [6-[6-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-5-metil-2-piridil]-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (580 mg, 0,861 mmol) en TFA (6,6 mL) y DCM (20 mL) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (580 mg, en bruto), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 586,0 (M+H).

[0564] Etapa F: Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (580 mg, 0,990 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó cloruro de acriloílo(0,12 mL, 1,5 mmol) y DIEA (0,71 mL, 4,0 mmol). Se agitó la solución a -60 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$, y el residuo se absorbió en DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con elución con 50% de EtOAc en hexanos para proporcionar trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (570 mg, 81% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 640,1 (M+H).

[0565] Etapa G: Preparación de 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona: Una mezcla de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-1,7-

naftiridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (70 mg, 0,11 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (43 mg, 0,16 mmol), Na_2CO_3 (23 mg, 0,22 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 0,016 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se agitó en argón a 100 ℃ durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía ultrarrápida en columna con elución con 5% MeOH en DCM seguida por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(7-prop-2-enoíl-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona (17 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 16,6, 10,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 17,8, 7,4 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 16,8, 8,8 Hz, 1H), 5,82 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,62 – 4,44 (m, 3H), 3,95 – 3,85 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 11,0, 5,8 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (dd, J = 20,4, 5,8 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 623,2 (M+H).

Ejemplo sintético 55: Síntesis de 1-[2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 434**)



[0566] **Etapa A:** Preparación de 2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzaldehído: A una solución de 2,4-difluoro-6-hidroxi-benzaldehído (3,00 g, 19,0 mmol) en DMF (30 mL) se le agregó 1-bromo-2-metoxi-etano (3,42 g, 24,7 mmol) y carbonato de cesio (12,4 g, 38,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con solución de salmuera saturada dos veces, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzaldehído (4,0 g, 98% de

rendimiento) como un sólido amarillo claro. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 217,1 (M+H).

[0567] **Etapa B:** Preparación de ácido 2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzoico: A una solución de 2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzaldehído (1,60 g, 7,40 mmol) en MeCN/agua (24 mL/8 mL) se le agregaron $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ (11,6 g, 74,0 mmol) y $NaClO_2$ (2,67 g, 29,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzoico (1,20 g, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 13,39 (s, 1H), 6,87-6,96 (m, 2H), 4,18 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 233,0 (M+H).

[0568] **Etapa C:** Preparación de 2,4-difluoro-N-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-benzamida: A una solución de ácido 2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzoic (1,20 g, 5,16 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó HATU (2,55 g, 6,71 mmol) y TEA (1,56 g, 15,5 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Entonces se agregó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,750 g, 7,75 mmol). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 30 min. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y el producto se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 2:1) para proporcionar 2,4-difluoro-N-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-benzamida (1,3 g, 92% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 276,2 (M+H).

[0569] **Etapa D:** Preparación de ácido 2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzoíl]-4-fluoro-tiofeno-3-carboxílico: A una solución de ácido 4-fluorotiofeno-3-carboxílico (0,690 g, 4,72 mmol) en THF (6 mL) a -60 °C en atmósfera de argón se le agregó LiHMDS (10,5 mL, solución 1,0 M en THF, 10,5 mmol). La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min. Entonces se agregó 2,4-difluoro-N-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-N-metil-benzamida (1,30 g, 4,72 mmol). La mezcla se calentó a 30 °C y se agitó durante 4 h en atmósfera de argón. Se agregó una solución de HCl acuoso 1 N a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 5. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar ácido 2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzoíl]-4-fluoro-tiofeno-3-carboxílico (180 mg, 11% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 360,9 (M+H).

[0570] **Etapa E:** Preparación de 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-4-oxo-tieno[3,2-c]piran-6-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzoíl]-4-fluoro-tiofeno-3-carboxílico (180 mg, 0,490 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó 2-bromopropanodioato de dietilo (155 mg, 0,640 mmol) y K_2CO_3 (135 mg, 0,980 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 64 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y H_2O (50 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con solución de salmuera saturada, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se

concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-4-oxo-tieno[3,2-c]piran-6-carboxilato de etilo (200 mg, 95% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 428,9 (M+H).

[0571] **Etapa F:** Preparación de 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo: A una solución de 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-4-oxo-tieno[3,2-c]piran-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0,460 mmol) en ácido acético (2 mL) se le agregó $(NH_4)_2CO_3$ (898 mg, 9,34 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 hora. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo: hexano =1:1) para proporcionar 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (130 mg, 66% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 427,9 (M+H).

[0572] **Etapa G:** Preparación de 4-cloro-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo: Una solución de 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (130 mg, 0,300 mmol) en $POCl_3$ (3 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo:hexano =1:1) para proporcionar 4-cloro-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (130 mg, 97% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 445,9 (M+H).

[0573] **Etapa H:** Preparación de ácido 4-cloro-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico: A una solución de 4-cloro-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (130 mg, 0,290 mmol) en THF/MeOH/ agua (3 mL/1 mL/1 mL) se le agregó hidróxido de litio (69,8 mg, 2,91 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se agregó solución acuosa 1 N de HCl para ajustar el pH a 3. La solución se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 4-cloro-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico (120 mg, 99% de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 417,9 (M+H).

[0574] **Etapa I:** Preparación de 4-cloro-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxamida: A una solución de ácido 4-cloro-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico (120 mg, 0,280 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó N,N'-carbonildiimidazol (466 mg, 2,87 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 0,5 h. La mezcla se agregó a una solución de amoníaco acuoso (5 mL), y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h adicional. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo:hexano =2:1) para proporcionar 4-cloro-

7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxamida (80 mg, 67% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 416,9 (M+H).

[0575] **Etapa J:** Preparación de 6-[6-carbamoíl-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 4-cloro-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxamida (80 mg, 0,19 mmol) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (103 mg, 0,280 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) /agua (0,4 mL) se le agregó Na_2CO_3 (61 mg, 0,57 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (22 mg, 0,019 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 h en Ar. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo: hexano = 2:1) para proporcionar 6-[6-carbamoíl-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 47% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 614,0 (M+H).

[0576] **Etapa K:** Preparación de 6-[6-carbamotioíl-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[6-carbamoíl-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,090 mmol) en THF (2 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (47 mg, 0,12 mmol). La solución de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (hexanos: acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 6-[6-carbamotioíl-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 53% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 630,2 (M+H).

[0577] **Etapa L:** Preparación de 2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo: A una solución de 6-[6-carbamotioíl-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,048 mmol) en etanol (2 mL) se le agregó 3-bromo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (37 mg, 0,12 mmol). La solución se agitó entonces a 70 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió hasta t.a. y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (hexano:acetato de etilo =1:1) para proporcionar 2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (28 mg, 70% de rendimiento).

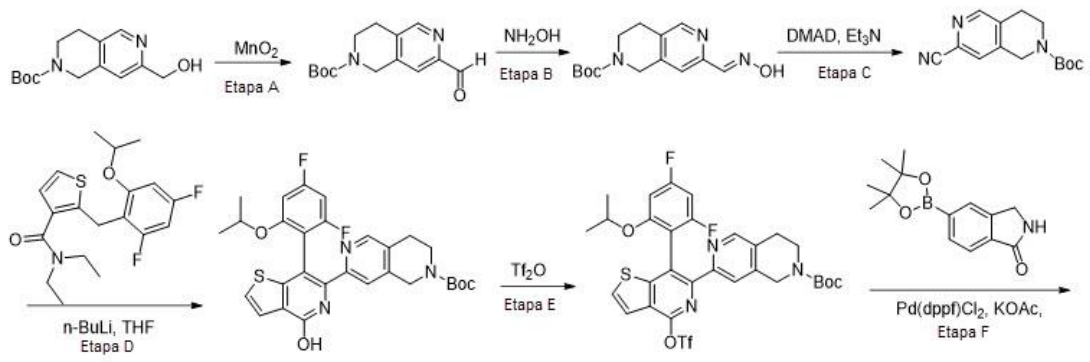
[0578] **Etapa M:** Preparación de 6-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (28 mg, 0,033 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (2 mL) se le agregó hidróxido dew litio (200 mg, 8,35 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua. El producto se extrajo con EtOAc, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron

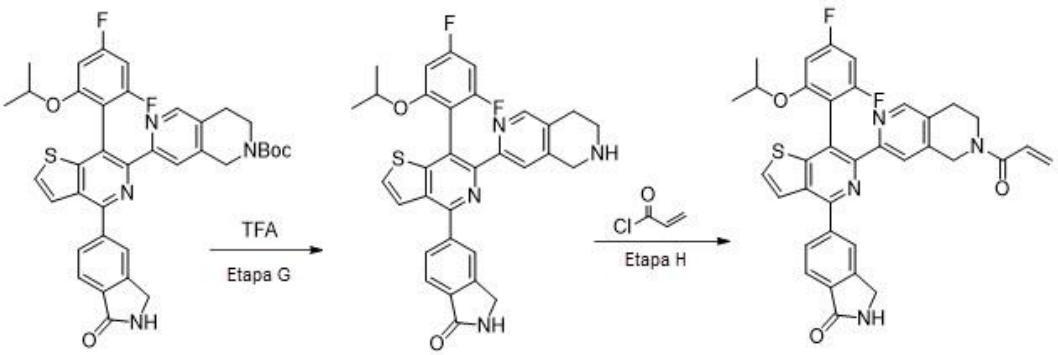
a sequedad para proporcionar 6-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo en bruto (30 mg, 96% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 709,0 (M+H).

[0579] **Etapa N:** Preparación de 6-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-6-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,032 mmol) y trietilamina (0,015 mL, 0,11 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó cloruro de acriloílo (0,0054 mL, 0,066 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 10 min. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar de 6-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (19 mg, 78% de rendimiento).

[0580] **Etapa O:** Preparación de 1-[2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 6-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-6-(5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (19 mg, 0,025 mmol) en DCM (1 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,53 mL, 6,9 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y liofilizó para proporcionar 1-[2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona (20 mg, 90% de rendimiento) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71-7,79 (m, 2H), 7,38-7,45(m, 2H), 6,71-6,93 (m, 3H), 6,21-6,30 (m, 1H), 5,75-5,86 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,85-4,14 (m, 4H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,62-2,74 (m, 2H). LCMS ESI (+) m/z 662,9 (M+H).

Ejemplo sintético 56: Síntesis de 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-2,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona (**Compuesto 453**).





[0581] **Etapa A:** Preparación de 7-formil-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de *terc*-butilo: A una solución de 7-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1*H*-2,6-naftiridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (2,20 g, 8,32 mmol) en THF (10 mL) se le agregó dióxido de manganeso (10,9 g, 125 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche. Se filtró la mezcla a través de celite y se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 7-formil-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (2,10 g, 96% de rendimiento) como un sólido marrón pálido. LCMS ESI (+) m/z 263,1 (M+H).

[0582] **Etapa B:** Preparación de 7-[(E)-hidroxiiminometil]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 7-formil-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo (2,10 g, 8,01 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (835 mg, 12,0 mmol) en etanol (40 mL) y agua (8 mL) se le agregó hidróxido de sodio (480 mg, 12,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche entonces se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 3% MeOH en DCM para obtener 7-[(E)-hidroxiiminometil]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo (2,20 g, 99% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 278,2 (M+H).

[0583] **Etapa C:** Preparación de 7-ciano-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 7-[(E)-hidroxiiminometil]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo (2,20 g, 7,93 mmol) y trietilamina (803 mg, 7,93 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se le agregó acetilonedicarboxilato de dimetilo (2,00 mL, 15,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a t,a, durante la noche, entonces se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 40% EtOAc en hexanos para proporcionar 7-ciano-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 260 (M+H).

[0584] **Etapa D:** Preparación de 7-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (697 mg, 1,90 mmol) en THF (8 mL) se le agregó n-BuLi (2,4 M en hexanos, 0,78 mL, 1,88 mmol) a -60 °C en argón, La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min. Entonces se agregó 7-ciano-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,54 mmol) en THF a -60 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua. Se agregó HCl 1 N para

ajustar el pH a 5-6. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=40:1) para proporcionar 7-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 29% de rendimiento) como un sólido. LCMS ESI (+) m/z 553,8 (M+H).

[0585] Etapa E: Preparación de 7-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 7-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,506 mmol) y piridina (0,410 mL, 5,06 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (285 mg, 1,01 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y luego se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 5:1) para proporcionar 7-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridin-2-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 66% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 686,1 (M+H).

[0586] Etapa F: Preparación de 7-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-(1-oxoisoindolin-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 7-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,160 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (54 mg, 0,21 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 0,016 mmol) y acetato de potasio (31 mg, 0,32 mmol) en 1,4-dioxano (0,3 mL) y agua (3 mL) se agitó a 70 °C en argón durante 30 min. La reacción se concentró a sequedad. El bruto se purificó entonces mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 60% EtOAc en hexanos para proporcionar 7-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-(1-oxoisoindolin-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 84% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 669,2 (M+H).

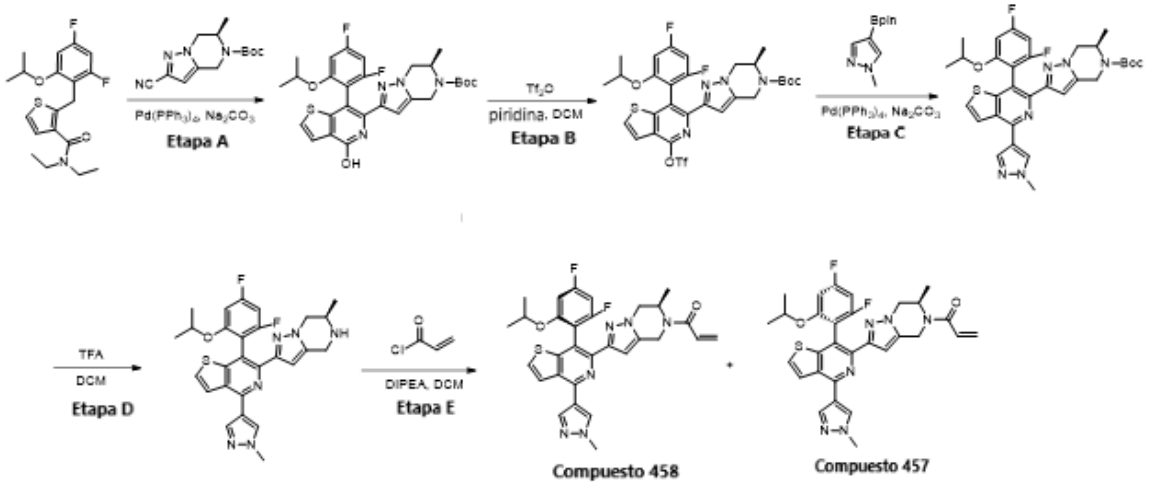
[0587] Etapa G: Preparación de 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona: A una solución de 7-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-4-(1-oxoisoindolin-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-2,6-naftiridina-2-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,14 mmol) en DCM (2,5 mL) se le agregó TFA (1 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h entonces se concentró para obtener 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona (90 mg, en bruto) como un sólido marrón. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 569,2 (M+H).

[0588] Etapa H: Preparación de 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-2,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona: A una solución de 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona (90 mg, 0,16 mmol) y DIEA (0,28 mL, 1,6 mmol) en DCM (4 mL) se le agregó cloruro de acriloílo (0,019 mL, 0,24 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 15 min. La reacción se inactivó con solución

de $NaHCO_3$ acuoso. A continuación, se separaron los compuestos orgánicos y se secaron ($MgSO_4$) antes de llevarlos a sequedad. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice con elución con 4% MeOH en DCM seguida por HPLC preparativa (columna: Gemini-C18 150 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: ACN-H_2O (0,1% de TFA); gradiente: 20-50%) para proporcionar 5-[7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-(6-prop-2-enoíl-7,8-dihidro-5H-2,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]isoindolin-1-ona (9,0 mg, 9% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 – 8,17 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 26,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,73 (m, 1H), 6,68 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 6,62 – 6,54 (m, 1H), 6,27 – 6,16 (m, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 29,0 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,55 – 4,41 (m, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,95 – 2,80 (m, 2H), 1,07 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,92 (dd, *J* = 22,4, 5,8 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 623,2 (M+H).

[0589] **Etapa I**: Preparación de (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi) fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (200 mg, 0,521 mmol) en THF (3 mL) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,22 mL, 0,55 mmol) a -70 °C en atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de (4S,7S)-2-ciano-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,434 mmol) en THF (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo en bruto (220 mg, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 587,0 (M+H).

Ejemplo sintético 57: Síntesis de 1-((R)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 456**) y 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 457**).



[0590] **Etapa A:** Preparación de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-hidroxitieno[3,2-

c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 2-[(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)metil]-*N*,*N*-dietil-tiofeno-3- carboxamida (790 mg, 2,15 mmol) en THF (8 mL) a -78 °C se le agregó n-butillitio (2,5 M en hexanos, 0,932 mL, 2,33 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se agregó terc-butil-(6R)-2-ciano-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato (470 mg, 1,79 mmol) en THF (3 mL) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua, y se le agregó HCl 1 N para ajustar el pH a 5-6. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=5:1 a DCM:MeOH=10:1) para proporcionar (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 90% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 557,0 (M+H).

[0591] Etapa B: Preparación de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 1,62 mmol) y piridina (0,880 mL, 8,08 mmol) en DCM (30 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,820 mL, 4,85 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. Se agregó solución acuosa saturada $NaHCO_3$ para inactivar la reacción. El producto se extrajo con DCM, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=4:1) para proporcionar (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi) tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (830 mg, 75% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 689,2 (M+H).

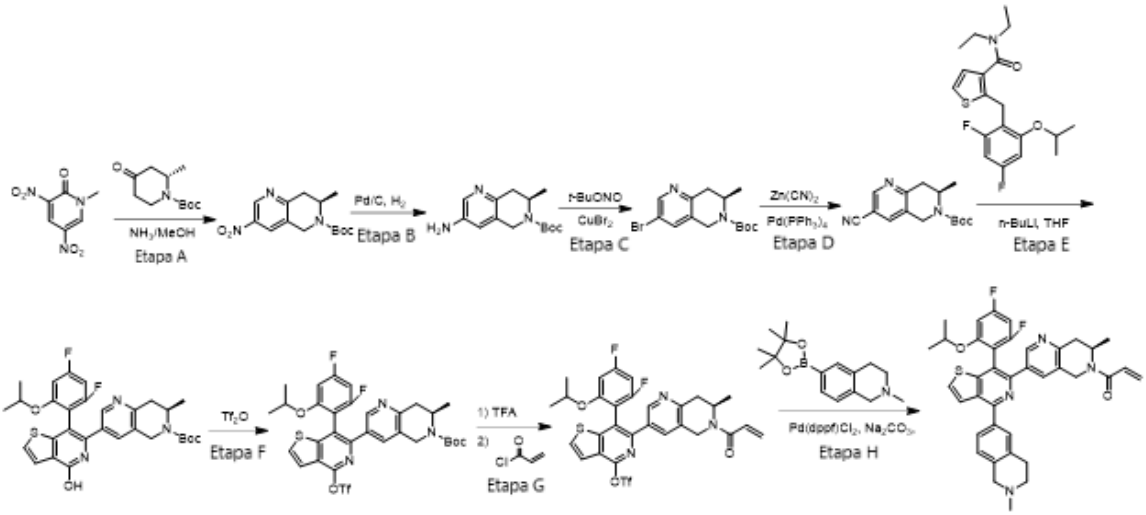
[0592] Etapa C: Preparación de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,581 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (242 mg, 1,16 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (67 mg, 0,058 mmol) y carbonato de sodio (123 mg, 1,16 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL)/agua (0,80 mL) se agitó a 95 °C durante 2 horas en N_2. Después de enfriar, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (286 mg, 79% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 621,0 (M+H).

[0593] Etapa D: Preparación de 7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (286 mg, 0,461 mmol) en DCM (6 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1,5 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla

se concentró a sequedad para obtener 7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina en bruto (300 mg) que se utilizó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 521,0 (M+H).

[0594] **Etapa E:** Preparación de 1-((R)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 456**) y 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 457**): A una solución agitada de 7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina (300 mg, 0,461 mmol) y DIPEA (0,510 mL, 2,88 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó cloruro de acriloílo (50,0 mg, 0,553 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado para inactivar la reacción, y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar 1-((6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (239 mg, 71% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereómeros. 230 mg de la mezcla se separaron mediante SFC quiral (CHIRAL ART Cellulose-SB, 3 cm x 25 cm, 5 µm, CO_2:MeOH (que contenía 0,1% de 2 mM NH_3-MeOH)=55:45) para proporcionar 1-((R)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 456**) (79,6 mg) como el primer pico, y 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 457**) (104,1 mg) como el segundo pico. **Compuesto 456**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,49-6,59 (m, 3H), 6,35 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,77 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,32-4,38 (m, 2H), 4,13-4,22 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H); LCMS ESI (+) m/z 575,2 (M+H). **Compuesto 457**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,50-6,63 (m, 3H), 6,35 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,8-5,2 (m, 2H), 4,25-4,43 (m, 2H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H); LCMS ESI (+) m/z 575,2 (M+H).

Ejemplo sintético 58: Síntesis de 1-((7R)-3-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 476**).



[0595] **Etapa A:** Preparación de (R)-7-metil-3-nitro-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo: Una mezcla de 1-metil-3,5-dinitro-piridin-2-ona (5,00 g, 25,1 mmol), (2R)-2-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,36 g, 25,1 mmol) y amoníaco 7 N en MeOH (36,0 mL, 251 mmol) en metanol (35 mL) se agitó a 60 °C durante 4 h. Tras completarse la reacción,, la mezcla resultante se concentró para proporcionar (R)-7-metil-3-nitro-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (6,60 g, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 294,0 (M+H).

[0596] **Etapa B:** Preparación de (R)-3-amino-7-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (7R)-7-metil-3-nitro-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo (7,00 g, 23,9 mmol) y Pd/C (0,510 g, 4,77 mmol) en metanol (150 mL) se agitó a t.a. en H_2 durante 12 h. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla resultante. El filtrado se concentró para proporcionar (R)-3-amino-7-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (6,20 g, 89% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 264,0 (M+H).

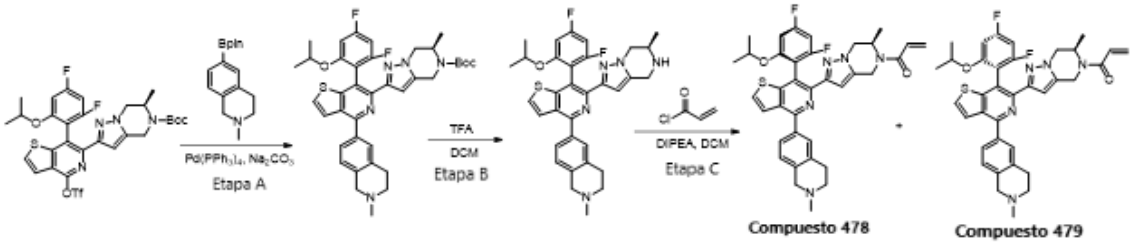
[0597] **Etapa C:** Preparación de (R)-3-bromo-7-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de (7R)-3-amino-7-metil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridina-6-carboxilato te terc-butilo (6,20 g, 23,5 mmol) y $CuBr_2$ (7,89 g, 35,3 mmol) en MeCN (15 mL) se le agregó nitrito de terc-butilo (3,64 g, 35,3 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse la reacción, se agregó una solución de $Na_2S_2O_3$ (100 mL) acuoso saturado. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo= 0 a 30%) para proporcionar (R)-3-bromo-7-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (6,50 g, 80%) como un aceite marrón. LCMS ESI (+) m/z 327,0 (M+H).

[0598] **Etapa D:** Preparación de (R)-3-ciano-7-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (7R)-3-bromo-7-metil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo (6,50 g, 19,9 mmol), $Zn(CN)_2$ (4,66 g, 39,7 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2,29 g, 1,99 mmol) en DMA (100 mL) se agitó a 120 °C en N_2 durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con

agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/EtOAc=0-30%) para proporcionar (R)-3-ciano-7-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (4,50 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 273,9 (M+H).

[0599] **Etapa E a etapa H:** Preparación de 1-((7R)-3-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo sintético 54, etapa C a etapa G, al utilizar (R)-3-ciano-7-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-ciano-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridina-7-carboxilato de terc-butio en la etapa C, y al utilizar 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina en lugar de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona en la etapa G. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice con elución con 0-10% MeOH en DCM seguida por HPLC preparativa (columna: Gemini-C18 150 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: ACN-H_2O (0,1% de TFA); gradiente: 20-40%) para proporcionar 1-((7R)-3-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)prop-2-en-1-ona como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 – 8,46 (m, 1H), 8,14 – 7,96 (m, 1H), 7,96 – 7,82 (m, 3H), 7,75 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,99 – 6,78 (m, 2H), 6,75 – 6,62 (m, 1H), 6,28 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,45 – 5,23 (m, 1H), 4,84 – 4,23 (m, 5H), 3,95 – 3,77 (m, 1H), 3,61 – 2,94 (m, 4H), 3,21 – 2,90 (m, 4H), 1,49 – 0,91 (m, 9H). LCMS ESI (+) m/z 651,3 (M+H).

Ejemplo sintético 59: Síntesis de 1-((R)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 478**) y 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 479**).



[0600] **Etapa A:** Preparación de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,290 mmol), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina (238 mg, 0,871 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (34 mg, 0,029

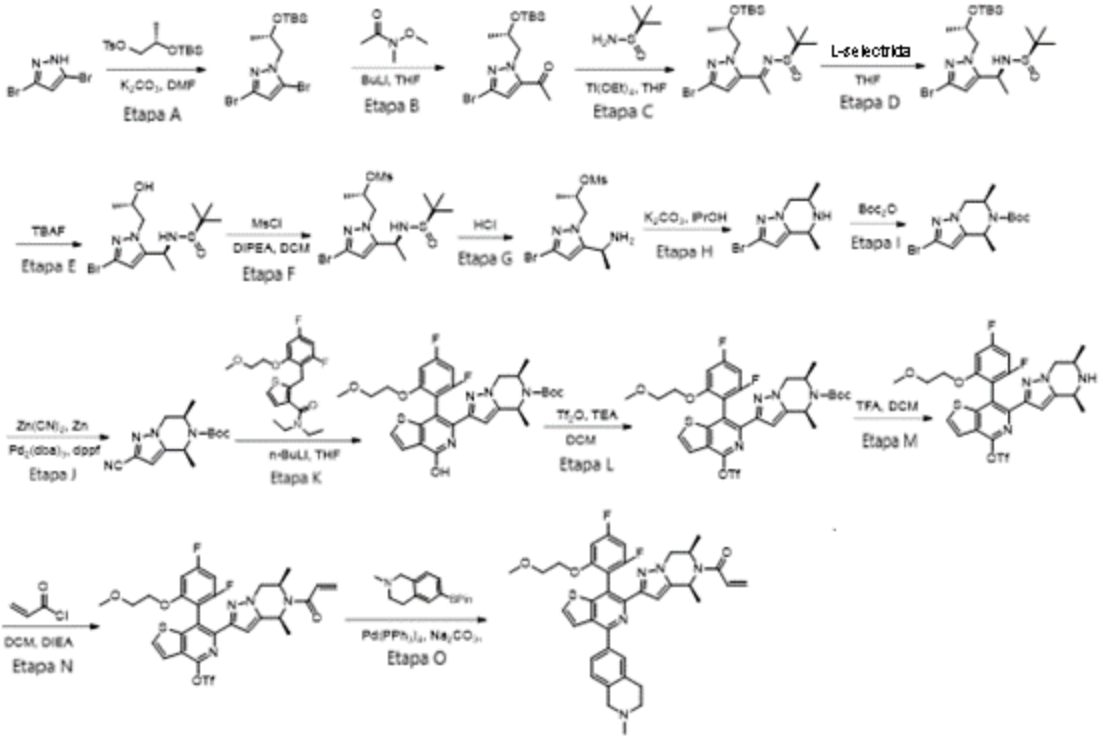
mmol) y carbonato de sodio (185 mg, 1,74 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL)/agua (1 mL) se agitó a 95 °C durante 2 horas en N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc a DCM:MeOH=10:1) para proporcionar (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 48% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 686,0 (M+H).

[0601] Etapa B: Preparación de 7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 0,14 mmol) en DCM (4 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (2,8 mL) a 20 °C, la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se concentró hasta sequedad para proporcionar 7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina en bruto (120 mg, 100% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 586,0 (M+H).

[0602] Etapa C: Preparación de 1-((R)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 478**) y 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 479**): A una solución agitada de 7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina (43 mg, 0,073 mmol) y DIPEA (0,039 mL, 0,22 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó cloruro de acriloílo (0,0072 mL, 0,088 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado para inactivar la reacción, y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-((6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (17 mg, 35% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereómeros. 98,9 mg de la mezcla se separararon mediante SFC quiral (CHIRAL ART Cellulose-SB, 3 cm x 25 cm, 5 µm, CO_2:[MeOH:DCM=2:1(0,1% de 2 mM NH_3-MeOH)]=75:25) para proporcionar 1-((R)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 478**) (29,0 mg) como el primer pico, y 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-isopropoxifenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 479**) (31,8 mg) como el segundo pico. **Compuesto 478**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,51-6,59 (m, 3H), 6,35 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,33-4,41 (m, 1H), 4,11-4,22 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,13 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,17 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H); LCMS ESI (+)

m/z 640,4 (M+H). **Compuesto 479**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 3H), 6,37 (d, J=18,3 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,77 (dd, J=1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,34-4,42 (m, 1H), 4,11-4,22 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,12 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J=6,0 Hz, 3H); LCMS ESI (+) m/z 640,3 (M+H).

Ejemplo sintético 60: Síntesis de 1-((4S,6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 480**)



[0603] **Etapa A:** Preparación de (S)-3,5-dibromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol: Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de [(2S)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropilo] (11,5 g, 33,4 mmol), K_2CO_3 (13,8 g, 100 mmol) y 3,5-dibromo-1H-pirazol (6,03 g, 26,7 mmol) en DMF (60 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc = 20:1→5:1) para proporcionar (S)-3,5-dibromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol (8,50 g, 64% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

[0604] **Etapa B:** Preparación de (S)-1-(3-bromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona: A una solución de (S)-3,5-dibromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol (8,00 g, 20,1 mmol) en THF (80 mL) se le agregó n-butillitio (2,5 M en hexanos, 9,64 mL, 24,1 mmol) por goteo a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, se agregó *N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (4.14 g, 40,2 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se absorbió con EtOAc, se lavó

con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con (éter de petróleo/ EtOAc=20:1→3:1) para proporcionar (S)-1-(3-bromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (5,80 g, 24% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 361,0 (M+H).

[0605] **Etapa C:** Preparación de (R)-*N*-((E)-1-(3-bromo-1-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol-5-il)etilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida: Una mezcla de S)-1-(3-bromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol-5-il)etan-1-ona (5,80 g, 4,82 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,17 g, 9,63 mmol) y etóxido de titanio (2,20 g, 9,63 mmol) en THF (50 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta t.a., la reacción se inactivó con agua. La mezcla de se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con (éter de petróleo/ EtOAc 20:1→1:1) para proporcionar (R)-*N*-((E)-1-(3-bromo-1-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol-5-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,60 g, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

[0606] **Etapa D:** Preparación de (R)-N-((S)-1-(3-bromo-1-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida: A una solución de (R)-*N*-((E)-1-(3-bromo-1-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol-5-il)etilidane)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,80 g, 3,87 mmol) en THF (30 mL) se le agregó L-selectrida (1,0 M en THF, 11,6 mL, 11,6 mmol) por goteo a -78 °C. Después de agitar durante 2 h, la reacción se calentó hasta t.a. La reacción se inactivó entonces con solución acuosa de NH_4Cl. La mezcla se absorbió con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con (éter de petróleo/ EtOAc=50/1→1:1) para proporcionar (R)-N-((S)-1-(3-bromo-1-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol-5-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,60 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 466,1 (M+H).

[0607] **Etapa E:** Preparación de (R)-N-((S)-1-(3-bromo-1-((S)-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida: Una mezcla de (R)-N-((S)-1-(3-bromo-1-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1H-pirazol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,00 g, 2,14 mmol) y TBAF (1,68 g, 6,43 mmol) en THF (10 mL) se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con (éter de petróleo:EtOAc 3:1→0:1) para proporcionar (R)-N-((S)-1-(3-bromo-1-((S)-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (620 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 352,0 (M+H).

[0608] **Etapa F:** Preparación de metanosulfonato de (S)-1-(3-bromo-5-((S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)etil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilo: A una solución de (R)-N-((S)-1-(3-bromo-1-((S)-2-hidroxipropil)-1H-pirazol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (620 mg, 1,76 mmol) y TEA (1070 mg, 10,6 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó cloruro de metanosulfonilo (0,21 mL, 2,6 mmol) en DCM (2 mL) por goteo a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, la reacción se calentó hasta t.a. y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con

DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar metanosulfonato de (S)-1-(3-bromo-5-((S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)etil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilo en bruto (740 mg, 98% de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS ESI (+) m/z 430,0 (M+H).

[0609] **Etapa G:** Preparación de metanosulfonato de (S)-1-(5-((S)-1-aminoetil)-3-bromo-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilo: A una mezcla de metanosulfonato de (S)-1-(3-bromo-5-((S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)etil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilo (320 mg, 0,744 mmol) en metanol (2 mL) se le agregó HCl 4 N en dioxano (1,0 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El solvente se retiró al vacío para proporcionar metanosulfonato de (S)-1-(5-((S)-1-aminoetil)-3-bromo-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilo (212 mg, 87% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS ESI (+) m/z 326,0 (M+H).

[0610] **Etapa H:** Preparación de (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: Una mezcla de metanosulfonato de (S)-1-(5-((S)-1-aminoetil)-3-bromo-1H-pirazol-1-il)propan-2-il (212 mg, 0,650 mmol) y K_2CO_3 (269 mg, 1,95 mmol) en isopropanol (5 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina en bruto (164 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 230,0 (M+H).

[0611] **Etapa I:** Preparación de (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (373 mg, 0,811 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,560 mL, 2,43 mmol) y K_2CO_3 (336 mg, 2,43 mmol) en isopropanol (5 mL) y agua (1 mL) se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se absorbió con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc = 4/1) para proporcionar (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 41% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 330,0 (M+H).

[0612] **Etapa J:** Preparación de (4S,6R)-2-ciano-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,333 mmol), cianuro de cinc (39 mg, 0,33 mmol), poder de Zn (5,4 mg, 0,083 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0,050 mmol) y dppf (37 mg, 0,0067 mmol) en DMA (3 mL) se agitó a 120 °C durante 16 h en Ar. Después de enfreiarse, la reacción se absorbió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) para proporcionar (4S,6R)-2-ciiano-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (52 mg, 56% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 277,1 (M+H).

[0613] **Etapa K:** Preparación de (4S,6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (48 mg, 0,12 mmol) en THF (2 mL) se le agregó n-butillitio (0,05 mL, 2,5 M en hexanos, 0,13 mmol) a

-78 °C por goteo. Después de agitar durante 30 min, se agregó una solución de (4S,6R)-2-ciano-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (34 mg, 0,12 mmol) en THF (0,5 mL) a -78 °C. La reacción se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 3 h adicionales. Después de inactivarla con NH_4Cl solución acuosa, la mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc =1/1) para proporcionar (4S,6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo en bruto (66 mg, 93% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 587,0 (M+H).

[0614] Etapa L: Preparación de (4S,6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de (4S,6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (66 mg, 0,11 mmol) y TEA (114 mg, 1,13 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,038 mL, 0,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0°C durante otras 2 h. La reacción se absorbió con DCM, se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y solución de salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc=3/1) para proporcionar (4S,6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (71 mg, 88% de rendimiento).

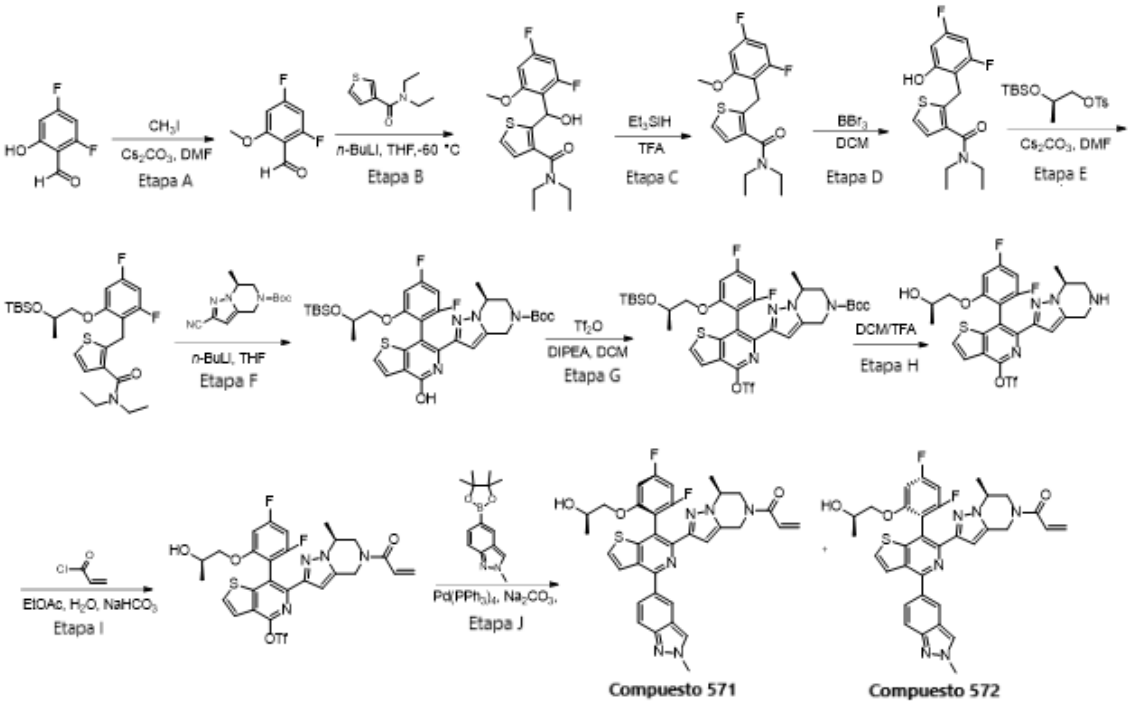
[0615] Etapa M: Preparación de trifluorometanosulfonato de 7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((4S,6R)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: Una mezcla de (4S,6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil) sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (71 mg, 0,099 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (0,15 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 hora. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de 7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((4S,6R)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo en bruto que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

[0616] Etapa N: Preparación de trifluorometanosulfonato de 6-((4S,6R)-5-acriloíl-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: El producto bruto de la etapa M se disolvió en DCM (3 mL). Se agregó TEA (100 mg, 0,988 mmol) seguido por la adición por goteo de cloruro de acriloílo (0,016 mL, 0,20 mmol) en DCM (0,5 mL) a -20 °C. La reacción se agitó a -20 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con solución de salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 6-((4S,6R)-5-acriloíl-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (34 mg, 51% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 672,9 (M+H).

[0617] Etapa O: Preparación de 1-((4S,6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metil-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 6-((4S,6R)-5-acriloíl-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (34 mg, 0,051 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (3,7 mg, 0,0051 mmol) y Na_2CO_3 (11 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en Ar. Después de enfriar hasta t.a., la mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/metanol=20/1) y HPLC preparativa para proporcionar 1-[(4S,6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (17 mg, 50% de rendimiento) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,95 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 - 6,90 (m, 2H), 6,63 - 6,73 (m, 1H), 6,25 – 6,37 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,30-5,42 (m, 1H), 4,63 - 4,74 (m, 2H), 4,41 - 4,60 (m, 2H), 3,71 – 4,21 (m, 4H), 3,33 – 3,50 (m, 5H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,38 - 1,49 (m, 3H), 0,81-0,92 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 670,0 (M+H).

Ejemplo sintético 61: Síntesis de 1-((S)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 571**) y 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 572**).



[0618] **Etapa A:** Preparación de 2,4-difluoro-6-metoxi-benzaldehído: Una mezcla de 2,4-difluoro-6-hidroxi-benzaldehído (10,0 g, 63,3 mmol), carbonato de potasio (17,0 g, 123 mmol) y yoduro de metilo (5,70 mL, 91,6 mmol) en DMF (150 mL) se agitó a 50 °C en un tubo sellado durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con MTBE. La fase orgánica se lavó con solución de

salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 2,4-difluoro-6-metoxi-benzaldehído (10,0 g, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

[0619] **Etapa B:** Preparación de 2-[(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-hidroxi-metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida: A una solución de N,N-dietiltiofeno-3-carboxamida (20,4 g, 111 mmol) en THF (5 mL) se le agregó n-butillitio (2,5 M en hexanos, 48,0 mL, 121 mmol) por goteo en Ar a -78 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 0,5 h, y entonces se agregó 2,4-difluoro-6-metoxi-benzaldehído (17,4 g, 101 mmol) a -60 °C. La temperatura se dejó elevar hasta 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h adicional. Se vertió la mezcla en agua. Se agregó solución de HCl 1 N acuoso por goteo para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con EtOAc/éter de petróleo (1/1) para proporcionar 2-[(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-hidroxi-metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (28,0 g, 78% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 338.1 (M+1-H_2O).

[0620] **Etapa C:** Preparación de 2-[(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida: A una solución de 2-[(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-hidroxi-metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (3,60 g, 10,1 mmol) en ácido trifluoroacético (72 mL) se le agregó trietilsilano (11,0 mL, 70,9 mmol) en Ar. La mezcla se agitó a ta durante 2 horas. Se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera, se secaron y concentraron. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice con elución con 25% EtOAc en éter de petróleo para proporcionar 2-[(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (3,00 g, 87% de rendimiento).

[0621] **Etapa D:** Preparación de 2-[(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida: A una solución de 2-[(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3- carboxamida (19,5 g, 57,5 mmol) en DCM (150 mL) se le agregó tribromuro de boro (72,0 g, 287 mmol) a -40 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se vertió en agua y se le agregó solución de Na_2SO_3 acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 2-[(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (17,0 g, 91% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS ESI (+) m/z 326 (M+H).

[0622] **Etapa E:** Preparación de 2-[[2-[(2R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropoxi]-4,6-difluoro-fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida: A una solución de 2-[(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (150 mg, 0,461 mmol) y Cs_2CO_3 (225 mg, 0,692 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó 4-metilbencenosulfonato de [(2R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropilo] (159 mg, 0,461 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/4) para proporcionar 2-[[2-[(2R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropoxi]-4,6-difluoro-fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (160 mg, 70% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,28-6,41 (m, 2H), 4,05-4,13 (m, 3H), 3,82-3,87 (m, 1H), 3,64-3,69 (m, 1H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 2H), 1,10-1,21 (m, 6H). 0,98-1,10 (m, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,03 (s, 3H).

[0623] **Etapa F:** Preparación de (7S)-2-[7-[2-[(2R)-2-[terc-butil(dimetil)silil] oxipropoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[[2-[(2R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropoxi]-4,6-difluoro-fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (152 mg, 0,306 mmol) en THF (3 mL) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,134 mL, 0,334 mmol) por goteo en Ar a –78 °C. Se agitó la mezcla a -60 °C durante 0,5 h en Ar. Se agregó una solución de (7S)-2-ciano-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (73 mg, 0,28 mmol) en THF (0,5 mL) a -60 °C. La temperatura se dejó aumentar hasta 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h adicional. La mezcla se vertió en agua y se agregó HCl acuoso 1 N para ajustar el pH a 5. La mezcla se diluyó con agua. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con solución de salmuera saturada, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) para proporcionar (7S)-2-[7-[2-[(2R)-2-[terc-butil(dimetil)silil] oxipropoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 63% de rendimiento).

[0624] **Etapa G:** Preparación de (7S)-2-[7-[2-[(2R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (7S)-2-[7-[2-[(2R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,175 mmol) y piridina (0,0420 mL, 0,524 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,059 mL, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con DCM. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/6) para proporcionar (7S)-2-[7-[2-[(2R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 87% de rendimiento).

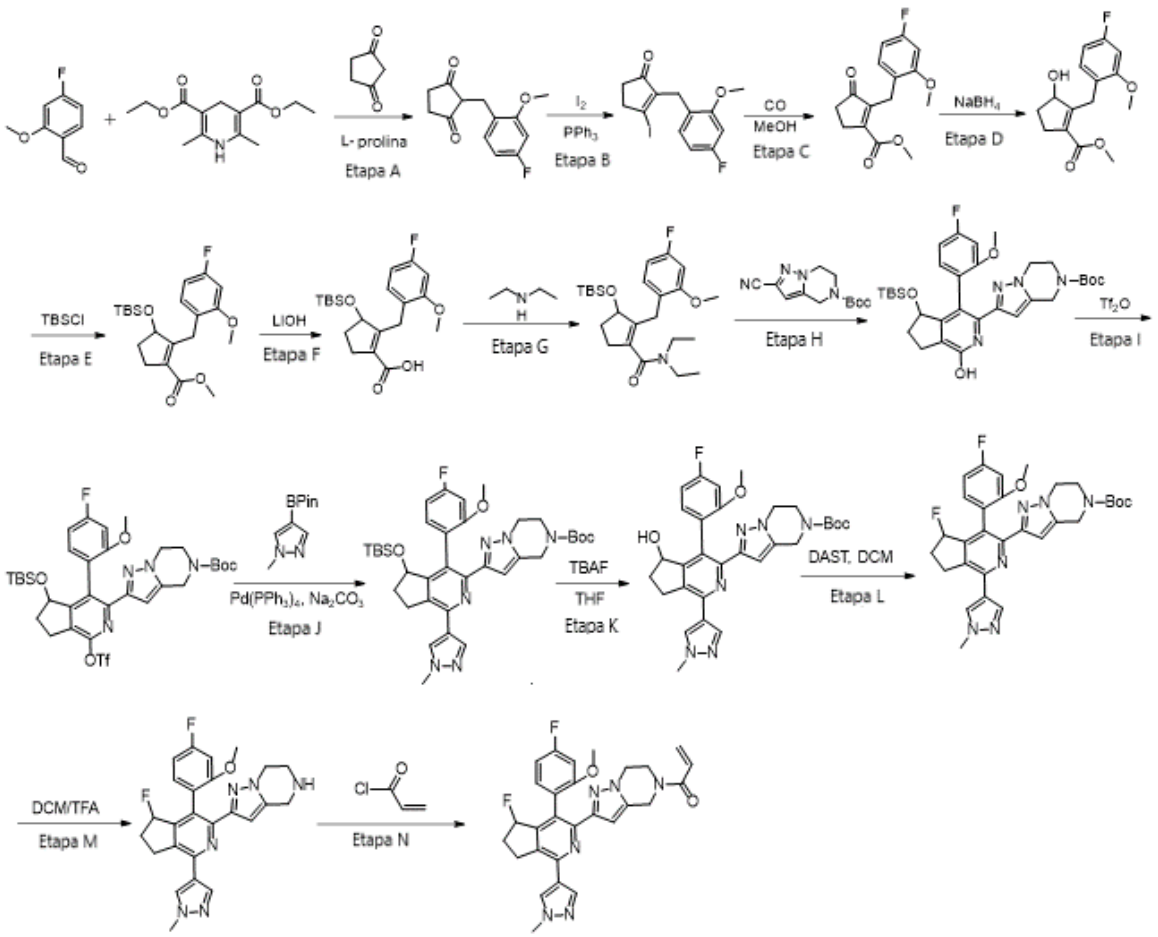
[0625] **Etapa H:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-[(2R)-2-hidroxipropoxi]fenil]-6-[(7S)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: (7S)-2-[7-[2-[(2R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 0.153 mmol) se disolvió en DCM (3 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL). La mezcla se agitó durante 1 h. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-[(2R)-2-hidroxipropoxi]fenil]-6-[(7S)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] en bruto (135 mg), que se utilizó en al siguiente etapa sin purificación adicional.

[0626] **Etapa I:** Preparación de trifluorometanosulfonato de 7-[2,4-difluoro-6-[(2R)-2-hidroxipropoxi]fenil]-6-[(7S)-7-metil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-[(2R)-2-hidroxipropoxi]fenil]-6-[(7S)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]

(135 mg, 0,125 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó N,N-diisopropilotilamina (0,076 mL, 0,44 mmol), seguida por cloruro de acriloílo (12 mg, 0,14 mmol) a -20 °C, la mezcla se agitó a -20 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-[(2R)-2-hidroxipropoxi]fenil]-6-[(7S)-7-metil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (120 mg, 100% de rendimiento).

[0627] **Etapa J:** Preparación de 1-((S)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 571**) y 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 572**): A una solución de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-[(2R)-2-hidroxipropoxi]fenil]-6-[(7S)-7-metil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (40 mg, 0,061 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol (20 mg, 0,079 mmol) y Na_2CO_3 (19 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (9,1 mg, 0,0079 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 4 h en Ar. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro , se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-((S)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 571**) (7,1 mg, 18% de rendimiento) y 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 572**) (5,5 mg, 14% de rendimiento). **Compuesto 571:** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 6,55 – 6,83 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 6,18 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 4H), 3,91 – 4,05 (m, 1H), 3,68 – 3,82 (m, 2H), 3,48 – 3,65 (m, 2H), 1,17-1,36 (m, 3H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H); LCMS ESI (+) m/z 641,0 (M+H). **Compuesto 572**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 6,78-6,95 (m, 2H), 6,58-6,68 (m, 1H), 6,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 4,07 – 4,16 (m, 1H), 3,71 – 3,94 (m, 4H), 1,21-1,39 (m, 3H), 0,90 (d, J = 6,2 Hz, 3H); LCMS ESI (+) m/z 641,0 (M+H).

Ejemplo sintético 62: Síntesis de 1-(2-(5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 574**).



[0628] **Etapa A:** Preparación de 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]ciclopentano-1,3-diona: Una mezcla de ciclopentano-1,3-diona (2,50 g, 25,5 mmol), 4-fluoro-2-metoxi-benzaldehído (11,8 g, 76,5 mmol), 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (6,45 g, 25,5 mmol) y L-prolina (147 mg, 1,27 mmol) en DCM (85 mL) se agitó a t.a. durante la noche. El solvente se retiró mediante evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=3/1 a EtOAc) para proporcionar 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]ciclopentano-1,3-diona (5,00 g, 83% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 237,1 (M+H).

[0629] **Etapa B:** Preparación de 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]-3-iodo-ciclopent-2-en-1-ona: A una solución de trifenilfosfina (6,65 g, 25,4 mmol) en acetonitrilo (120 mL) se le agregó yodo (6,44 g, 25,4 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 0,5 h. Se agregó 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]ciclopentano-1,3-diona (4,61 g, 19,5 mmol) y se agitó a 82 °C durante la noche. Se agregó solución saturada de tiosulfato de sodio para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1) para proporcionar 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]-3-yodo-ciclopent-2-en-1-ona en bruto (7,14 g) que se utilizó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 347,0 (M+H).

[0630] **Etapa C:** Preparación de 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]-3-oxo-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo: Una mezcla de 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]-3-yodo-ciclopent-2-en-1-ona (3,00 g, 8,67 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (634 mg, 0,867 mmol) y TEA (4,39 g, 43,3 mmol) en metanol (35 mL) se agitó a

100 °C durante 5 h en CO. El solvente se eliminó mediante evaporador rotatorio, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=3/1) para proporcionar 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]-3-oxo-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo (2,06 g, 85% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 279,1 (M+H).

[0631] **Etapa D:** Preparación de 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]-3-hidroxi-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo: A una solución de 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]-3-oxo-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,59 mmol) en metanol (25 mL) se le agregó borohidruro de sodio (272 mg, 7,19 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM dos veces. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]-3-hidroxi-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo (1,00 g, 99% de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa directamente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20-7,26 (m, 1H), 6,56-6,65 (m, 2H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,25-4,36 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 2H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 1H).

[0632] **Etapa E:** Preparación de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]ciclopenteno-1-carboxilato de metilo: A una solución de 2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]-3-hidroxi-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,57 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó imidazol (486 mg, 7,14 mmol), seguido por terc-butildimetilclorosilano (645 mg, 4,28 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. Después de la concentración, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1) para proporcionar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]ciclopenteno-1-carboxilato de metilo (1,40 g, 99% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02-7,08 (m, 1H), 6,64-6,69 (m, 2H), 4,75-4,82 (m, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81-3,90 (m, 4H), 2,80-2,91 (m, 2H), 2,56-2,70 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 1H), 0,97 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

[0633] **Etapa F:** Preparación de ácido 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil] ciclopenteno-1-carboxílico: A una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]ciclopenteno-1-carboxilato de metilo (1,40 g, 3,55 mmol) en THF (15 mL)/metanol (5 mL)/agua (5 mL) se le agregó LiOH (1,49 g, 35,5 mmol). La reacción se agitó a 15 °C durante 24 h. Después de la concentración, la reacción se diluyó con agua. Se agregó solución acuosa de HCl 2 N para ajustar el pH a 3. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró para proporcionar ácido 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]ciclopenteno-1-carboxílico (1,30 g, 96% de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 379,2 (M-H).

[0634] **Etapa G:** Preparación de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-N,N-dietil-2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]ciclopenteno-1-carboxamida: A una solución de ácido de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]ciclopenteno-1-carboxílico (600 mg, 1,58 mmol), trietilamina (0,660 mL, 4,73 mmol) y HATU (779 mg, 2,05 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó dietilamina (0,260 mL, 2,52 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con DCM.

Los orgánicos se lavaron con salmuera. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo=1/4) para proporcionar 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-N,N-dietil-2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]ciclopenteno-1-carboxamida (710 mg, 103% de rendimiento).

[0635] **Etapa H:** Preparación de 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil] oxi-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-N,N-dietil-2-[(4-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]ciclopenteno-1-carboxamida (300 mg, 0,689 mmol) en THF (10 mL) se le agregó LDA (2,0 M, 0,500 mL, 1,03 mmol) por goteo a -60 °C en Ar. La mezcla se agitó a -60 °C durante 0,5 h, y entonces se agregó una solución de 2-ciano-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (188 mg, 0,757 mmol) en THF (1 mL) a -60 °C. La temperatura se dejó aumentar hasta 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h adicional. La mezcla se vertió en agua y se agregó HCl acuoso 1 N para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con solución de salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH 20/1) para proporcionar 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil] oxi-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (156 mg, 37% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 611,3 (M+H).

[0636] **Etapa I:** Preparación de 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(trifluorometilsulfoniloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,344 mmol) y piridina (0,083 mL, 1,0 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,12 mL, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/4) para proporcionar 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(trifluorometilsulfoniloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (206 mg, 81% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 743,2 (M+H).

[0637] **Etapa J:** Preparación de 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(trifluorometilsulfoniloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (176 mg, 0,237 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (74 mg, 0,36 mmol) y Na_2CO_3 (75 mg, 0,71 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (26 mg, 0,036 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 6 h en Ar. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1-

metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (142 mg, 71% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 675,4 (M+H).

[0638] **Etapa K:** Preparación de 2-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-hidroxi-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,178 mmol) en THF (5 mL) se le agregó fluoruro de tetra-n-butilammonio (93 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (DCM/MeOH: 20/1) para proporcionar 2-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-hidroxi-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 60% de rendimiento), LCMS ESI (+) m/z 561,2 (M+H).

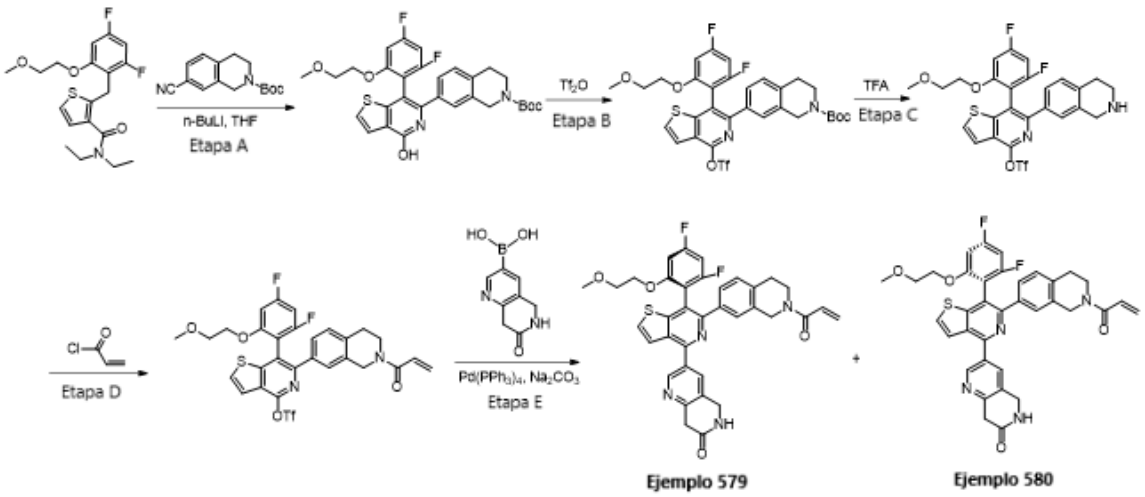
[0639] **Etapa L:** Preparación de 2-[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-hidroxi-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (21 mg, 0,032 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (0,0084 mL, 0,064 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (DCM/MeOH: 20/1) para proporcionar 2-[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 67% de rendimiento).

[0640] **Etapa M:** Preparación de 2-[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [c]piridin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de 2-[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (3 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina en bruto (15 mg, 100% de rendimiento), que se utilizó en al siguiente etapa sin purificación adicional.

[0641] **Etapa N:** Preparación de 1-[2-[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: 2-[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (15 mg, 0,021 mmol) en THF (1 mL) se agregó por goteo a una solución de K_2CO_3 (13 mg, 0,097 mmol) en agua (1 mL) y acetato de etilo (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 min. Una solución de cloruro de acriloílo (21 mg, 0,023 mmol) en DCM (0,2

mL) se agregó a la mezcla por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se separaron y se secaron (Na_2SO_4) antes de la concentración a sequedad. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar 1-[2-[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(1-metilpirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (5,2 mg, 47% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 – 8,49 (m, 1H), 8,17 – 8,27 (m, 1H), 7,16 – 7,28 (m, 1H), 6,66 – 6,99 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,57 – 5,98 (m, 3H), 4,09-4,32 (m, 4H), 4,00 – 4,08 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,40 – 3,50 (m, 1H), 3,11 – 3,25 (m, 2H), 2,37 – 2,56 (m, 2H). LCMS ESI (+) m/z 517,1 (M+H).

Ejemplo sintético 63: Síntesis de (R)-3-(6-(2-acriloíl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5,8-dihidro-1,6-naftiridin-7(6H)-ona (**Compuesto 579**) y (S)-3-(6-(2-acriloíl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5,8-dihidro-1,6-naftiridin-7(6H)-ona (**Compuesto 580**).



[0642] **Etapa A:** Preparación de 7-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato terc-butilo: A una solución de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (713 mg, 1,86 mmol) en THF (2 mL) se le agregó n-butillitio (2,5 M en hexanos, 0,81 mL, 2,0 mmol) a -60 °C en Ar. La solución entonces se agitó a -60 °C durante 20 min. Se agregó una solución de 7-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,55 mmol) en THF (0,5 mL). La mezcla se calentó hasta t.a. y se agitó durante 3 h. Se agregó solución acuosa 1 N de HCl para ajustar el pH a 6. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar 7-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (573 mg, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 568,2 (M+H).

[0643] **Etapa B:** Preparación de 7-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-

(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 7-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (573 mg, 1,01 mmol) y piridina (0,820 mL, 10,1 mmol) en DCM (10 mL)) se le agregó Tf_2O (0,850 g, 3,00 mmol) a 0 °C en Ar. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/8) para proporcionar 7-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (615 mg, 87% de rendimiento).

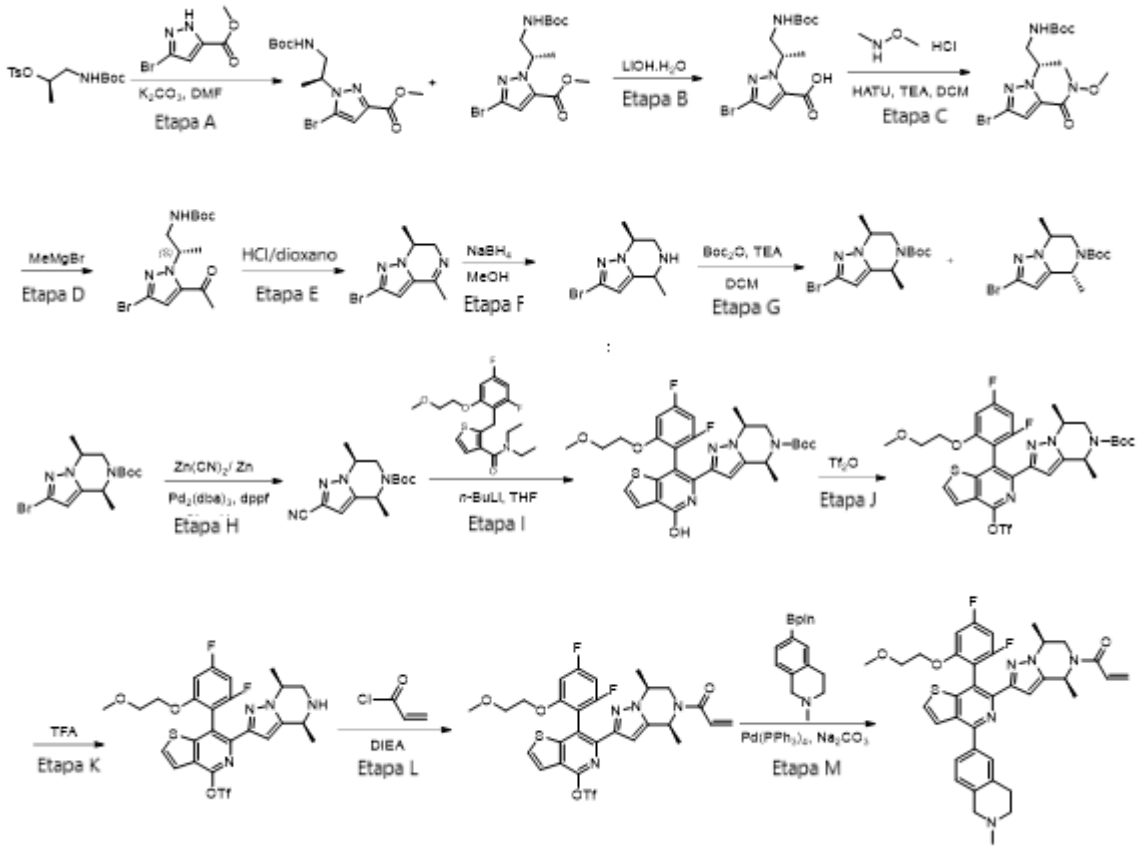
[0644] Etapa C: Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de 7-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (615 mg, 0,878 mmol) en DCM (9 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (3,0 mL). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] en bruto (901 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 600,9 (M+H).

[0645] Etapa D: Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(2-prop-2-enoíl-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] en bruto (901 mg, 0,878 mmol) en acetato de etilo/agua (8 mL/8 mL) se le agregó $NaHCO_3$ (1,26 g, 15,0 mmol) para ajustar el pH a 8. Una solución de cloruro de acriloílo (95 mg, 1,1 mmol) en DCM (1 mL) se agregó a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 1/5) para proporcionar trifluorometanesulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(2-prop-2-enoíl-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il] (440 mg, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 654,8 (M+H).

[0646] Etapa E: Preparación de (R)-3-(6-(2-acriloíl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5,8-dihidro-1,6-naftiridin-7(6H)-ona (**Compuesto 579**) y (S)-3-(6-(2-acriloíl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5,8-dihidro-1,6-naftiridin-7(6H)-ona (**Compuesto 580**): A una solución de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-(2-prop-2-enoíl-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (300 mg, 0,458 mmol) y ácido (7-oxo-6,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il)borónico (132 mg, 0,687 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL)/agua (0,8 mL) se le agregaron Na_2CO_3 (97 mg, 0,92 mmol)) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (53 mg, 0,046 mmol)). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 h en Ar. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH: 25/1) para proporcionar 3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-

metoxietoxi)fenil]-6-(2-prop-2-enoíl-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-6,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-7-ona (206 mg, 69% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereómeros. 99 mg de la mezcla se separaron mediante HPLC quiral (CHIRALPAK IG, 3 cm x 25 cm, 5 µm, hexano (que contenía 0,1% de DEA):(EtOH:DCM=1:1)=40:60) para proporcionar (R)-3-(6-(2-acriloíl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5,8-dihidro-1,6-naftiridin-7(6H)-ona (**Compuesto 579**) (39 mg) como el primer pico, y (S)-3-(6-(2-acriloíl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5,8-dihidro-1,6-naftiridin-7(6H)-ona (**Compuesto 580**) (38 mg) como el segundo pico. **Compuesto 579**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77-6,89 (m, 2H), 6,60-6,68 (m, 1H), 6,19-6,29 (m, 1H), 5,79 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz,1H), 4,66-4,78 (m, 4H), 3,95-4,13 (m, 2H), 3,80-3,92 (m, 3H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 2H); LCMS ESI (+) m/z 653,4 (M+H). **Compuesto 580**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,60-6,69 (m, 1H), 6,21-6,29 (m, 1H), 5,79 (dd, J = 2,1, 10,8 Hz, 1H), 4,67-4,79 (m, 4H), 3,96-4,14 (m, 2H), 3,81-3,92 (m, 3H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 2H); LCMS ESI (+) m/z 653,3 (M+H).

Ejemplo sintético 64: Síntesis de 1-[(4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 601**).



[0647] **Etapa A:** Preparación de 5-bromo-2-[(1S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil] pirazol-3- carboxilato de metilo: A una solución de 3-bromo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (3,00 g, 14,6 mmol) en DMF (50 mL) se le agregaron 4-metilbencenosulfonato de [(1R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etilo] (5,06 g, 15,4 mmol) y K_2CO_3 (4,04 g, 29,3 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró para proporcionar 5-bromo-2-[(1S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil] pirazol-3-carboxilato de metilo en bruto (5,30 g, 100% de rendimiento) como una mezcla 2:1 del 5-bromo-2-[(1S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil] pirazol-3-carboxilato de metilo deseado y el isómero no deseado (S)-5-bromo-1-(1-((terc-butoxicarbonil)-l2-azanoíl)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo. Los isómeros se separaron en la etapa C. LCMS ESI (+) m/z 361,9 (M+H).

[0648] **Etapa B:** Preparación de ácido 5-bromo-2-[(1S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]pirazol-3-carboxílico: A una solución de 5-bromo-2-[(1S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]pirazol-3-carboxilato de metilo (5,30 g, 14,6 mmol) en THF (15 mL), metanol (15 mL) y agua (15 mL) se le agregó hidróxido de litio (1,40 g, 58,5 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 6 h. Se agregó HCl acuoso 1 N para ajustar el pH a 2. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 5-bromo-2-[(1S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]pirazol-3-carboxílico en bruto (3,70 g, 73% de rendimiento) como un sólido amarillo. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 348,1 (M+H).

[0649] **Etapa C:** Preparación de N-[(2S)-2-[3-bromo-5-[metoxi(metil)carbamoíl]pirazol-1-il]propil]carbamato de terc-butilo: A una solución de ácido 5-bromo-2-[(1S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil] pirazol-3-carboxílico (3,70 g, 10,6 mmol) y N-metoximetanamina (0,780 g, 12,8 mmol) en DCM (50 mL) se le agregaron HATU (6,06 g, 15,9 mmol) y DIEA (5,70 mL, 31,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo=5:1) para proporcionar N-[(2S)-2-[3-bromo-5-[metoxi(metil)carbamoíl]pirazol-1-il]propil]carbamato de terc-butilo (2,44 g, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 391,0 (M+H).

[0650] **Etapa D:** Preparación de N-[(2S)-2-(5-acetil-3-bromo-pirazol-1-il)propil]carbamato de terc-butilo A una solución de N-[(2S)-2-[3-bromo-5-[metoxi(metil)carbamoíl]pirazol-1-il]propil]carbamato de terc-butilo (2,44 g, 6,24 mmol) en THF (30 mL) se le agregó por goteo bromuro de metilmagnesio (1,0 M en THF, 24,9 mL, 24,9 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a ta durante 4 horas. La solución se inactivó con una solución saturada acuosa de NH_4Cl y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar N-[(2S)-2-(5-acetil-3-bromo-pirazol-1-il)propil]carbamato de terc-butilo (1,90 g, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 345,9 (M+H).

[0651] **Etapa E:** Preparación de (7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina: A una solución de N-[(2S)-2-(5-acetil-3-bromo-pirazol-1-il)propil]carbamato de terc-butilo (1,90 g, 5,49 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le agregó HCl 4 N en dioxano (10 mL). La mezcla se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla se concentró. Se agregó solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado para ajustar el pH a 8. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar (7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina en bruto (1,40 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 227,9 (M+H).

[0652] **Etapa F:** Preparación de (7S)-2-bromo-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de (7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (1,40 g, 6,14 mmol) en metanol (15 mL) se le agregó $NaBH_4$ (929 mg, 24,6 mmol) a 0 °C en pequeñas partes. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar (7S)-2-bromo-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina en bruto (1,18 g, 84% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereómeros. LCMS ESI (+) m/z 229,9 (M+H).

[0653] **Etapa G:** Preparación de (4S,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato: A una solución de (7S)-2-bromo-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (1,18 g, 5,13 mmol), trietilamina (1,40 mL, 10,3 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó di-dicarbonato de terc-butilico (1,80 mL, 7,69 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=6:1) para proporcionar (4S,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato (430 mg, 25% de rendimiento) de terc-butilo y (4R,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-

6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (480 mg, 28% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 330,0 (M+H).

[0654] Etapa H: Preparación de (4S,7S)-2-ciano-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (4S,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 1,30 mmol), cinc (21 mg, 0,33 mmol), cianuro de cinc (229 mg, 1,95 mmol), dppf (73 mg, 0,13 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (60 mg, 0,065 mmol) en DMA (6 mL) se agitó a 120 °C durante 6 h en Ar. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante de fase inversa cromatografía en columna para proporcionar (4S,7S)-2-ciano-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 277,1 (M+H).

[0655] Etapa I: Preparación de (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (200 mg, 0,521 mmol) en THF (3 mL) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,22 mL, 0,55 mmol) a -70 °C en atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de (4S,7S)-2-ciano-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,434 mmol) en THF (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo en bruto (220 mg, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 587,0 (M+H).

[0656] Etapa J: Preparación de (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,375 mmol) y piridina (0,300 mL, 3,75 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,095 mL, 0,56 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=6:1) para proporcionar (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco.

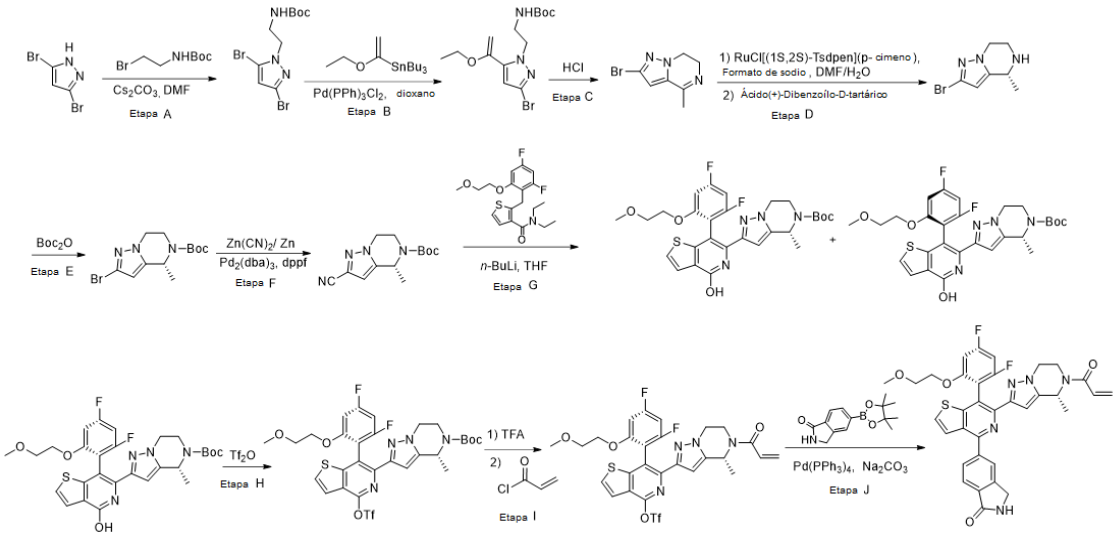
[0657] Etapa K: Preparación de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[rac-(4S,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,195 mmol) en DCM (2 mL) se

le agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL). La solución resultante se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[rac-(4S,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]trifluorometanosulfonato en bruto (150 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 618,9 (M+H).

[0658] **Etapa L:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(4S,7S)-4,7-dimetil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(4S,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (150 mg, 0,242 mmol) y $NaHCO_3$ (203 mg, 2,42 mmol) en acetato de etilo (3 mL) y agua (3 mL) se le agregó cloruro de acriloílo (0,030 mL, 0,36 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(4S,7S)-4,7-dimetil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (120 mg, 74% de rendimiento) como un sólido amarillo. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 672,8 (M+H).

[0659] **Etapa M:** Preparación de 1-[(4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(4S,7S)-4,7-dimetil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (25 mg, 0,037 mmol), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina (15 mg, 0,056 mmol) y Na_2CO_3 (0,026 mL, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,1 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (4,3 mg, 0,0037 mmol) en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-[(4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (8,4 mg, 31% de rendimiento) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,96 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65-6,92 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,19-6,34 (m, 1H), 5,46-5,86 (m, 2H), 4,21-4,81 (m, 4H), 3,71-4,2 (m, 4H), 3,33-3,68 (m, 5H), 3,12 (s, 3H), 3,02 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,33-1,56 (m, 6H). LCMS ESI (+) m/z 670,0 (M+H).

Ejemplo sintético 65: Síntesis de 5-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)isoindolin-1-ona (**Compuesto 617**).



[0660] **Etapa A:** Preparación de (2-(3,5-dibromo-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo: A una solución de 3,5-dibromo-1H-pirazol (15,0 g, 66,4 mmol) y N-(2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (17,1 g, 76,4 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó carbonato de cesio (32,5 g, 99,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h y luego se concentró. Al residuo se agregó agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (2-(3,5-dibromo-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (24,0 g, 98% de rendimiento) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0661] **Etapa B:** Preparación de (2-(3-bromo-5-(1-etoxivinil)-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo Una solución de N-[2-(3,5-dibromopirazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo (14,0 g, 37,9 mmol), 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (13,0 mL, 37,9 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,33 g, 1,90 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) se agitó a 100 °C durante 4 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró, entonces se agregó solución acuosa de fluoruro de potasio (200 mL) y EtOAc (200 mL). La mezcla se agitó durante otras 0,5 h. Se separó la capa orgánica y se lavó con solución de salmuera saturada, se secó con Na_2SO_4, antes de la concentración a sequedad. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1 a 10/1) para proporcionar (2-(3-bromo-5-(1-etoxivinil)-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (9,0 g, 66%) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 359 (M+H).

[0662] **Etapa C:** Preparación de 2-bromo-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina: Una solución de N-[2-[3-bromo-5-(1-etoxivinil)pirazol-1-il]etil]carbamato de terc-butilo (16,0 g, 44,4 mmol) en dioxano (50 mL) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (120 mL) se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en DCM y se agregó una solución de bicarbonato de sodio saturada para ajustar el pH a 8. Las capas orgánicas se separaron y se secaron en Na_2SO_4 antes de la concentración a sequedad para proporcionar 2-bromo-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (9,0 g, 95%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0663] **Etapa D:** Preparación de (4R)-2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de 2-bromo-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina en bruto (250,0 g, 1168 mmol) y

HCOONa (317,7 g, 4672 mmol) en DMF (1300 mL) y agua (1300 mL) se le agregó RuCl[(1S,2S)-Tsdpen](p-cimeno) (14,7 g, 23,4 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C en argón durante 24 h. La mezcla se extrajo con DCM. Se secaron los orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 antes de la concentración a sequedad. El bruto se purificó entonces mediante cromatografía en columna con elución con EtOAc para proporcionar 2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (136,0 g, 54% de rendimiento) como un sólido amarillo con 80% ee. Una solución de (4R)-2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina en bruto (76,0 g, 352 mmol) y ácido (+)-dibenzoíl-D-tartárico (128,5 g, 359,0 mmol) en EtOAc (4 L) se agitó a 75 °C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta t.a. y se filtró, y la torta del filtro se lavó con EtOAc (700 mL) para obtener un sólido blanco. El sólido se suspendió en EtOAc (4 L) y se agitó a 75 °C durante 10 h. Se enfrió la reacción a t.a. y se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc para obtener un sólido blanco. El sólido se absorbió en DCM. Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso para ajustar el pH a 9. Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 600 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar (4R)-2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (52,0 g, 68% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 216 (M+H).

[0664] **Etapa E:** Preparación de (4R)-2-bromo-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (136,0 g, 629,4 mmol) en DCM (1000 mL) se le agregaron trietilamina (263,0 mL, 1888 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (151,0 g, 692,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se lavó con agua (1000 mL). La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1 a 10/1) para proporcionar (4R)-2-bromo-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (198,0 g, 100% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,06 (s, 1H), 5,20-5,48 (m, 1H), 4,30-4,57 (m, 1H), 3,95-4,20 (m, 2H), 3,21-3,42 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 316 (M+H).

[0665] **Etapa F:** Preparación de (R)-2-ciano-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una suspensión de (4R)-2-bromo-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (198,0 g, 626,0 mmol), cianuro de cinc (103,0 g, 877,0 mmol), cinc (16,38 g, 250,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (41,66 g, 75,10 mmol) y tris(dibencilidaneacetona) dipaladio(0) (28,67 g, 31,30 mmol) en DMA (1200 mL) se agitó durante 14 h a 120 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se diluyó con agua (2000 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera saturada. Los orgánicos se separaron y se secaron en Na_2SO_4 antes de la concentración a sequedad. El bruto se purificó entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1 a 10/1) seguida por cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar (R)-2-ciano-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (148,0 g, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,46 (s, 1H), 5,22-5,51 (m, 1H), 4,35-4,60 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 1H), 4,05-4,18 (m, 1H), 3,21-3,42 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

LCMS ESI (+) m/z 263,1 (M+H).

[0666] Etapa G: Preparación de ((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (155 g, 404 mmol) en THF (1000 mL) se le agregó n-butillitio (157 mL, 2,5 M en hexanos, 393 mmol) a - 60 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, y entonces se le agregó (R)-2-ciano-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (97,80 g, 373,0 mmol) en THF (200 mL) por debajo de -50 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h. Se agregó agua (1,5 L) para inactivar la reacción. Se agregó solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH a 5-6. Se extrajo el producto con EtOAc (1,2 L x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo:5/2) tres veces para proporcionar el producto menos polar deseado (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (72,0 g, 34% de rendimiento) y el subproducto más polar (R)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (58,0 g, 27% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 573,2 (M+H).

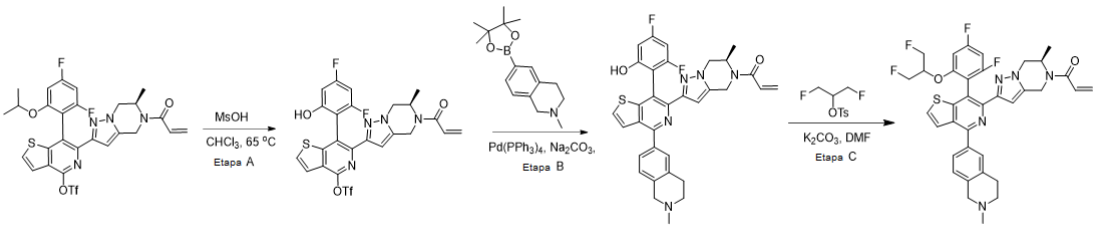
[0667] Etapa H: Preparación de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (20,00 g, 34,90 mmol) y piridina (13,80 g, 174,5 mmol) en DCM (150 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (12,0 mL, 69,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se vertió la mezcla en agua. El producto se extrajo con DCM, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con 20% EtOAc en éter de petróleo para proporcionar (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (22,0 g, 89% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,54-6,60 (m, 2H), 6,41-6,50 (m, 1H), 5,21-5,40 (m, 1H), 4,25-4,48 (m, 1H), 3,82-4,05 (m, 4H), 3,32-3,39 (m, 2H), 3,15-3,30 (m ,1H), 3,10 (s, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 705,2 (M+H).

[0668] Etapa I: Preparación de (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi) fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil) sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (1,04 g, 1,48 mmol) en DCM (6 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (2,0 mL). La mezcla se agitó a 24°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se absorbió en acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL). Se agregó $NaHCO_3$ (1,29 g, 15,3 mmol) seguido por una

solución de cloruro de acriloílo (0,160 g, 1,78 mmol) en DCM (2 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera y se secó (Na_2SO_4) antes de la concentración a sequedad. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con 20% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (0,750 g, 77% de rendimiento en dos etapas). LCMS ESI (+) m/z 659,1 (M+H).

[0669] **Etapa J:** Preparación de 5-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)isoindolin-1-ona: Una mezcla de (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 0,023 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (12 mg, 0,046 mmol), carbonato de sodio (4,8 mg, 0,046 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,6 mg, 0,0023 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,2 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)isoindolin-1-ona (11 mg, 74% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 11,0, 1,9 Hz, 1H), 6,74 – 6,87 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 11,6, 1,8 Hz, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,95 - 4,21 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,35-1,56 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 642,0 (M+H).

Ejemplo sintético 66: Síntesis de 1-[(6*R*)-2-[7-[2,4-difluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi] fenil]-4-(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 634**).



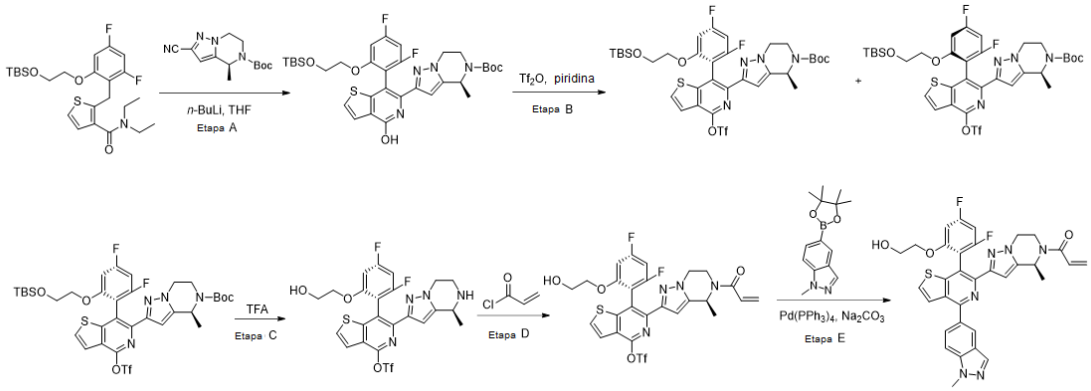
[0670] **Etapa A:** Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)-6-[(6R)-6-metil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6-[(6R)-6-metil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (300 mg, 0,467 mmol) en cloroformo (10 mL) se le agregó MsOH (0,91 mL, 14,0 mmol) y la mezcla se agitaron a 65 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se absorbió en agua, se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con DCM. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con elución con

60% EtOAc en hexanos para obtener trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)-6-[(6R)-6-metil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (230 mg, 82% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 600,6 (M+H).

[0671] **Etapa B:** Preparación de 1-[(6R)-2-[7-(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: Una mezcla de trifluorometanosulfonato de [7-(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)-6-[(6R)-6-metil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il] (230 mg, 0,383 mmol), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina (157 mg, 0,574 mmol), Na_2CO_3 (81 mg, 0,77 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0,038 mmol) se agitó en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) a 100 °C en N_2 durante la noche. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 8% de MeOH en DCM para proporcionar 1-[(6R)-2-[7-(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (170 mg, 74% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 598,1 (M+H).

[0672] **Etapa C:** Preparación de 1-[(6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]-4-(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: Una mezcla de 1-[(6R)-2-[7-(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (20 mg, 0,034 mmol), 4-metilbencenosulfonato de [2-fluoro-1-(fluorometil)etilo] (17 mg, 0,067 mmol) y K_2CO_3 (9,2 mg, 0,067 mmol) se agitó en DMF (5 mL) a 90 °C durante 12 h. Se concentró la reacción a sequedad y se absorbió el residuo en EtOAc.. La mezcla se lavó con agua y una solución de salmuera saturada. A continuación, se separaron los compuestos orgánicos y se secaron ($MgSO_4$) antes de llevarlos a sequedad. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 5 % de MeOH en DCM seguida por HPLC preparativa (ACN-H_2O (TFA al 0,1%)=25-60%) para proporcionar 1-[(6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]-4-(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (1,4 mg, 5% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,28 (dd, J = 24,1, 9,1 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,49 – 4,38 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 16,8, 7,7 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 675,7 (M+H).

Ejemplo sintético 67: Síntesis de 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 663**).



[0673] **Etapa A:** Preparación de (4S)-2-[7-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil] metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (2,74 g, 5,66 mmol) en THF (10 mL) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexanos, 2,47 mL, 6,18 mmol) por goteo en Ar. Se agitó la mezcla a -60 °C durante 0,5 h en Ar. Se agregó entonces (4S)-2-ciano-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,49 g, 5,66 mmol) a -60 °C. La temperatura se dejó aumentar hasta t.a. y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h adicionales. Se vertió la mezcla en agua. Se agregó solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH a 5. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/2 a 2/1) para proporcionar (4S)-2-[7-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (2,90 g, 53% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 673,3 (M+H).

[0674] **Etapa B:** Preparación de (S)-2-((S)-7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4S)-2-[7-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (5,40 g, 8,03 mmol) y piridina (5,06 g, 64,0 mmol) en DCM (25 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (5,70 g, 20,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con DCM. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/15 a 1/10) para proporcionar (S)-2-((S)-7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo deseado (1,37 g, 21% de rendimiento) como el producto menos polar, y el diastereómero no deseado (S)-2-((R)-7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 19% de rendimiento) como el producto más polar.

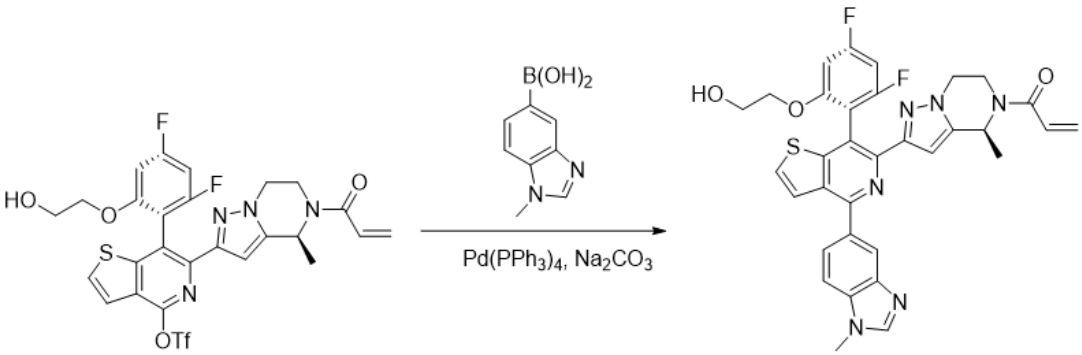
[0675] **Etapa C:** Preparación de trifluorometanosulfonato (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-

hidroxietoxi)fenil)-6-((S)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de (S)-2-((S)-7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (1,37 g, 1,70 mmol) en DCM (12 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (6,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar trifluorometanosulfonato (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-((S)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo en bruto (2,2 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0676] **Etapa D:** Preparación de (4R)-2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: Una solución de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[(4S)-4-metil-4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (2,2 g, 1,7 mmol) en acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL) se agitó a 0 °C durante 2 min. Se agregó $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8, seguido por la adición de cloruro de acriloílo (0,19 g, 2,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar trifluorometanosulfonato de (S)-6-((S)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo en bruto (1,3 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

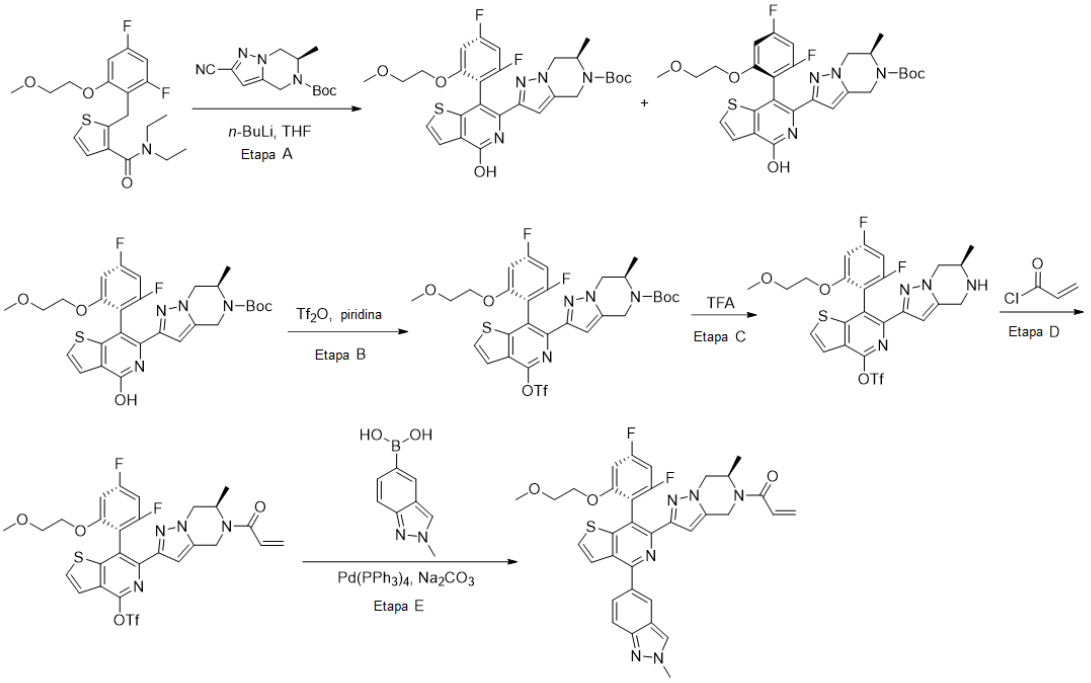
[0677] **Etapa E:** Preparación de 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: Una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((S)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo en bruto (200 mg, 0,310 mmol), ácido (1-metilindazol-5-il)borónico (66 mg, 0,37 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0,030 mmol) y Na_2CO_3 (99 mg, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h en Ar. Luego, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=15:1) para proporcionar 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (102 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95-8,01 (m, 1H), 7,55-7,68 (m, 3H), 6,68-6,79 (m, 2H), 6,56-6,65 (m, 1H), 6,13-6,23 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,65-5,76 (m, 1H), 5,23-5,64 (m, 1H), 3,96-4,21 (m, 5H), 3,8-3,95 (m, 3H), 3,37-3,7 (m, 3H), 1,27-1,44 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 627,0 (M+H).

Ejemplo sintético 68: Síntesis de 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 664**).



[0678] A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((S)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il (13 mg, 0,020 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencimidazol (7,8 mg, 0,033 mmol) y Na_2CO_3 (0,014 mL, 0,081 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,1 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (2,3 mg, 0,0020 mmol) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (5,1 mg, 39% de rendimiento) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 5,64 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,64 Hz, 1H), 6,70-6,97 (m, 3H), 6,1-6,41 (m, 2H), 5,41-5,92 (m, 2H), 4,34-4,79 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 4H), 3,91-4,17 (m, 3H), 3,47-3,84 (m, 3H), 1,46 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 627,2 (M+H).

Ejemplo sintético 69: Síntesis de 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 668**).



[0679] Etapa A: Preparación de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (4,37 g, 11,4 mmol) en THF (60 mL) se le agregó n-butillitio (2,5 M en hexanos, 4,96 mL, 12,4 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 min, y entonces se agregó (6R)-2-ciano-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (2,60 g, 9,91 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se vertió en agua. Se agregó solución de HCl 1 N para ajustar el pH a 5. El producto se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 3/1) para proporcionar (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (4,49 g, 79% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereómeros. La mezcla se separó mediante SFC quiral (CHIRAL ART Cellulose-SC, 3 cm x 25 cm, 5 µm, CO_2:MeOH=60:40) para proporcionar (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (1,74 g) como el primer pico, y (R)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (1,90 g) como el segundo pico. (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,91-10,0 (m, 1H), 7,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,62-6,68 (m, 2H), 4,71-4,90 (m, 2H), 3,95-4,28 (m, 5H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,62 (s, 9H), 1,15-1,19 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 573,0 (M+H).

[0680] Etapa B: Preparación de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (502 mg, 0,877 mmol) y piridina (0,71 mL, 8,8 mmol) en DCM (5 mL) enfriada hasta 0 °C se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,300 mL, 1,75 mmol) en Ar. La mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice con elución con 10% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (551 mg, 89% de rendimiento).

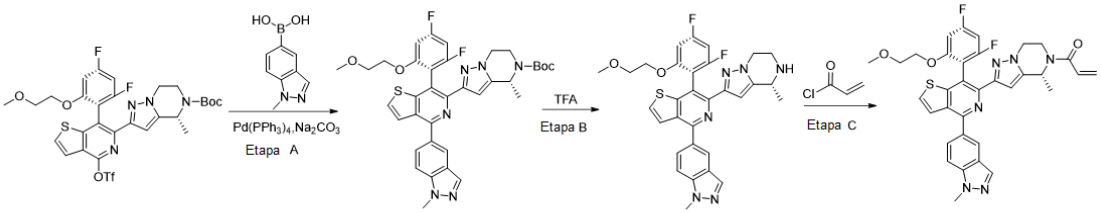
[0681] Etapa C: Preparación de trifluorometanosulfonato (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (551 mg, 0,782 mmol) en DCM (6 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (2,00 mL, 26,0 mmol) en Ar. La mezcla se agitó a 24 °C

durante 0,5 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto en bruto (685 mg, 100% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 604,8 (M+H).

[0682] **Etapa D:** Preparación de trifluorometanosulfonato (S)-6-((R)-5-acriloíl-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (685 mg, 0,782 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se le agregó agua (10 mL) y se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Se agregó $NaHCO_3$ (0,380 g, 4,53 mmol), seguido por cloruro de acriloílo (0,088 mL, 1,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar trifluorometanosulfonato de (S)-6-((R)-5-acriloíl-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo en bruto (516 mg, 100% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0683] **Etapa E:** Preparación de 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((R)-5-acriloíl-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (30 mg, 0,046 mmol) y ácido (2-metilindazol-5-il)borónico (12 mg, 0,068 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se le agregaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,3 mg, 0,0046 mmol) y carbonato de sodio (9,7 mg, 0,091 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en Ar. La mezcla se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (17 mg, 60% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84-7,97 (m, 3H), 6,98-7,05 (m, 1H), 6,73-6,90 (m, 2H), 6,28 (dd, J = 16,6, 1,4 Hz, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 10,7, 1,2 Hz, 1H), 5,05-5,26 (m, 1H), 4,25-4,42 (m, 6H), 4,03-4,20 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 641,0 (M+H).

Ejemplo sintético 70: Síntesis de 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 758**).



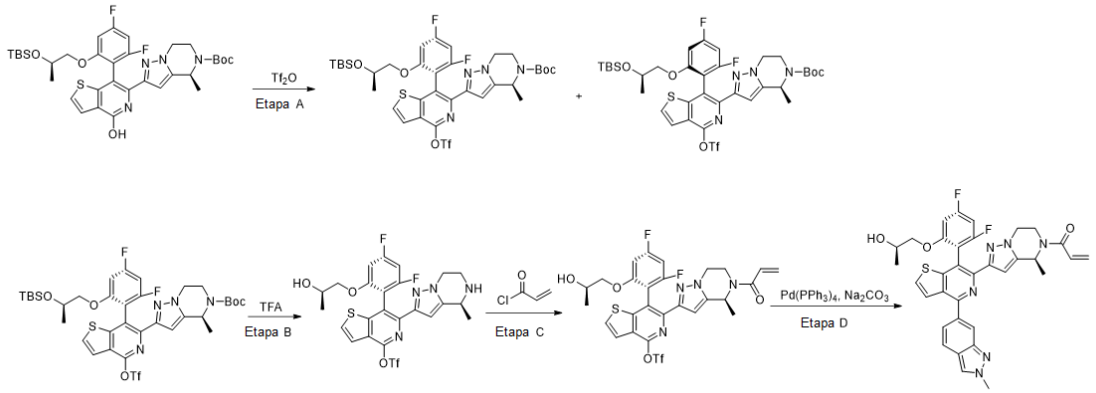
[0684] **Etapa A:** Preparación de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-

butilo: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 7,10 mmol) y ácido (1-metilindazol-5-il)borónico (1,50 g, 8,51 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL)/agua (5 mL) se le agregó Na_2CO_3 (1,50 g, 14,2 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,410 g, 0,355 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 3 h en Ar. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para proporcionar (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 82% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 687,3 (M+H).

[0685] **Etapa B:** Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,073 mmol) en DCM (1 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La solución se concentró a sequedad para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina (62 mg, en bruto), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 587,3 (M+H).

[0686] **Etapa C:** Preparación de 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-6-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina (62 mg bruto, 0,073 mmol) en acetato de etilo/agua (2 mL/2 mL) se le agregó solución acuosa de Na_2CO_3 para ajustar el pH a 8. Se agregó bicarbonato de sodio (9,0 mg, 0,11 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se agregó una solución de cloruro de acriloílo (0,0070 mL, 0,086 mmol) en DCM (0,1 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (42 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 – 8,16 (m, 2H), 7,82 – 7,97 (m, 2H), 7,01 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,76 – 6,90 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,41 - 5,76 (m, 1H), 4,08 – 4,39 (m, 6H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,35-1,53 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 641,0 (M+H).

Ejemplo sintético 71: Síntesis de 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 770**).



[0687] **Etapa A:** Preparación de (S)-2-((S)-7-(2-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de (4S)-2-(7-(2-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4,6-difluorofenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (720 mg, 1,05 mmol) y piridina (0,85 mL, 11 mmol) en DCM (10 mL) enfriada hasta 0 °C se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,270 mL, 1,57 mmol) en Ar. La mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y una solución de salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice con elución con 5% EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el producto menos polar deseado (S)-2-((S)-7-(2-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (203 mg, 24% de rendimiento) y 415 mg de una metilo de diasterómeros.

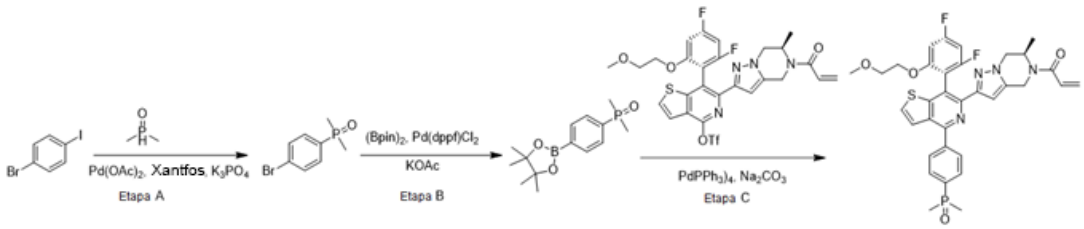
[0688] **Etapa B:** Preparación de trifluorometanosulfonato (S)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-6-((S)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de (S)-2-((S)-7-(2-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (203 mg, 0,249 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1 mL) en Ar. La mezcla se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se concentró para proporcionar trifluorometanosulfonato de (S)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-6-((S)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo en bruto (235 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 604,9 (M+H).

[0689] **Etapa C:** Preparación de trifluorometanosulfonato (S)-6-((S)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-6-((S)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (235 mg, 0,249 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se le agregó agua (5 mL) y se agitó durante 10 minutes. La solución se enfrió a 0 °C. Se agregó $NaHCO_3$ (131 mg, 1,55 mmol), seguido por cloruro de acriloílo (33 mg, 0,37 mmol) en DCM (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La fase orgánica se separó, se

lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=4:1) para proporcionar trifluorometanosulfonato de (S)-6-((S)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il (153 mg, 93% de rendimiento).

[0690] **Etapa D:** Preparación de 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((S)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (20 mg, 0,030 mmol), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol (16 mg, 0,061 mmol) y Na_2CO_3 (9,7 mg, 0,091 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (3,3 mg, 0,0046 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 4 h en Ar. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-((R)-2-hidroxipropoxi)fenil)-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (8,8 mg, 43% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 – 8,12 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,74 – 6,89 (m, 2H), 6,23 – 6,35 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,35-5,75 (m, 1H), 4,05 – 4,56 (m, 6H), 3,69 – 3,92 (m, 3H), 1,35 – 1,53 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,1 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 641,0 (M+H).

Ejemplo sintético 72: Síntesis de 1-[(6*R*)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(4-dimetilfosforilfenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 800**).



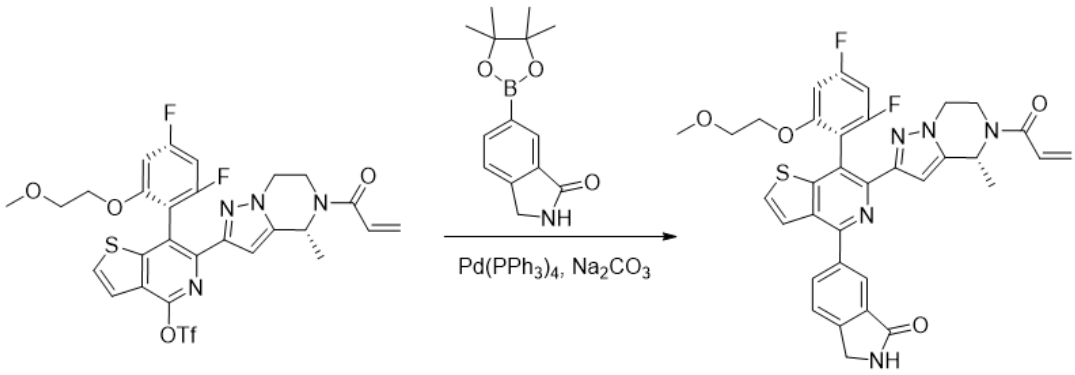
[0691] **Etapa A:** Preparación de 1-bromo-4-dimetilfosforil-benceno: Una solución de 1-bromo-4-yodobenceno (282 mg, 1,00 mmol), metilfosfonoílmetano (86 mg, 1,1 mmol), Xantfos (34 mg, 0,060 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,050 mmol) y K_3PO_4 (232 mg, 1,10 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 1-bromo-4-dimetilfosforil-benceno en bruto (250 mg, 70% de rendimiento) como un aceite amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 232,8 (M+H).

[0692] **Etapa B:** Preparación de 2-(4-dimetilfosforilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolano: Una mezcla de 1-bromo-4-dimetilfosforil-benceno (200 mg, 0,858 mmol), $(BPin)_2$ (327 mg, 1,29 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (62 mg, 0,086 mmol) y KOAc (169 mg, 1,72 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h en N_2. La reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en

columna ultrarrápida con elución con 15% de EtOAc en hexanos para proporcionar 2-(4-dimetilfosforilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolano (300 mg, 75% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 280,9 (M+H).

[0693] Etapa C: Preparación de 1-[(6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(4-dimetilfosforilfenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: Una solución de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metilo -5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (30 mg, 0,046 mmol), 2-(4-dimetil fosforilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (19 mg, 0,068 mmol), Na_2CO_3 (14 mg, 0,14 mmol) y $Pd(Pf_3)_4$ (5,3 mg, 0,0046 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a N_2 a 100 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 5% de MeOH en DCM para proporcionar 1-[(6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(4-dimetilfosforilfenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (7,0 mg, 22% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 – 6,67 (m, 3H), 6,31 – 6,24 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 25,8 Hz, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 2H), 4,03 – 3,97 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,88 (d, J = 13,4 Hz, 6H), 1,28 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 663,2 (M+H).

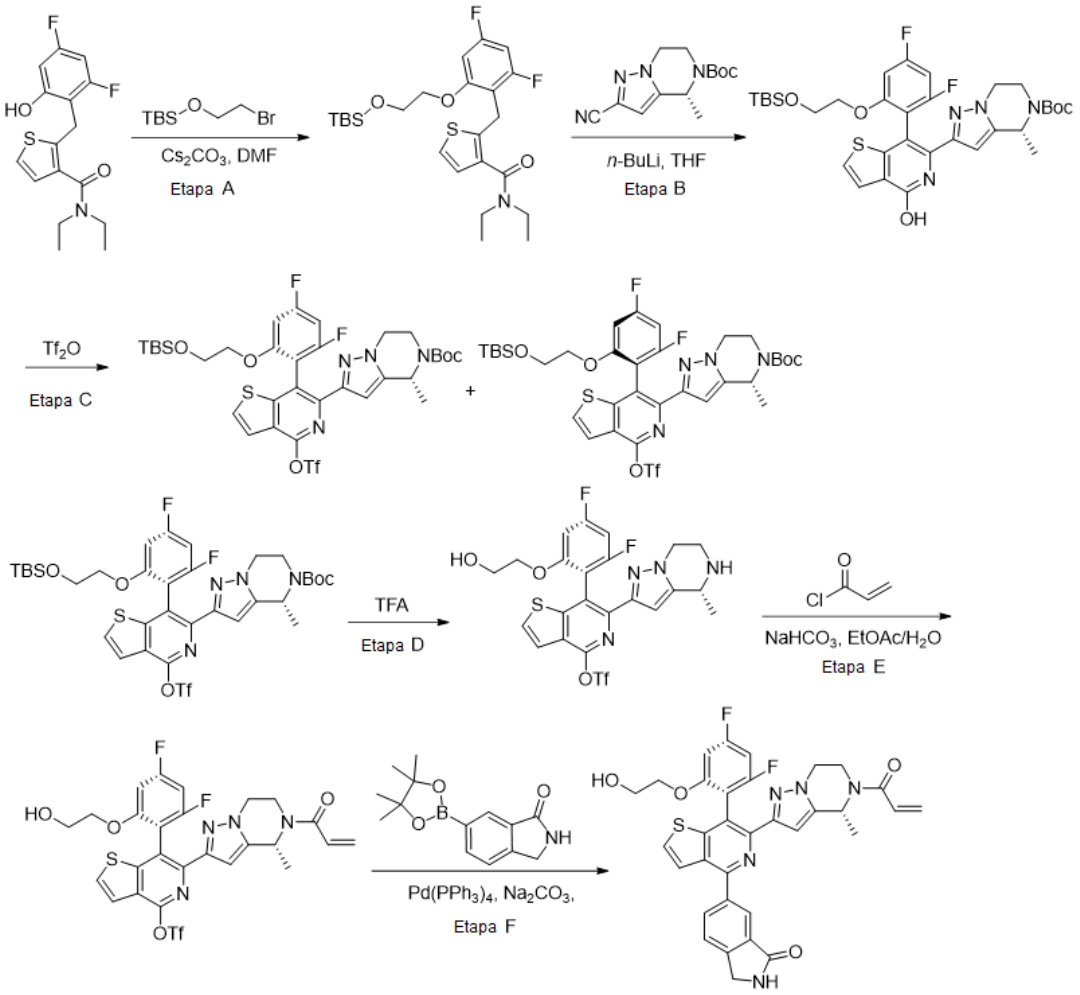
Ejemplo sintético 73: Síntesis de 6-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)isoindolin-1-ona (**Compuesto 845**).



[0694] A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (15 mg, 0,023 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (8,9 mg, 0,034 mmol) y Na_2CO_3 (4,9 mg, 0,046 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL)/agua (0,1 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (2,6 mg, 0,0023 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C en argón durante 2 h. La reacción se concentró y se disolvió en ACN (1 mL). La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 6-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)isoindolin-1-ona (7,5 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,20-

6,35 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,55-5,75 (m, 1H), 4,58-4,63 (m, 3H), 4,35-4,47 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,96-4,12 (m, 3H), 3,65-3,86 (m, 1H) 3,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,35-1,58 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 642,2 (M+H).

Ejemplo sintético 74: Síntesis de 6-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)isoindolin-1-ona (**Compuesto 852**).



[0695] **Etapa A:** Preparación de 2-[[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil] metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida: A una solución de 2-[(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3- carboxamida (13,0 g, 40,0 mmol) y Cs_2CO_3 (19,5 g, 59,9 mmol) en DMF (200 mL) se le agregó (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (10,0 mL, 47,9 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 hora. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc/éter de petróleo (1/1). Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de sílice (0% a 20% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-[[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil] metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (16,5 g, 85% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 484,3 (M+H).

[0696] **Etapa B:** Preparación de (4R)-2-[7-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi] -4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil]metil]-N,N-dietil-

tiofeno-3-carboxamida (7,80 g, 16,1 mmol) en THF (100 mL) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexanos, 7,00 mL, 17,6 mmol) por goteo en Ar a -60 °C. Se agitó la mezcla a -60 °C durante 0,5 h en Ar. Se agregó (4R)-2-ciano-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (4,23 g, 16,1 mmol) en THF (20 mL) a -60 °C. La reacción se dejó calentar hasta t.a. y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h adicionales. Se vertió la mezcla en agua. Se agregó solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH a 5. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/3) para proporcionar (4R)-2-[7-[2-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (7,90 g, 66% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 673,3 (M+H).

[0697] Etapa C: Preparación de (R)-2-((S)-7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-[7-[2-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (7,90 g, 10,6 mmol) y piridina (2,60 mL, 31,7 mmol) en DCM (50 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (3,60 mL, 21,1 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con DCM. Los orgánicos se lavaron con solución de salmuera satirada, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/15) para proporcionar el diastereómero deseado de (R)-2-((S)-7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (3,10 g, 36% de rendimiento) como el producto más polar.

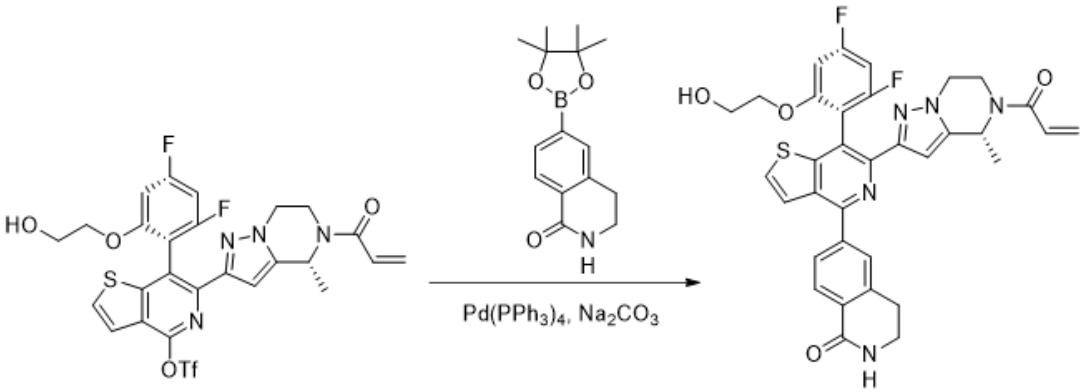
[0698] Etapa D: Preparación de trifluorometanosulfonato (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (505 mg, 0,627 mmol) en DCM (4 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (2,0 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar trifluorometanosulfonato (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (530 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0699] Etapa E: Preparación de trifluorometanosulfonato (S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[(4R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (530 mg, 0,610 mmol) en acetato de etilo (3 mL) y agua (3 mL) se le agregó carbonato de sodio (256 mg, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Una solución de cloruro de acriloílo (62 mg, 0,69 mmol) en DCM (2 mL)

se agregó a la mezcla y se agitó a 0°C durante 30 min adicionales. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron antes de la concentración a sequedad para proporcionar trifluorometanosulfonato de (S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo en bruto (452 mg), que se utilizó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 645,0 (M+H).

[0700] **Etapa F:** Preparación de 6-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)isoindolin-1-ona: A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (24 mg, 0,037 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,1 mL) se le agregaron Na_2CO_3 (12 mg, 0,11 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4,3 mg, 0,0037 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH =20:1) seguida por HPLC preparativa para proporcionar 6-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)isoindolin-1-ona (7,4 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 2H), 6,61-6,68 (m 1H), 6,29 (s, 2H), 5,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,43-5,68 (m, 1H), 4,60 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 4,12-4,22 (m, 1H), 3,91–4,08 (m, 3H), 3,50-3,64 (m, 2H), 1,40-1,56 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 628,0 (M+H).

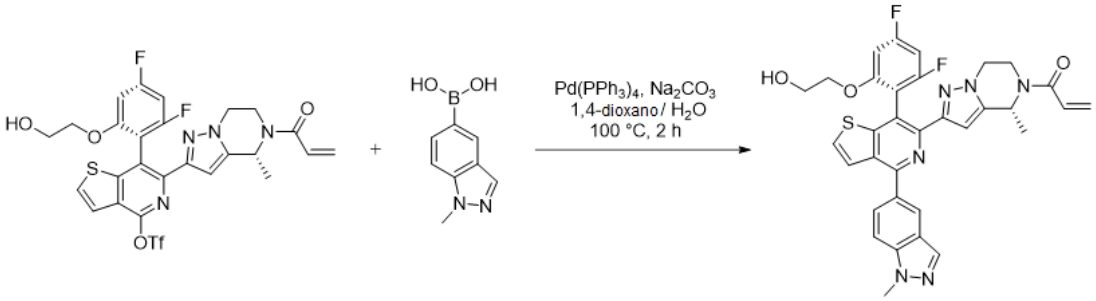
Ejemplo sintético 75: Síntesis de 6-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Compuesto 876**).



[0701] A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (25 mg, 0,039 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (16 mg, 0,058 mmol) y carbonato de sodio (2,0 mg, 0,019 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se le agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,5 mg, 0,0039 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C

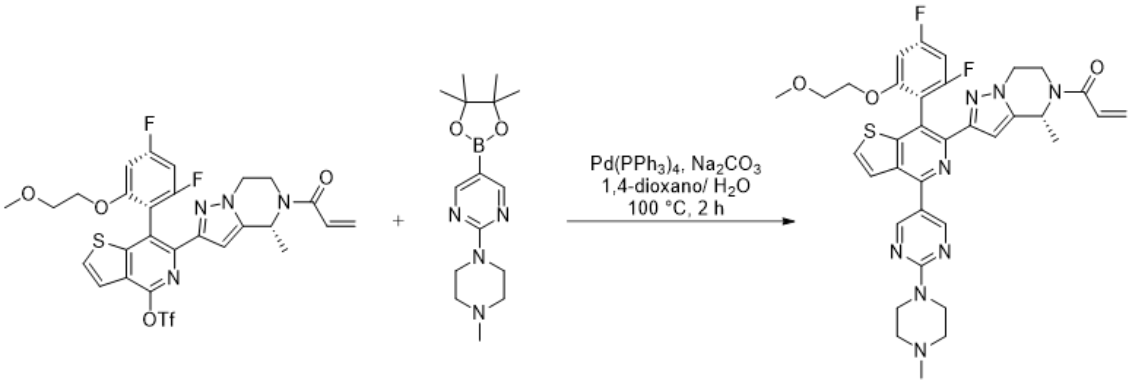
durante 2 h en Ar. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 6-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (9,3 mg, 37% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (m, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H),7,93-7,98 (m, 2H), 7,77-7,80 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 6,75-6,87 (m, 2H), 6,27-6,31 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,81(d, J =10,6 Hz, 1H), 5,40-5,71 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,01-4,08 (m, 3H), 3,71-3,85 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,15-3,19 (m, 2H), 1,26-1,50 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 642,0 (M+H).

Ejemplo sintético 76: Síntesis de 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 908**).



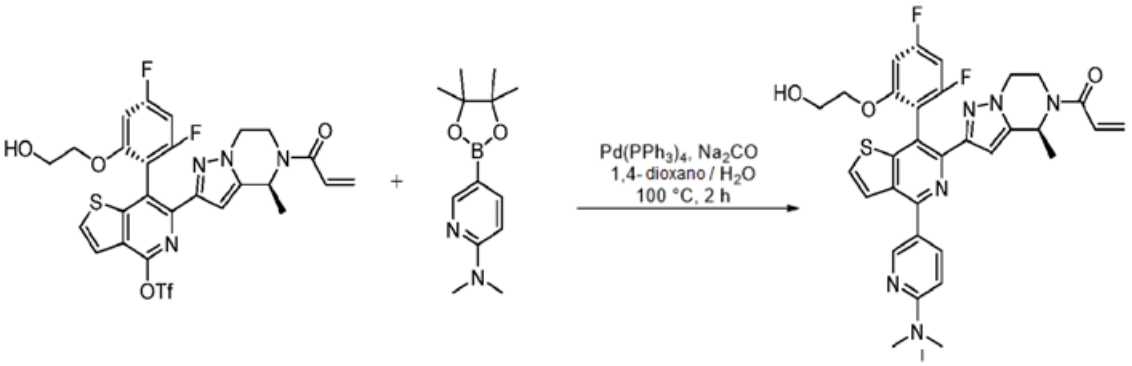
[0702] Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (30 mg, 0,047 mmol), ácido (1-metilindazol-5-il)borónico (16 mg, 0,093 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (8,1 mg, 0,0070 mmol) y Na_2CO_3 (15 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,2 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h en Ar. Se filtró la mezcla. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (5,2 mg, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,82 (m, 3H), 6,75 – 6,97 (m, 2H), 6,68 (td, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,13 - 6,37 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,41 - 5,76 (m, 1H), 3,91 – 4,37 (m, 6H), 3,48 - 3,81 (m, 3H), 1,31-1,60 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 626,8 (M+H).

Ejemplo sintético 77: Síntesis de 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 951**).



[0703] A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (26 mg, 0,039 mmol), 2-(4-metilpiperazin-1-il)- 5-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (18 mg, 0,058 mmol) y carbonato de sodio (2,0 mg, 0,019 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se le agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,5 mg, 0,0039 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en Ar. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (12 mg, 43% de rendimiento) como una sal de bis ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 2H), 7,86 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,27-6,31 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,45-5,75 (m, 1H), 5,09-5,19 (m, 2H), 4,35-4,49 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 3H), 3,55-3,81 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,35-1,50 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 687,2 (M+H).

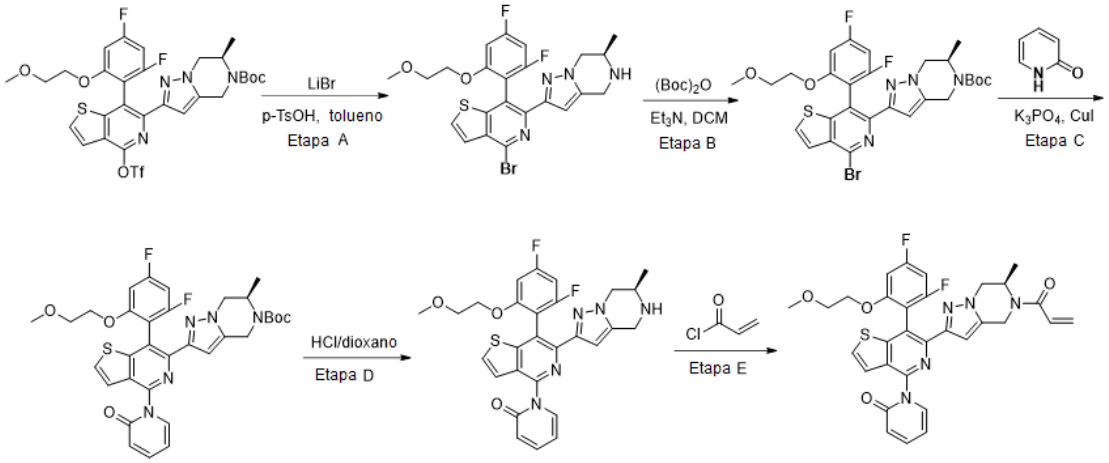
Ejemplo sintético 78: Síntesis de 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 957**).



[0704] Una suspensión de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((S)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (23 mg, 0,036 mmol), N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (18 mg, 0,071 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,1 mg, 0,0036 mmol) y carbonato de sodio (7,6 mg, 0,071 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 mL) y agua (0,3 mL) se agitó durante 4 h a 100 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua y el residuo se absorbió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron a sequedad. El bruto se

purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-((S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (18 mg, 80% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H),7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,41 (m, 1H), 6,86 - 6,90 (m, 1H), 6,78 – 6,85 (m, 1H), 6,71 – 6,77 (m ,1H), 6,24 – 6,35 (m, 1H), 6,09 - 6,15 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,49-5,70 (m, 1H), 4,39 – 4,47 (m, 1H), 4,19 – 4,27 (m, 1H), 4,04 – 4,15 (m, 1H), 3,96 – 4,03(m, 1H), 3,88 – 3,95 (m,1H), 3,66 – 3,82(m, 1H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,39 (s, 6H), 1,39 – 1,51 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 617,2 (M+H).

Ejemplo sintético 79: Síntesis de 1-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-l]tieno[3,2-c]piridin-4-il]piridin-2-ona (**Compuesto 964**).



[0705] **Etapa A:** Preparación de 4-bromo-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridina: Una mezcla de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-irazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,14 mmol), LiBr (493 mg, 5,68 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (235 mg, 1,36 mmol) se agitó en tolueno (15 mL) a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 60% de EtOAc en hexanos para proporcionar 4-bromo-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridina (600 mg, 99% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 535,1 (M+H).

[0706] **Etapa B:** Preparación de (6R)-2-[4-bromo-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 4-bromo-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridina (600 mg, 1,12 mmol) y Et_3N (226 mg, 2,24 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó $(Boc)_2O$ (318 mg, 1,46 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó entonces mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice con elución con 25% de EtOAc en hexanos para proporcionar (6R)-2-[4-

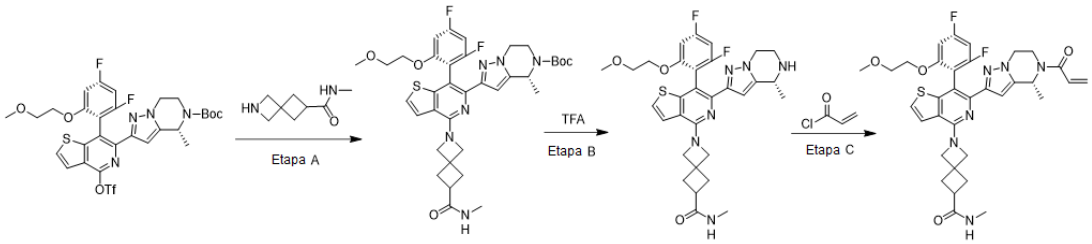
bromo-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-irazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (550 mg,77% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 634,7 (M+H).

[0707] Etapa C: Preparación de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxo-1-piridil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (6R)-2-[4-bromo-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno [3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,315 mmol), piridin-2-ona (36 mg, 0,38 mmol), CuI (6,0 mg, 0,032 mmol), 1,2-dimetilotilonediamina (5,5 mg, 0,063 mmol) y K_3PO_4 (134 mg, 0,629 mmol) en tolueno (8 mL) se agitó a 110 °C durante la noche en nitrógeno. La reacción se concentró a sequedad. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 5% de MeOH en DCM para proporcionar (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxo-1-piridil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 34% de rendimiento) como un sólido marrón pálido. LCMS ESI (+) m/z 649,8 (M+H).

[0708] Etapa D: Preparación de 1-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)piridin-2(1H)-ona: A una solución de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(2-oxo-1-piridil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,11 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó 4 N HCl en dioxano (2,0 mL, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante la noche y entonces se concentró para proporcionar (60 mg) 1-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)piridin-2(1H)-ona en bruto, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 549,8 (M+H).

[0709] Etapa E: Preparación de 1-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-l]tieno[3,2-c]piridin-4-il]piridin-2-ona: A una solución de 1-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]piridin-2-ona (60 mg, 0,11 mmol) y DIEA (0,097 mL, 0,55 mmol) en DCM (4 mL) se le agregó cloruro de acriloílo (0,018 mL, 0,22 mmol) a -15 °C. La mezcla se agitó a -15 °C durante 40 min. La reacción se concentró a sequedad y el bruto se purificó entonces mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice con elución con 7% de MeOH en DCM. Las fracciones deseadas se concentraron y entonces se purificaron mediante TLC preparativa (MeOH/DCM=1:12) para proporcionar 1-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metil-5-prop-2-enoíl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-l]tieno[3,2-c]piridin-4-il]piridin-2-ona (14 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 6,79 – 6,70 (m, 2H), 6,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,33 – 6,22 (m, 2H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,47 – 4,15 (m, 2H), 4,12 – 3,97 (m, 3H), 3,43 (dd, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 2H), 3,05 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 603,8 (M+H).

Ejemplo de síntesis 80: Síntesis de 2-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N-metil-2-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxamida (**Compuesto 1012**).



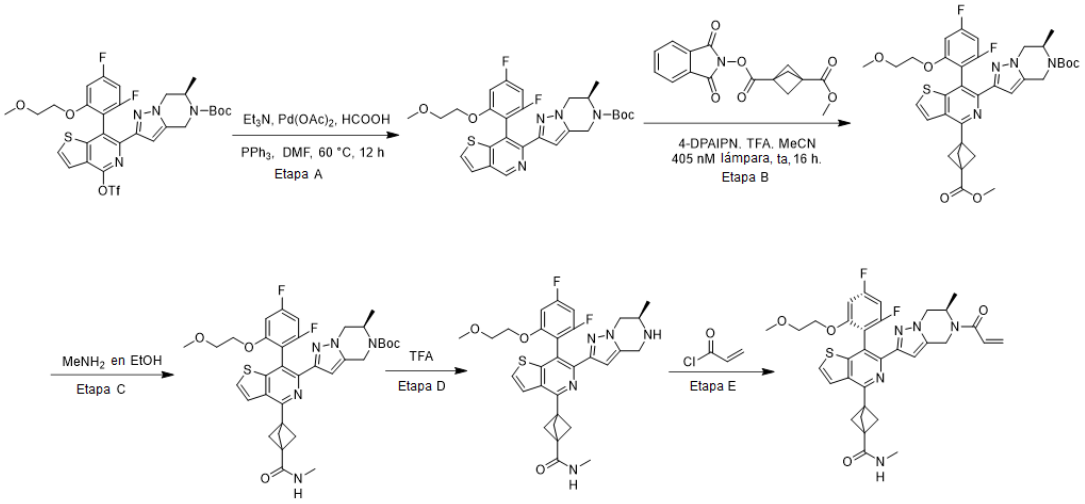
[0710] **Etapa A**: Preparación de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(6-(metilcarbamoíl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,043 mmol) en DMSO (2 mL) se le agregaron N-metil-2-azaspiro[3,3]heptano-6-carboxamida (33 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (0,12 mL, 0,85 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 h. La solución se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo:1/1) para proporcionar (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(6-(metilcarbamoíl)-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (29 mg, 96% de rendimiento).

[0711] **Etapa B:** Preparación de 2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N-metil-2-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxamida: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(6-(metilcarbamoíl)-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (29 mg, 0,041 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La solución se concentró a sequedad para proporcionar 2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N-metil-2-azaspiro[3,3]heptano-6-carboxamida (38 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0712] **Etapa C:** Preparación de 2-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N-metil-2-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxamida: A una solución de 2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N-metil-2-azaspiro[3,3]heptano-6-carboxamida (38 mg) en acetato de etilo (2 mL) / agua (2 mL) se enfrió hasta 0 °C, se agregó Na_2CO_3 para ajustar el pH a 9. Se agregó cloruro de acriloílo (0,0050 mL, 0,062 mmol) en DCM (1 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Los orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N-metil-2-azaspiro[3,3]heptano-6-carboxamida (7,8 mg, 28% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, J = 5,6

Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 1,7, 10,6 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,41-5,70 (m, 1H), 4,79 (d, J = 11,4 Hz, 4H), 4,37 (dd, J = 2,9, 12,9 Hz, 1H), 4,09 - 4,18 (m, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,40 – 3,45 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,98 - 3,04 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,51 – 2,65 (m, 4H), 1,36 - 1,49 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 663,3 (M+H).

Ejemplo sintético 82: Síntesis de 3-((S)-6-((R)-5-acriloíl-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (**Compuesto 1071**).



[0713] **Etapa A:** Preparación de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,284 mmol), Et_3N (86 mg, 0,85 mmol), ácido formico (0,033 mL, 0,85 mmol), PPh_3 (7,4 mg, 0,028 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (6,4 mg, 0,028 mmol) en DMF (6 mL) se agitó a 60 °C en N_2 durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo= 0 a 60%) para proporcionar (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 63% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 557,0 (M+H).

[0714] **Etapa B:** Preparación de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(3-metoxicarbonil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de biciclo[1,1,1]pentano-1,3-dicarboxilato de 1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) 3-metilo (60 mg, 0,19 mmol), (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (106 mg, 0,190 mmol), 1,3-diciano-2,4,5,6-tetrakis(difenilamino)-benceno (3,8 mg, 0,0048 mmol) y TFA (0,029 mL, 0,38 mmol) se agitó en un reactor Heptochem con una lámpara de 405 nM durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla

se diluyó con agua y se basificó con $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/10) para proporcionar (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(3-metoxicarbonil-1-biciclo[1,1,1]pentanil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 49% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 683,1 (M+H).

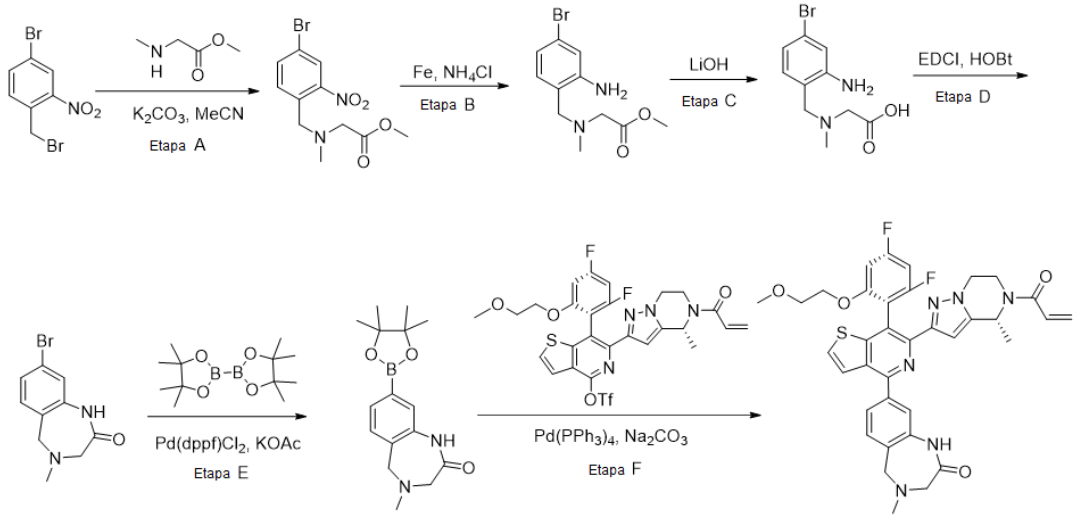
[0715] Etapa C: Preparación de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[3-(metilcarbamoíl)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(3-metoxicarbonil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,13 mmol) y $MeNH_2$ en etanol (3,00 mL, 1,32 mmol) se agitó a 110 °C en un tubo sellado durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla resultante se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/10) para proporcionar (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[3-(metilcarbamoíl)-1-biciclo[1,1,1]pentanil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 86% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 680,3 (M+H).

[0716] Etapa D: Preparación de 3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-N-metil-biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida: Una mezcla de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[3-(metilcarbamoíl)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,10 mmol) y TFA (1 mL) en DCM (5 mL) se agitó a t.a. durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con agua y entonces se hizo básica con $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-N-metil-biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxamida (70 mg, 100% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 580,0 (M+H).

[0717] Etapa E: Preparación de 3-((S)-6-((R)-5-acriloíl-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida: A una solución de 3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-N-metil-biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxamida (70 mg, 0,12 mmol) y DIEA (24 mg, 0,24 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó cloruro de acriloílo (11 mg, 0,13 mmol) a 0 ℃ y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Tras completar la reacción, se dividió la mezcla de reacción entre DCM y agua. Se separaró la capa orgánica y se secó ($MgSO_4$) antes de la concentración a sequedad. El bruto se purificó entonces mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice con elución con 100% de EtOAc para proporcionar una mezcla de dos diastereómeros, la cual se purificó adicionalmente mediante SFC quiral (CHIRALPAK® IC 250 mm x 20 mm, 5 µm; fase móvil: CO_2-EtOH (0,2% de dietil amina)) para proporcionar 3-((S)-6-((R)-5-acriloíl-

6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N-metilbiciclo[1,1,1]pentano-1-carboxamida (4,3 mg, 5% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,55 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,22 – 6,09 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,75 – 4,47 (m, 1H), 4,30 – 4,04 (m, 2H), 4,00 – 3,84 (m, 3H), 3,29 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,53 (s, 6H), 1,10 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 634,2 (M+H).

Ejemplo de síntesis 83: Síntesis de 8-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona (**Compuesto 1132**).



[0718] **Etapa A**: Preparación de 2-[(4-bromo-2-nitro-fenil)metil-metil-amino]acetato de metilo: A una suspensión de 4-bromo-1-(bromometil)-2-nitro-benceno (2,00 g, 6,78 mmol), K_2CO_3 (1,01 g, 10,2 mmol) en MeCN (20 mL) se le agregó 2-(metilamino)acetato de metilo (0,730 g, 7,12 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 16 h en argón. Se agregó agua a la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=20:1) para proporcionar 2-[(4-bromo-2-nitro-fenil)metil-metil-amino]acetato de metilo (1,50 g, 70% de rendimiento).

[0719] **Etapa B:** Preparación de metil 2-[(2-amino-4-bromo-fenil)metil-metil-amino]acetato de metilo: A una solución agitada de 2-[(4-bromo-2-nitro-fenil)metil-metil-amino]acetato de metilo (1,50 g, 4,73 mmol) en metanol (40 mL) se le agregó NH_4Cl acuoso (4,7 M, 10 ml) y polvo de hierro (1,32 g, 23,6 mmol). Se agitó reacción a 70 °C durante 4 h en argón. La reacción se filtró y se concentró para eliminar el MeOH y entonces se diluyó con agua (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 2-[(2-amino-4-bromo-fenil)metil-metil-amino]acetato de metilo (1,30 g, 96% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

[0720] **Etapa C:** Preparación de ácido 2-[(2-amino-4-bromo-fenil)metil-metil-amino]acético: A una

solución de 2-[(2-amino-4-bromo-fenil)metil-metil-amino]acetato de metilo (1,30 g, 4,53 mmol) en THF (15 mL) y agua (5 mL) se le agregó hidróxido de litio (0,950 g, 39,7 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 3 h. A la mezcla de reacción se le agregó HCl 4 N para ajustar el pH a 3-4. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se absorbió en EtOAc, se secó en Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar ácido 2-[(2-amino-4-bromo-fenil)metil-metil-amino]acético (1,10 g, 89% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa directamente.

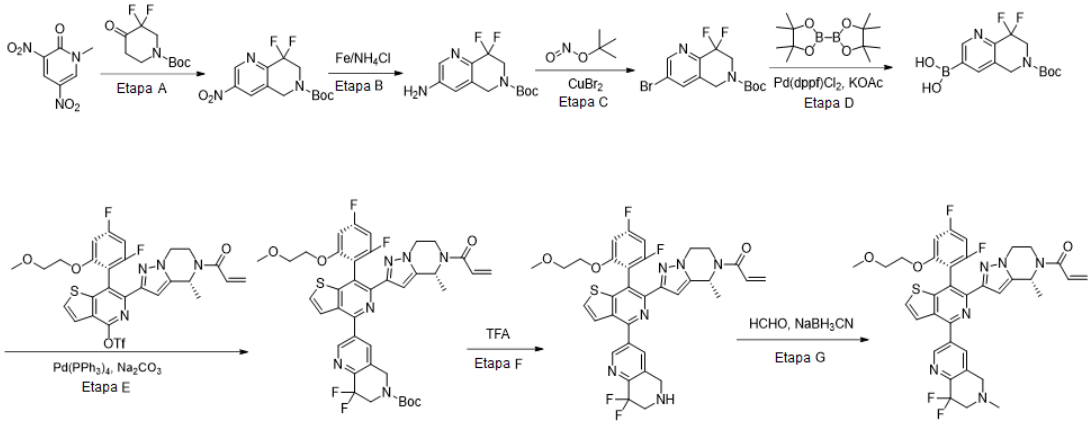
[0721] **Etapa D**: Preparación de 8-bromo-4-metil-3,5-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona: A una solución de ácido 2-[(2-amino-4-bromo-fenil)metil-metil-amino]acético (200 mg, 0,732 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (158 mg, 1,17 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (225 mg, 1,17 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó N,N-diisopropilotilamina (0,640 mL, 3,66 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. A la mezcla de reacción se le agregó solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar 8-bromo-4-metil-3,5-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (50 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0722] **Etapa E**: Preparación de 4-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,5-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona: A una solución agitada de 8-bromo-4-metil-3,5-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (100 mg, 0,394 mmol), bis(pinacolato)diboro (120 mg, 0,473 mmol) y carbonato de potasio (116 mg, 1,18 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se le agregó dicloruro de 1,1'-bis (di-t-butilfosfino)ferroceno paladio (29 mg, 0,039 mmol) en argón. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 hora. Se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró y entonces se diluyó con éter de petróleo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,5-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona en bruto (45 mg, 38% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS ESI (+) m/z 303,2 (M+H).

[0723] **Etapa F**: Preparación de 8-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona: A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (20 mg, 0,030 mmol) y 4-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,5-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (11 mg, 0,036 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,1 mL) se le agregaron Na_2CO_3 (9,7 mg, 0,091 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3,5 mg, 0,0030 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h en argón. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 8-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona (13 mg, 63% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 6,65–6,74 (m, 1H), 6,23-6,34 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,47-5,74 (m, 1H), 4,13–4,21 (m, 1H), 3,97–4,11 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H),

3,38 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 685,2 (M+H).

Ejemplo de síntesis 84: Síntesis de 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(8,8-difluoro-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 1152**).



[0724] **Etapa A**: Preparación de 8,8-difluoro-3-nitro-5,7-dihidro-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 1-metil-3,5-dinitro-piridin-2-ona (1,10 g, 5,52 mmol) y 3,3-difluoro-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,30 g, 5,52 mmol) en metanol (12 mL) se le agregó solución de amoníaco acuoso (4,00 mL, 32,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 8 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc= 5/1) para proporcionar 8,8-difluoro-3-nitro-5,7-dihidro-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 10% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 316,1 (M+H).

[0725] **Etapa B:** Preparación de 3-amino-8,8-difluoro-5,7-dihidro-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 8,8-difluoro-3-nitro-5,7-dihidro-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 0,27 mmol) en THF/H_2O (6 mL/2 mL) se le agregó Fe (360 mg, 6,74 mmol) y NH_4Cl (376 mg, 6,74 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 4 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc= 1/1) para proporcionar 3-amino-8,8-difluoro-5,7-dihidro-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 85% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 286,2 (M+H).

[0726] **Etapa C:** Preparación de 3-bromo-8,8-difluoro-5,7-dihidro-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-amino-8,8-difluoro-5,7-dihidro-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se le agregó nitrite (36 mg, 0,34 mmol) y bromuro cúprico (76 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el fitrado se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc= 3:1) para proporcionar 3-bromo-8,8-difluoro-5,7-dihidro-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 75% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 349,0 (M+H).

[0727] **Etapa D**: Preparación de ácido (6-terc-butoxicarbonil-8,8-difluoro-5,7-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)borónico A una solución de 3-bromo-8,8-difluoro-5,7-dihidro-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,17 mmol) y bis(pinacolato)diboro (66 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se le

agregó KOAc (34 mg, 0,35 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (13 mg, 0,017 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 95 °C durante 4 h en Ar. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido (6-terc-butoxicarbonil-8,8-difluoro-5,7-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)borónico (25 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 315,1 (M+H).

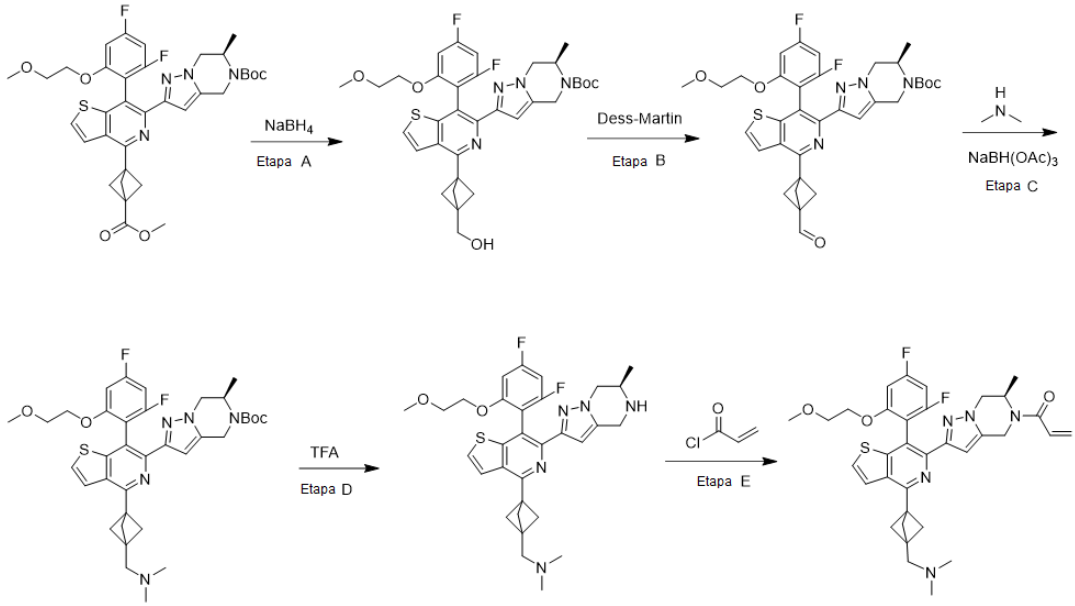
[0728] **Etapa E**: Preparación de 3-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-8,8-difluoro-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (20 mg, 0,030 mmol) y ácido (6-terc-butoxicarbonil-8,8-difluoro-5,7-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)borónico (13 mg, 0,040 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL)/agua (0,2 mL) se le agregó Na_2CO_3 (13 mg, 0,12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3,5 mg, 0,0030 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 h en Ar. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 3-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-8,8-difluoro-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 779,3 (M+H).

[0729] **Etapa F**: Preparación de 1-((R)-2-((S)-4-(8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de 3-((S)-6-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-8,8-difluoro-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 0,019 mmol) en DCM (3,0 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. La solución se concentró para proporcionar 1-((R)-2-((S)-4-(8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona en bruto (21 mg), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 679,3 (M+H).

[0730] **Etapa G:** Preparación de 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(8,8-difluoro-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de 1-((R)-2-((S)-4-(8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona en bruto (21 mg) en metanol (2 mL) se le agregó NaOAc (18 mg, 0,22 mmol) para ajustar el pH a 5-6. Se agregó solución acuosa de formaldehído (1 mL) y la solución se agitó a t.a. durante 30 min. Entonces se agregó cianoborohidruro de sodio (2,1 mg, 0,033 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc dos veces. Los orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-

metoxietoxi)fenil)-4-(8,8-difluoro-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (8,1 mg, 52% de rendimiento) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,78-6,93 (m, 2H), 6,68-6,76 (m, 1H), 6,28 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 1,3, 10,6 Hz, 1H), 5,41-5,76 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,17-4,24 (m, 1H), 3,96-4,14 (m, 5H), 3,60-3,90 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,01-3,06 (m, 6H), 1,37-1,53 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 693,3 (M+H).

Ejemplo de síntesis 85: Síntesis de 1-((6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 1168**).



[0731] **Etapa A**: Preparación de terc-butil(6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[3-(hidroximetil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(3-metoxicarbonil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,323 mmol) y y $NaBH_4$ (37 mg, 0,97 mmol) en THF (8 mL) y metanol (2 mL) se agitó a t.a. durante 12 h. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se absorbió en EtOAc, se lavó con agua y solución de salmuera saturada. A continuación, se separaron los compuestos orgánicos y se secaron ($MgSO_4$) antes de llevarlos a sequedad. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con (MeOH/DCM = 0 a 10%). Las fracciones deseadas se concentraro a sequedad al vacío para proporcionar terc-butil(6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[3-(hidroximetil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 54% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 653,3 (M+H).

[0732] **Etapa B:** Preparación de (6*R*)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4- (3-formil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-*a*]pirazina-5-

carboxilato de *terc*-butilo: Una mezcla de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4- [3-(hidroximetil)-1-biciclo[1,1,1]pentanil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,245 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (312 mg, 0,735 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con agua, se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (MeOH/DCM = 0 a 10%) para proporcionar (6*R*)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(3-formil-1-biciclo[1,1,1]pentanil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-*a*]pirazina-5-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, 44% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 651,0 (M+H).

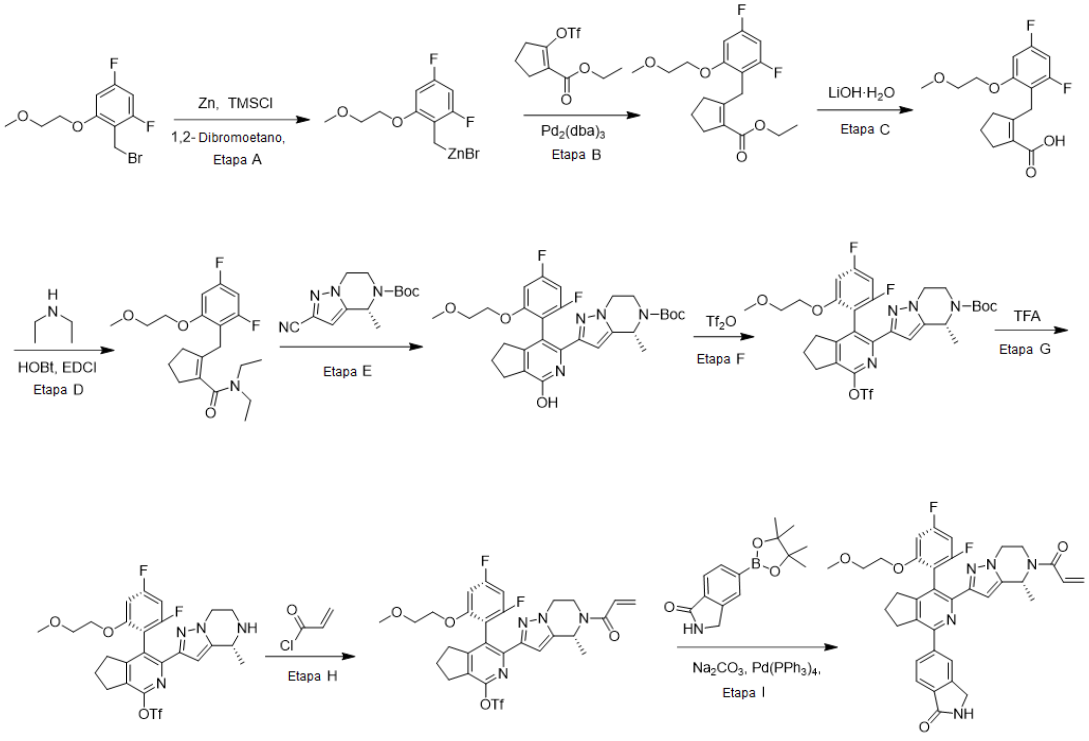
[0733] Etapa C: Preparación de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(3-formil-1-biciclo[1,1,1]pentanil)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,11 mmol) y dimetilamina (0,016 mL, 0,32 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a t.a. durante 30 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (68 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 12 h. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con agua, se basificó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (MeOH/DCM = 0 a 10%) para proporcionar (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(3-((dimetilamino)metil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 47% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 680,2 (M+H).

[0734] Etapa D: Preparación de 1-(3-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N,N-dimetilmetanamina: Una mezcla de (6R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4- [3-[(dimetilamino)metil]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,052 mmol) y TFA (0,059 mL, 0,77 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a 25 °C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla resultante se concentró para proporcionar1-(3-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N,N-dimetilmetanamina en bruto, que se utilizó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 580,2 (M+H).

[0735] Etapa E: Preparación de 1-((6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: Una solución agitada de 1-[3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]-N,N-dimetil-metanamina (30 mg, 0,052 mmol) y DIEA (0,028 mL, 0,16 mmol) en

DCM (3 mL) se agitó a 0 °C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con agua, se basificó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, 5 um, ACN-H_2O (0,1%FA) gradiente de 20-50%) para proporcionar 1-((6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(3-((dimetilamino)metil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (4,8 mg, 12% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 2H), 7,02 – 6,67 (m, 3H), 6,30 (dd, J = 16,8, 1,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,88 – 5,79 (m, 1H), 5,40 – 5,08 (m, 2H), 4,75 - 4,15 (m, 4H), 4,14 – 3,87 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,42 (dt, J = 6,6, 4,6 Hz, 2H), 3,11 – 2,96 (m, 8H), 2,79 – 2,57 (m, 6H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 634,0 (M+H).

Ejemplo de síntesis 86: Síntesis de 5-((R)-3-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)isoindolin-1-ona (**Compuesto 1174**).



[0736] **Etapa A**: Preparación de bromuro de (2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)cinc(II): Una mezcla de Zn (11,9 g, 184 mmol) y 1,2-dibromoetano (1,72 g, 9,18 mmol) en DMF (80 mL) se agitó a 80 °C durante 20 min. Se agregó TMSCl (166 mg, 1,53 mmol) a t.a. Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 30 min. Se agregó una solución de 2-(bromometil)-1,5-difluoro-3-(2-metoxietoxi)benceno (4,30 g, 15,3 mmol) en DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y entonces se utilizó en la siguiente etapa directamente.

[0737] **Etapa B:** Preparación de 2-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de etilo: Una mezcla de bromo-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]cinc (7,95 g, 22,9

mmol), 2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclopenteno-1-carboxilato de etilo (4,41 g, 15,3 mmol), tri(o-tolil)fosfina (465 mg, 1,53 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1,40 g, 1,53 mmol) en DMF (80 mL) se agitó a t.a. durante 12 h. Tras completarse la reacción, se agregó agua (100 mL). La mezcla resultante se filtró. El filtrado se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 0 a 20%) para proporcionar 2-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de etilo (4,10 g, 75% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 363,1 (M+H).

[0738] Etapa C: Preparación de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(3-((dimetilamino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]ciclopenteno-1-carboxilato de etilo (4,00 g, 11,8 mmol) y $LiOH•H_2O$ (4,93 g, 118 mmol) en 1,4-dioxano (32 mL) y agua (8 mL) se agitó a t.a. durante 12 h. El pH se ajustó a 2 mediante la adición de solución de HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc para proporcionar ácido 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]ciclopentene-1-carboxílico en bruto (3,00 g, 78% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 335,0 (M+Na).

[0739] Etapa D: Preparación de 2-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)-N,N-dietilciclopent-1-eno-1-carboxamida: Una solución de dietilamina (3,00 mL, 28,8 mmol), ácido 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]ciclopenteno-1-carboxílico (6,00 g, 19,2 mmol), EDCI (7,37 g, 38,4 mmol), HOBT (5,18 g, 38,4 mmol) y TEA (13,0 mL, 96,1 mmol) en DMF (150 mL) se agitó a 25 °C durante 16 h. Tras completar la reacción, la mezcla resultante se concentró y se dividió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo= 0 a 50%) para proporcionar 2-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)-N,N-dietilciclopent-1-ene-1-carboxamida (4,80 g, 65% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 368,1 (M+H).

[0740] Etapa E: Preparación de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-ciclopenteno-1-carboxamida (924 mg, 2,52 mmol) en THF (6 mL) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,10 mL, 2,74 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 20 min, y entonces se agregó una solución de (4R)-2-ciano-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 2,29 mmol) en THF (0,5 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla resultante se vertió en agua. La reacción se acidificó mediante solución de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 0 a 10%) para proporcionar (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 18% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 557,1

(M+H).

Etapa F: Preparación de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,395 mmol) y piridina (0,430 mL, 3,95 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,100 mL, 0,593 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/8) para separar dos diastereómeros. Se obtuvo un diastereómero (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (50 mg) con un rendimiento de 18%. LCMS ESI (+) m/z 689,2 (M+H).

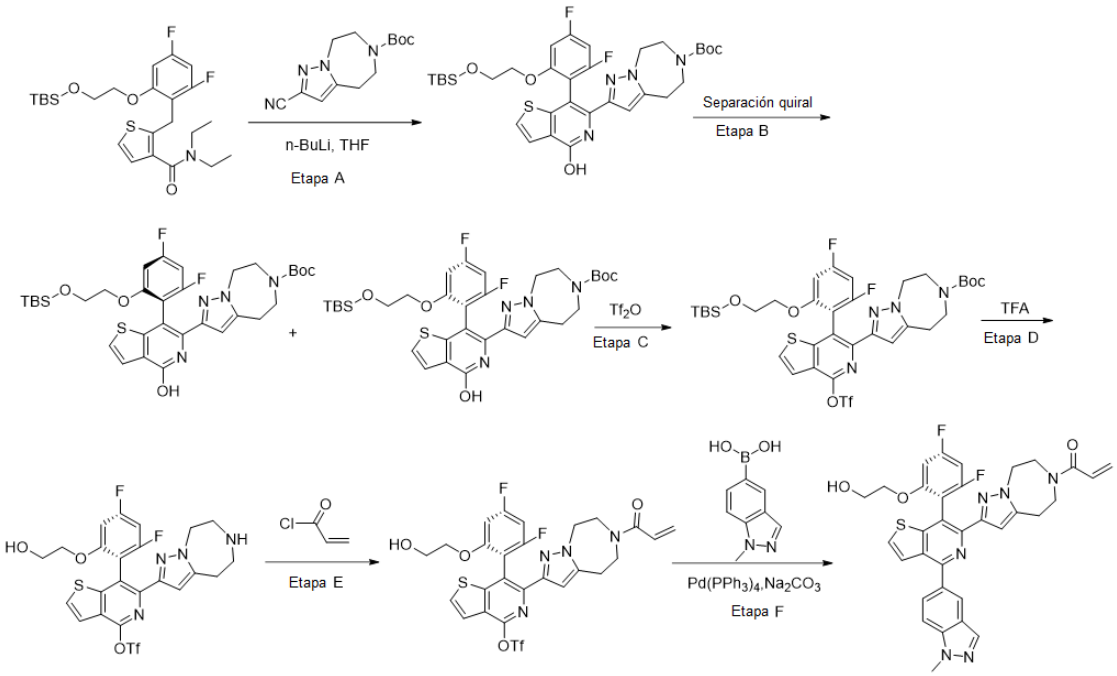
[0741] Etapa G: Preparación de trifluorometanosulfonato (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ilo: Una mezcla de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,10 mmol) y TFA (0,39 mL) se agitó en DCM (2 mL) a 25 °C durante 1 h. La reacción se concentró para proporcionar trifluorometanosulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ilo en bruto (70 mg, 94% de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 589,1 (M+H).

[0742] Etapa H: Preparación de trifluorometanosulfonato (R)-3-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ilo: A una solución de trifluorometanosulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il (70 mg, 0,12 mmol) y DIEA (0,050 mL, 0,36 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó cloruro de acriloílo (0,014 mL, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado (30 mL). La mezcla se extrajo con DCM. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice con elución con 50% de EtOAc en hexanos para proporcionar sulfonato de (R)-3-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il trifluorometano (40 mg, 52% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 643,2 (M+H).

[0743] Etapa I: Preparación de 5-((R)-3-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)isoindolin-1-ona: Una mezcla de trifluorometano sulfonato de (R)-3-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-

ciclopenta[c]piridin-1-il (30 mg, 0,047 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (12 mg, 0,047 mmol), Na_2CO_3 (15 mg, 0,14 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (8,1 mg, 0,0070 mmol) se agitó en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) a 100 °C en N_2 durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución con 5% de MeOH en DCM followed mediante TLC preparativa para proporcionar 5-((R)-3-((R)-5-acriloíl-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)isoindolin-1-ona (6,9 mg, 24% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79 – 6,64 (m, 2H), 6,55 – 6,45 (m, 1H), 6,17 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,76 – 5,67 (m, 1H), 5,60 – 5,20 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,37 – 4,16 (m, 1H), 4,11 – 3,83 (m, 4H), 3,73 – 3,50 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,17 – 3,04 (m, 5H), 2,85 – 2,55 (m, 2H), 2,10 – 1,93 (m, 2H), 1,41 – 1,25 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 626,3 (M+H).

Ejemplo de síntesis 87: Síntesis de (S)-1-(2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 1207**).



[0744] **Etapa A**: Preparación de 2-[7-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 2-[[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (720 mg, 1,49 mmol) en THF (5 mL) a -60 °C en argón se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexanos, 9,20 mL, 23,0 mmol). La solución se agitó a -60 °C durante 30 min. Se agregó 2-ciano-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1,14 mmol). Se agitó la solución a 20 °C durante 3 h. Se agregó solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH a 4. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=1/1 a EA) para proporcionar 2-[7-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 78% de rendimiento). ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,42 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,97-4,01 (m, 2H), 3,69-3,72 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,78-2,81 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 0,69 (s, 9H), 0,25 (d, J = 3,9 Hz, 6H).

[0745] **Etapa B:** Preparación de (S)-2-(7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de terc-butilo: 749 mg de 2-[7-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-4,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de terc-butilo se separaron mediante SFC quiral (CHIRALPAK IH, 3 cm x 25 cm, 5 μm, CO_2:MeOH (0,1% 2 mM NH_3-MeOH)=60:40) para proporcionar (R)-2-(7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de terc-butilo (302 mg) como el primer pico y (S)-2-(7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de terc-butilo (279 mg) como el segundo pico.

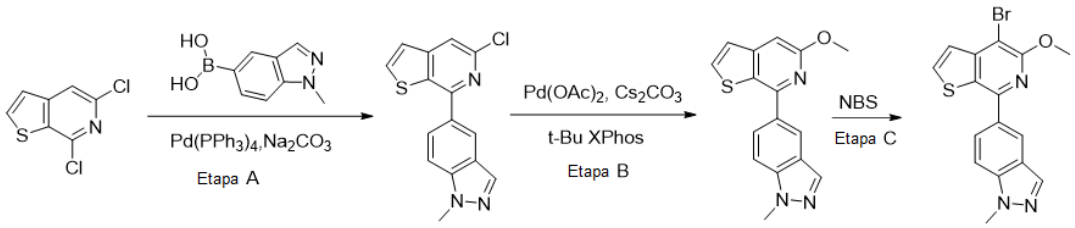
[0746] **Etapa C:** Preparación de (S)-2-(7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (S)-2-(7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de terc-butilo (279 mg, 0,415 mmol) y piridina (0,17 mL, 2,1 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,14 mL, 0,83 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con DCM. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con 20% EtOAc en éter de petróleo para proporcionar (S)-2-(7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil) oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de terc-butilo (312 mg, 93% de rendimiento).

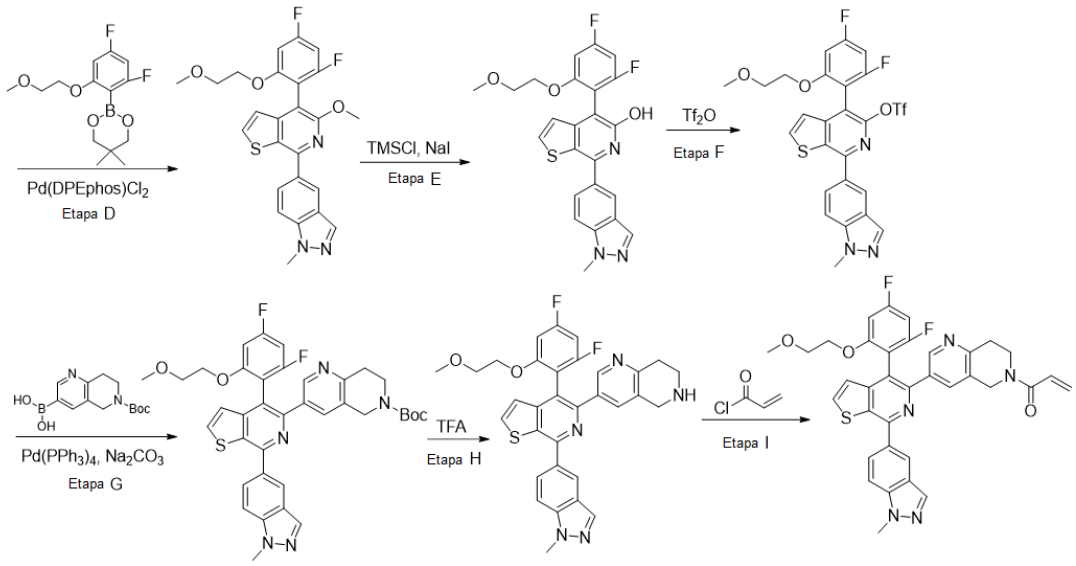
[0747] **Etapa D**: Preparación de trifluorometanosulfonato de (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: (S)-2-(7-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de terc-butilo (312 mg, 0,388 mmol) se disolvió en DCM (3 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar trifluorometanosulfonato de (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il en bruto (365 mg, 100% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 591,2 (M+H).

[0748] **Etapa E**: Preparación de trifluorometanosulfonato (S)-6-(6-acriloíl-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (365 mg, 0,388 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y agua (5 mL) se le agregó por goteo carbonato de sodio (174 mg, 2,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 min. Una solución de cloruro de acriloílo (0,034 mL, 0,41 mmol) en DCM se agregó a la mezcla por goteo a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) antes de la concentración a sequedad para proporcionar trifluorometanosulfonato de (S)-6-(6-acriloíl-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo en bruto (265 mg, 95% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 645,2 (M+H).

[0749] **Etapa F**: Preparación de (S)-1-(2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de trifluorometanosulfonato de [(S)-6-(6-acriloíl-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (25 mg, 0,039 mmol), ácido (1-metilindazol-5-il)borónico (8,2 mg, 0,046 mmol) y Na_2CO_3 (12 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (2,8 mg, 0,0039 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 4 h en Ar. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar (S)-1-(2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,5,7,8-tetrahidro-6H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il)prop-2-en-1-ona (13 mg, 54% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00-8,14 (m, 2H), 7,82-7,99 (m, 2H), 6,98 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,76-6,94 (m, 2H), 6,27 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,43-4,51 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,70-4,10 (m, 6H), 3,58 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,86 – 3,05 (m, 2H). LCMS ESI (+) m/z 627,3 (M+H).

Ejemplo de síntesis 88: Síntesis de 1-[3-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 1261**).





[0750] **Etapa A**: Preparación de 5-cloro-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina: Una solución de 5,7-diclorotieno[2,3-c]piridina (1,00 g, 4,90 mmol), ácido (1-metilindazol-5-il)borónico (1,12 g, 6,37 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (566 mg, 0,490 mmol) y carbonato de sodio (1,04 g, 9,80 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL)/agua (2 mL) se agitó a 95 °C en N_2 durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc=5:1 a 2:1) para proporcionar 5-cloro-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (707 mg, 48% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 300,0 (M+H).

[0751] **Etapa B:** Preparación de 5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina: Una solución de 5-cloro-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (707 mg, 2,36 mmol), acetato de paladio(II) (53 mg, 0,24 mmol), t-Bu Xfos (200 mg, 0,472 mmol) y carbonato de cesio (1,54 g, 4,72 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL)/metanol (8 mL) se agitó a 85 °C en N_2 durante 10 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=2:1) para proporcionar 5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (380 mg, 55% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 296,1 (M+H).

[0752] **Etapa C:** Preparación de 4-bromo-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina: A una solución agitada de 5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (380 mg, 1,29 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C se le agregó NBS (275 mg, 1,54 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=2:1) para proporcionar 4-bromo-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (440 mg, 91% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 374,0 (M+H).

[0753] **Etapa D**: Preparación de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina: Una solución de 4-bromo-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (100 mg, 0,267 mmol), 2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (241 mg, 0,802 mmol), Pd(DPEfos)Cl_2 (19 mg, 0,027 mmol) y Cs_2CO_3 (174 mg, 0,534 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se agitó a 95 °C en N_2 durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC

preparativa (éter de petróleo:EtOAc=2:1) para proporcionar 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (52 mg, 40% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 482,2 (M+H).

[0754] **Etapa E**: Preparación de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-ol: Una solución de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (47 mg, 0,098 mmol), trimetilclorosilano (0,12 mL, 0,98 mmol) y yoduro de sodio (44 mg, 0,29 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a TA. Se agregó solución de Na_2SO_3 acuoso para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-ol en bruto (53 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 468,2 (M+H).

[0755] **Etapa F**: Preparación de trifluorometanosulfonato de [4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-ilo]: A una solución agitada de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-ol (48 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,057 mL, 0,41 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,035 mL, 0,21 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 30 min. Se agregó solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y la reacción se agitó durante 5 min adicionales. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc=1/1) para proporcionar trifluorometanosulfonato de [4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il] (40 mg, 65% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 600,2 (M+H).

[0756] **Etapa G:** Preparación de 3-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo: Una solución de trifluorometanosulfonato de [4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-ilo] (20 mg, 0,033 mmol), ácido (6-terc-butoxicarbonil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il)borónico (14 mg, 0,050 mmol), carbonato de sodio (7,1 mg, 0,067 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,9 mg, 0,0033 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 mL) y agua (0,3 mL) se agitó durante 2 h a 100 °C en atmósfera de Ar. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1/15) para proporcionar 3-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo (17 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 684,4 (M+H).

[0757] **Etapa H:** Preparación de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[2,3-c]piridina: A una solución de 3-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridina-6-carboxilato de terc-butilo (17 mg, 0,025 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[2,3-c]piridina en bruto (24 mg, 100% de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa sin

purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 584,3 (M+H).

[0758] **Etapa I:** Preparación de 1-[3-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona A una solución de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[2,3-c]piridina en bruto (24 mg, 0,025 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y agua (5 mL) se le agregó sodio bicarbonato para ajustar el pH a 8. Se añadió $NaHCO_3$ (4,2 mg, 0,050 mmol) adicional. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de acriloílo (2,7 mg, 0,030 mmol) en DCM (3 mL) La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-[3-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]prop-2-en-1-ona (7,4 mg, 44% de rendimiento) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 0,9, 5,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,73 (td, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,02 - 4,11 (m, 4H), 3,49 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,10-3,21 (m, 5H). LCMS ESI (+) m/z 638,4 (M+H).

Ensayos biológicos

Ejemplo biológico 1: Interrupción de la interacción de KRAS-PI3Kα mediante el ensayo de inhibición de SPR

[0759] Los experimentos de unión de SPR se recopilaron en un instrumento 8K Biacore (Cytiva). La Neutravidina (Pierce) era amina acoplada a la superficie de dextrano carboximetilado de un chip sensor CM5 (Cytiva) mediante el uso de química de acoplamiento de amina estándar. La superficie del chip CM5 se activó en primer lugar con N-hidroxi hidroxisuccinimida 0,1 M y N-etil-N'-(3-dimetil aminopropil)carbodiiimda 0,4 M a una velocidad de flujo de 20 µL/min usando HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 150 mM como tampón de ejecución. A continuación, se diluyó neutravidina en 20 µg/mL en acetato de sodio 10 mM (pH 4,5) y se inyectó en todas las células de flujo hasta que se inmobilizó una densidad de aproximadamente 10,000 unidades de respuesta (RU). Los grupos amina activados se inactivaron con una inyección de etanolamina 1 M (pH 8,0). 300–500 RU de PI3Kα de longitud completa marcada con avi se capturó en todas las células de flujo en HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM, TCEP 1 mM, tween 20 al 0,05 %, amortiguador de DMSO al 5 %. KRAS-Q25A a 20 µM se mezcló con 8 concentraciones del compuesto (50 nM – 100 µM) y se inyectó en todo el PI3Kα de longitud complejta a 30 µL/min y 25 °C. Los niveles de estado estacionario de la unión a KRAS se registraron y ajustaron con un modelo de inhibición de 4 parámetros para determinar los valores de IC_{50}.

[0760] Para los valores de IC_{50} que se muestran en la Tabla 4, «A» significa IC_{50} < 5 µM; «B» significa IC_{50} ≥ 5 µM y ≤ 25 µM; «C» significa IC_{50} > 25 µM.

Tabla 4. IC_{50} de inhibición SPR de compuestos seleccionados de la presente descripción.

Compuesto	IC_{50} de	Compuesto	IC_{50} de	Compuesto	IC_{50} de

n.º	inhibición SPR	n.º	inhibición SPR	n.º	inhibición SPR
1	B	22	B	43	B
2	C	23	C	44	B
3	C	24	A	45	B
4	B	25	B	46	B
5	C	26	A	47	B
6	B	27	A	48	B
7	B	28	B	49	C
8	C	29	A	50	B
9	B	30	B	51	B
10	A	31	A	52	B
11	A	32	B	53	B
12	A	33	A	54	B
13	B	34	B	55	B
14	B	35	B	56	B
15	A	36	A	57	C
16	B	37	B	58	B
17	B	38	B	59	A
18	A	39	B	60	B
19	A	40	A	229	A
20	C	41	B		
21	B	42	A		

Ejemplo biológico 2: Ensayo de modificación covalente que usa MALDI-TOF MS

[0761] Se llevó a cabo un análisis de ionización/desorción láser asistida por matriz-espectrometría de masas de tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS) de modificación covalente de Cys242 en PIK3CA humana (157-299). Inicialmente se utilizaron 3,33 µm de proteína objetivo y 1:7,5 de proteína con respecto a compuesto; más tarde la concentración de proteína objetivo se ajustó a 1 µm con 1:5 de proteína con respecto a compuesto para compuestos más potentes.

[0762] *Reacción:* Se preparó proteína PIK3CA (157-299) 3,33 µM o 1 µM (producida internamente por Protein Expression Laboratory, FNLCR/Leidos Biomed) en amortiguador HEPES 20 mM que contiene NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 2 mM, pH 7,3 recién antes del ensayo. Se dispensaron alícuotas de doce µL de proteína en una placa de 384 pocillos de bajo volumen, luego se agregaron 470 nL de DMSO y 30 nL de compuestos analizados de existencias de DMSO 10 mM a pocillos adecuados usando un manipulador de líquido acústico ECHO 555 (Labcyte Inc.). Para cada reacción/ensayo, se prepararon tres blancos mezclando 12 µL de solución de proteína con 500 nL de DMSO. El contenido

de los pocillos se mezcló cuidadosamente mediante aspiración y a continuación la placa se selló en cubierta adhesiva, se centrifugó a 931 *g* durante 1 minuto y se mantuvo en la oscuridad a temperatura ambiente hasta 15 min, 30 min, 2 h o 4 h de recolección.

[0763] *Pretratamiento objetivo:* Antes de cada ensayo, se pretrató el objetivo MALDI (acero esmerilado Bruker MPT 384 BC) pipeteando en cada punto 0,75 µL de ácido sinapínico saturado en acetonitrilo (ACN). Esta etapa mejora significativamente la uniformidad de la cristalización de la muestra a través de la placa, lo que provoca una sensibilidad mejorada.

[0764] *Preparación de la muestra:* En el punto de tiempo de recolección, se pipetearon 2 µL de mezclas de reacción en una solución de matriz MALDI de 20 µL (solución saturada de ácido sinapínico en 1:1 ACN: solución de agua que contiene ácido trifluoroacético (TFA) al 0,15 %) depositada en una placa de polipropileno de 384 pocillos. La solución resultante se mezcló mediante aspiración, se centrifugó a 931 *g* durante 1 minuto y luego se dispensaron alícuotas de 1,5 µL en el objetivo MALDI pretratado utilizando la estación de trabajo de automatización de laboratorio Beckman Coulter Biomek FX^P 96/384-Span-8. Finalmente, el objetivo MALDI se secó a vacío leve para producir manchas con una estructura cristalina a fina.

[0765] *Mediciones:* Se realizaron mediciones de MALDI-TOF en un espectrómetro de masas Bruker Daltonics rapifleX Tissuetyper TOF-TOF utilizando un modo lineal y un rango de masas de 16,0 a 19,6 kDa. La ganancia del detector se estableció a 0,64× (459 V), la frecuencia de muestreo a 5 GS/s, el suavizado en tiempo real en medio (175 MHz), el patrón de haz inteligente láser se estableció a escaneo de haz de inteligente único «personalizado» con un intervalo de escaneo de 40 µm tanto en el eje X y el eje Y, y la frecuencia láser fue de 10000 Hz. Los espectros se recolectaron de forma automática mediante el uso del método AutoXecute personalizado. La potencia del láser se ajustó automáticamente mediante un control difuso. El intervalo de selección de picos se fijó entre 16,0 y 18,5 kDa. La evaluación de picos utiliza un parámetro de ancho a medio configurado para ser menor que 40 Da para espectrogramas procesados (detección de pico centroide; suavizado por algoritmo SavitzkyGolay usando 7 m/z de ancho y 2 ciclos; la línea de base se restó usando un algoritmo mediano con planitud 1 y nivel mediano 0). El control difuso utilizó un protocolo de proteínas/oligonucleótidos con medio ancho mínimo de 1/10 veces por encima del límite. Se recolectaron hasta 40000 dosis satisfactorias en etapas de 10000 disparos. Se implementó la terminación dinámica para finalizar la recolección de datos cuando la relación señal/ruido del pico alcanzaba el valor de 1000.

[0766] *Procesamiento de espectros:* Los espectros se suavizaron mediante el algoritmo de SavitzkyGolay con un ancho de 7 m/z y tres ciclos. Se utilizó un algoritmo de detección de pico centroide con un umbral de señal a ruido configurado en 6, un umbral de intensidad relativa de 3 %, un ancho de pico de 10 m/z , y una resta de línea de base mediana usando una planitud de 1 y un nivel mediano de 0,1. La intensidad pico y el área bajo el pico se evaluaron y registraron para todos los picos entre 16,0 Da y 19,5 Da.

[0767] *Cálculo de la modificación porcentual:* El porcentaje de modificación se calculó como una

relación de la altura del pico para la proteína modificada por el compuesto a la suma de la altura del pico de la proteína restante más la altura del pico para la proteína modificada por un compuesto. Si se observaron múltiples modificaciones, cada una se calculó como una relación de la altura del pico para la modificación dada con respecto a la suma de las alturas del pico para todas las especies de proteínas observadas.

[0768] Los datos informados en la Tabla 5 son del punto de tiempo de reacción de 4 h. «A» significa porcentaje de modificación de la proteína PIK3CA ≥ 75 %; «B» significa 50 % ≤ porcentaje de modificación < 75 %; «C» significa 25 % ≤ porcentaje de modificación < 50 %; «D» significa porcentaje de modificación < 25 %. En la Tabla 5, «Comp.» significa «compuesto» y «%mod» significa «% de modificación». Los datos de los compuestos 1-852 se recogieron mediante el uso de 3,33 µm de proteína objetivo y 1:7,5 de proteína con respecto a compuesto; los datos de los compuestos 853-1279 se recogieron mediante el uso de 1 µm de proteína objetivo con 1:5 de proteína con respecto a compuesto.

Tabla 5. Modificación covalente mediante el uso de MALDI-TOF MS de compuestos seleccionados de la presente descripción.

N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod
1	D	342	B	652	C	959	A
11	C	343	A	653	B	960	A
12	A	344	A	654	A	961	A
22	B	345	A	655	A	962	A
23	A	346	A	656	C	963	A
28	A	347	A	657	D	964	A
30	A	348	A	658	A	965	A
31	A	349	A	659	C	966	A
32	A	350	A	660	C	967	A
35	D	351	A	661	C	968	A
36	A	352	A	662	A	969	A
38	B	353	B	663	A	970	A
40	A	354	B	664	A	971	A
42	A	355	A	665	A	972	D
43	A	356	A	666	A	973	A
44	A	357	A	667	A	974	D
46	A	358	A	668	A	975	D
47	A	359	A	669	A	976	A
49	A	360	B	670	A	977	A
50	A	361	A	671	A	978	A

N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod
51	A	362	A	672	A	979	A
52	A	363	A	673	D	980	A
53	A	364	A	674	A	981	A
54	A	365	A	676	A	982	A
55	A	366	A	677	A	983	A
56	B	367	A	678	A	984	A
57	B	368	A	679	A	985	A
58	A	369	A	680	A	986	A
59	A	370	A	681	A	987	A
60	A	371	A	682	A	988	A
61	A	372	A	683	A	989	A
62	A	373	A	684	A	990	A
63	A	374	A	685	A	991	A
64	A	375	A	686	A	992	A
65	D	376	A	687	A	993	A
66	D	377	A	688	A	994	D
67	A	378	A	689	A	995	A
68	A	379	A	690	A	996	A
69	A	380	A	691	A	997	A
70	A	381	A	692	A	998	A
71	A	382	A	693	A	999	A
72	A	383	A	694	A	1000	A
73	A	384	A	695	A	1001	D
74	D	385	A	696	A	1002	A
75	B	386	A	697	A	1003	A
76	A	387	A	698	A	1005	D
77	D	388	A	699	A	1006	D
78	A	389	A	700	A	1007	A
79	A	390	A	701	A	1008	A
80	A	391	A	702	A	1009	A
81	D	392	A	703	A	1011	A
82	A	393	A	704	A	1012	A
83	A	394	A	705	A	1013	A
84	B	395	A	706	A	1014	A
85	A	396	A	708	A	1015	A

N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod
86	A	397	A	709	A	1016	A
87	A	398	A	710	A	1017	A
88	A	399	A	711	A	1018	A
89	A	400	A	712	A	1019	A
90	D	401	A	713	A	1020	A
91	D	402	A	714	A	1021	A
92	A	403	A	715	A	1022	A
93	C	404	A	716	A	1023	A
94	A	405	A	717	A	1024	A
95	A	406	A	718	A	1025	A
96	A	407	A	719	C	1026	A
97	A	408	A	720	A	1027	A
98	A	409	A	721	A	1028	A
99	A	410	A	722	A	1029	A
100	A	411	A	723	A	1030	A
101	A	412	A	724	A	1031	B
102	A	413	D	725	A	1032	D
103	A	414	A	726	A	1033	D
104	A	415	A	727	A	1035	A
105	A	416	A	728	D	1036	A
106	C	417	A	729	A	1037	A
107	A	418	A	730	A	1038	A
108	A	419	A	731	A	1039	A
109	A	420	A	732	A	1040	A
110	A	421	A	733	A	1041	A
111	A	422	A	734	A	1042	A
112	A	423	A	735	A	1043	A
113	D	424	A	736	A	1044	A
114	A	425	A	737	A	1045	A
115	A	426	A	738	A	1046	A
116	A	427	A	739	A	1047	A
117	A	428	A	740	A	1048	A
118	A	429	A	741	A	1049	A
119	A	430	A	742	A	1050	A
120	A	431	A	743	A	1051	A

N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod
121	A	432	A	744	A	1052	A
122	A	433	A	745	A	1053	A
123	A	434	A	746	A	1054	C
125	A	435	A	747	A	1055	C
126	A	436	A	748	A	1056	A
127	D	437	A	749	A	1057	A
128	A	438	A	750	A	1058	A
129	D	439	D	751	A	1059	A
130	A	440	D	752	A	1060	A
131	A	441	A	753	A	1061	A
132	A	442	A	754	A	1062	A
133	A	443	A	755	A	1063	A
134	B	444	A	756	A	1064	C
135	A	445	A	757	A	1065	A
136	A	446	A	758	A	1066	D
137	C	447	D	759	A	1067	D
138	A	448	A	760	A	1068	D
139	A	449	D	761	A	1069	D
140	A	450	A	762	A	1070	A
141	A	451	A	763	A	1071	B
142	A	452	A	764	A	1072	A
143	A	453	A	765	A	1073	A
144	A	454	A	766	A	1074	A
145	A	455	A	767	A	1076	A
146	A	456	D	768	A	1077	A
147	A	457	A	769	A	1078	A
148	A	458	A	770	A	1079	A
149	A	459	A	771	A	1080	A
150	A	461	A	772	A	1081	A
151	A	462	A	773	A	1082	A
152	A	463	A	774	A	1083	A
153	A	464	A	775	A	1084	A
154	A	465	A	776	A	1085	A
155	A	466	A	777	A	1086	A
156	A	467	A	778	A	1087	A

N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod
157	A	468	A	779	A	1088	B
158	A	469	A	780	A	1089	A
159	B	470	A	781	A	1090	A
160	A	471	A	782	D	1091	A
161	A	472	B	783	A	1092	A
162	A	473	D	784	D	1093	A
163	A	474	A	785	A	1094	A
164	A	475	B	786	A	1095	A
165	A	476	A	787	D	1096	A
166	A	477	B	788	A	1097	A
167	B	478	D	789	A	1099	A
168	A	479	A	790	A	1100	A
169	B	480	A	791	A	1101	A
170	D	481	A	792	A	1102	A
171	D	482	A	793	A	1103	A
172	A	483	A	794	A	1104	A
173	A	484	A	795	A	1105	A
174	A	485	A	796	A	1106	A
175	A	486	A	797	A	1107	A
176	A	487	D	798	A	1108	A
177	B	488	A	799	A	1109	A
178	A	489	A	800	A	1111	C
179	A	490	A	801	A	1112	A
180	A	491	A	802	A	1113	A
181	A	492	A	803	A	1114	A
182	A	493	A	804	A	1115	A
183	A	494	A	805	A	1117	A
184	A	495	A	806	A	1118	A
185	A	496	A	807	A	1119	A
186	A	497	A	808	A	1120	A
187	A	498	A	809	A	1122	A
188	A	499	A	810	D	1123	A
189	A	500	D	811	A	1124	A
190	A	501	D	812	A	1125	A
191	A	502	A	813	A	1126	A

N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod
192	A	503	A	814	A	1128	A
193	A	504	A	815	A	1129	A
194	A	505	A	816	A	1130	A
195	A	506	A	817	A	1131	D
196	A	507	A	818	A	1132	A
197	A	508	A	819	A	1133	A
198	A	509	A	820	A	1134	A
199	A	510	A	821	A	1135	A
200	A	511	A	822	A	1136	A
201	A	512	A	823	A	1137	A
202	A	513	A	824	A	1138	A
203	A	514	A	825	A	1139	A
204	B	515	A	826	A	1140	A
205	A	516	A	827	A	1141	A
206	A	517	B	828	A	1142	A
207	A	518	A	829	A	1144	A
208	A	519	A	830	A	1145	A
209	A	520	A	831	A	1146	A
210	A	521	A	832	A	1147	A
211	A	522	A	833	A	1148	A
212	A	523	A	834	A	1149	A
213	A	524	A	835	A	1150	A
214	A	525	A	836	A	1151	A
215	A	526	A	837	A	1152	A
216	A	527	B	838	A	1153	A
217	A	528	A	839	A	1154	A
218	A	529	A	840	A	1155	A
219	A	530	A	841	A	1156	D
220	A	531	D	842	A	1157	A
221	A	532	A	843	A	1158	A
222	A	533	A	844	A	1159	A
223	A	534	A	845	A	1160	A
224	A	535	A	846	A	1161	A
225	A	536	A	847	A	1162	A
226	A	537	A	848	A	1163	A

N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod
227	A	538	A	849	A	1164	A
228	A	539	A	850	A	1165	A
230	B	544	A	851	A	1166	D
232	A	545	A	852	A	1167	A
233	A	546	A	853	A	1168	B
234	A	547	A	854	A	1169	A
235	A	548	A	855	A	1170	A
236	A	549	A	856	A	1171	A
237	A	550	A	857	A	1172	A
238	A	551	A	858	A	1173	C
239	A	552	A	859	A	1174	A
240	A	553	A	860	A	1175	A
241	A	554	A	861	A	1176	A
242	A	555	D	862	A	1177	A
243	A	556	A	863	A	1178	A
244	A	557	D	864	A	1179	A
245	A	558	D	865	D	1180	A
246	A	559	A	866	A	1181	A
247	A	560	A	867	A	1182	A
248	A	561	A	868	A	1183	A
249	A	562	C	869	A	1184	A
250	A	563	A	870	A	1185	A
251	A	564	D	871	A	1186	A
252	A	565	A	872	A	1187	A
253	A	566	D	873	D	1188	A
254	A	567	A	874	A	1189	A
255	A	568	A	875	A	1190	A
256	A	569	A	876	A	1191	A
257	A	570	D	877	A	1192	A
258	B	571	D	878	A	1193	A
259	A	572	A	879	A	1194	A
261	A	573	A	880	A	1195	A
262	A	574	A	881	A	1196	A
263	A	575	D	882	A	1197	A
264	A	576	A	883	A	1198	A

N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod
265	A	577	A	884	A	1199	A
266	A	578	D	885	A	1200	A
267	A	579	D	886	D	1201	A
268	A	580	A	887	A	1202	A
270	A	581	D	888	A	1203	A
271	A	582	A	889	A	1205	A
272	A	583	A	890	A	1206	A
273	C	584	A	891	A	1207	A
274	A	585	A	892	A	1208	A
275	A	586	D	893	A	1209	A
276	A	587	D	894	A	1210	A
277	A	588	A	895	A	1211	A
278	B	589	D	896	A	1212	A
279	A	590	A	897	A	1213	A
280	A	591	D	898	A	1214	A
281	C	592	A	899	A	1215	D
282	A	593	D	900	A	1216	A
283	A	594	A	901	A	1217	A
284	A	595	A	902	A	1218	A
285	B	596	A	903	A	1219	A
286	A	597	D	904	A	1220	A
287	A	598	A	905	C	1221	A
288	A	599	D	906	A	1222	A
289	A	600	A	907	A	1223	A
291	A	601	A	908	A	1224	A
292	A	602	A	909	A	1225	A
293	A	603	D	910	B	1226	D
294	A	604	A	911	B	1227	B
295	B	605	A	912	A	1228	D
296	B	606	D	913	A	1229	A
297	B	607	A	914	A	1230	A
298	A	608	D	915	A	1231	A
299	A	609	A	916	D	1232	A
300	A	610	A	917	A	1233	D
301	A	611	D	918	A	1234	A

N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod
302	A	612	A	919	A	1237	A
303	A	613	D	920	A	1239	C
304	B	614	A	921	D	1240	A
305	B	615	D	922	D	1242	A
306	B	616	A	923	A	1243	A
307	A	617	A	924	A	1244	A
308	A	618	A	925	A	1245	A
309	A	619	D	926	A	1246	B
310	A	620	A	927	A	1248	A
311	A	621	A	928	A	1249	A
312	A	622	A	929	A	1250	A
313	A	623	A	930	A	1251	A
314	A	624	A	931	A	1252	A
315	A	625	A	932	A	1253	A
316	A	626	D	933	A	1254	A
317	A	627	A	934	A	1255	A
318	A	628	A	935	A	1256	D
319	A	629	D	936	A	1257	A
320	A	630	D	937	A	1258	A
321	B	631	A	938	A	1259	A
322	C	632	D	939	A	1260	A
323	A	633	D	940	A	1261	A
324	A	634	A	941	A	1262	A
325	B	635	A	942	A	1263	A
326	A	636	A	943	A	1264	D
327	A	637	A	944	A	1265	A
328	A	638	A	945	A	1266	D
329	A	639	A	946	A	1267	A
330	A	640	A	947	A	1269	A
331	A	641	C	948	A	1270	A
332	A	642	A	949	A	1271	D
333	A	643	A	950	D	1272	D
334	A	644	A	951	A	1273	D
335	A	645	A	952	A	1274	A
336	A	646	A	953	A	1275	A

N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod	N.º de comp.	%mod
337	B	647	A	954	A	1276	A
338	B	648	D	955	A	1277	D
339	A	649	A	956	A	1278	A
340	B	650	C	957	A	1279	A
341	B	651	C	958	A		

Ejemplo biológico 3: Ensayo de pAKT HTRF basados en células asistido por matriz en células HeLa KRAS G12D Tet-on

[0769] Para determinar la efectividad de los compuestos en la alteración de la senalización de PIK3CA/KRAS en células, implementamos el ensayo pAKT HTRF (Perkin-Elmer) en células HeLa KRAS G12D Tet-on.

[0770] El día 1, las células se sembraron en placas de 96 pocillos en 2x104 células/pocillo en medio de crecimiento completo (DMEM, FBS analizado con Tet al 10 %) complementado con 200 ng/mL de doxiciclina.

[0771] Al día 2 las células se trataron con compuestos a 0,25 % de DMSO. La placa fuente se creó con compuestos diluidos en medio a 5 veces la concentración final del ensayo. Los compuestos se ejecutan en una curva de concentración de 9 puntos a partir de 75 µM, con una dilución de 3 veces entre concentraciones. A medida que la potencia aumentaba, la dosis más alta disminuyó a 25 µM mientras que se mantenía la dilución en serie de 3 veces. Se transfirieron 20 µL a las placas celulares (el volumen final en los pocillos fue de 100 µL). Las placas se recogieron después de 30 minutos y 4 h de incubación mediante la aspiración del medio y la adición de amortiguador de lisis suplementado 1x suministrado por el kit a todos los pocillos (50 µL por pocillo). Esto cargó luego a 4 h solo cuando los compuestos se volvieron covalentes. Las placas se colocaron a continuación en un agitador de placas y se incubaron a 850 rpm durante otros 30 min más. La solución de mezcla de anticuerpo se preparó mediante la dilución de anticuerpos d2 y Eu Cryptate con alícuotas 1:20 en el amortiguador de detección suministrado por el kit, luego se mezclaron las soluciones de anticuerpos diluidas (1:1 v:v). Luego se agregaron 4 µL de esta solución a una placa de detección de 384 pocillos (Perkin Elmer; 6008230). Las muestras se homogeneizaron mediante pipeteado ascendente y descendente y luego se transfirieron (16 µL de lisados celulares) de la placa de cultivo celular de 96 pocillos a dos pocillos de la placa de detección de HTRF de 384 pocillos que contenía la solución de anticuerpo. Las placas se centrifugaron (524 g durante 1 minuto) y se dejaron incubar entre 4 y 24 h a temperatura ambiente. La señal máxima se alcanza después de 4 h de tiempo de incubación y permanece estable durante un período de 24 horas. Por lo tanto, las lecturas se pueden realizar entre 4 y 24 h de incubación. Las placas se centrifugaron nuevamente (524 g durante 1 minuto) y se analizaron en el lector de placas EnVision usando las siguientes configuraciones: Excitación 320 nM, ancho de banda 75 nm; Emisión 615 nM, ancho de banda 85 nM; Ganancia 100% ; Destellos 100; Lag 60 µs.

[0772] Para los valores de IC_{50} de inhibición de pAKT que se muestran en la Tabla 6, «A» significa IC_{50} < 1 μM; «B» significa IC_{50} ≥ 1 μM y ≤ 10 μM; «C» significa IC_{50} > 10 μM.

Tabla 6. IC_{50} de inhibición de pAKT de compuestos seleccionados en células HeLa KRAS G12D Tet-on

Compuesto n.º	pAKT en células HeLa G12D KRAS Tet-on	Compuesto n.º	pAKT en células HeLa G12D KRAS Tet-on
1	B	29	B
6	B	30	A
7	B	31	A
8	C	32	A
9	B	33	B
10	B	36	B
11	B	40	B
12	B	41	B
13	B	42	A
14	C	43	A
15	B	44	A
16	B	46	A
17	B	47	A
18	B	48	A
19	C	51	A

Ejemplo biológico 4: Ensayo de pAKT HTRF basado en células asistido por matriz en células BT474

[0773] El día 1, las células se sembraron en placas de 96 pocillos en 2,5x104 células/pocillo en medio de crecimiento completo (DMEM, FBS al 10 %). Al día 2 las células se trataron con compuestos a 0,25 % de DMSO. La placa fuente se creó con compuestos diluidos en medio a 5 veces la concentración final del ensayo. Los compuestos se ejecutan en una curva de concentración de 9 puntos a partir de 3 μM, con una dilución de 3 veces entre concentraciones. Se transfirieron 20 μL a las placas celulares (el volumen final en los pocillos fue de 100 μL). Las placas se recogieron después de 4 h de incubación mediante la aspiración del medio y la adición de amortiguador de lisis suplementado 1x suministrado por el kit a todos los pocillos (75 μL por pocillo). Las placas se colocaron a continuación en un agitador de placas y se incubaron a 850 rpm durante otros 30 min más. La solución de mezcla de anticuerpo se preparó mediante la dilución de anticuerpos d2 y Eu Cryptate con alícuotas 1:20 en el amortiguador de detección suministrado por el kit, luego se mezclaron las soluciones de anticuerpos diluidas (1:1 v:v). Luego se agregaron 4 μL de esta solución a una placa de detección de 384 pocillos (Perkin Elmer; 6008230). Las muestras se homogeneizaron mediante

pipeteado ascendente y descendente y luego se transfirieron (16 µL de lisados celulares) de la placa de cultivo celular de 96 pocillos a dos pocillos de la placa de detección de HTRF de 384 pocillos que contenía la solución de anticuerpo. Las placas se centrifugaron (524 g durante 1 minuto) y se dejaron incubar entre 4 y 24 h a temperatura ambiente. La señal máxima se alcanza después de 4 h de tiempo de incubación y permanece estable durante un período de 24 horas. Por lo tanto, las lecturas se pueden realizar entre 4 y 24 h de incubación. Las placas se centrifugaron nuevamente (524 g durante 1 minuto) y se analizaron en el lector de placas EnVision usando las siguientes configuraciones: Excitación 320 nM, ancho de banda 75 nm; Emisión 615 nM, ancho de banda 85 nM; Ganancia 100% ; Destellos 100; Lag 60 µs.

[0774] Para los valores de IC_{50} de inhibición de pAKT que se muestran en la Tabla 7 para los compuestos 10-999, «A» significa IC_{50} < 0,1 µM; «B» significa IC_{50} ≥ 0,1 µM and < 1 µM; «C» significa IC_{50} ≥ 1 µM y ≤ 3 µM; «D» significa IC_{50} > 3 µM. Para los valores de IC_{50} de inhibición de pAKT que se muestran en la Tabla 7 para los compuestos 1000-1279, «A» significa IC_{50} < 0,1 µM; «B» significa IC_{50} ≥ 0,1 µM y < 1 µM; «C» significa IC_{50} > 1 µM. En la Tabla 7, «Comp.» significa «compuesto» y «pAKT» significa «pAKT en células BT474».

Tabla 7. IC_{50} de inhibición de pAKT de compuestos seleccionados en células BT474.

N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT
10	C	352	A	657	C	963	A
12	B	353	B	658	A	964	A
23	C	354	A	659	A	965	B
28	A	355	D	660	B	966	A
31	A	356	A	661	B	967	A
42	A	357	A	662	A	968	A
44	A	358	B	663	A	969	A
47	A	359	A	664	A	970	A
49	B	360	D	665	A	971	A
50	A	361	A	666	A	972	B
51	B	362	B	667	B	973	A
52	B	363	A	668	A	974	B
53	B	364	A	669	A	975	A
54	A	365	A	670	A	976	A
55	B	366	B	671	A	977	B
58	A	367	B	672	A	978	A
59	A	368	B	673	B	979	A
60	B	369	A	674	A	980	A
61	A	370	A	676	A	981	A

N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT
62	A	371	A	677	A	982	A
64	A	372	A	678	A	983	A
67	A	373	B	679	A	984	A
68	B	374	A	680	A	985	A
69	C	375	A	681	A	986	A
70	B	376	A	682	A	987	A
71	B	377	A	683	A	988	A
72	A	378	A	684	A	989	A
73	B	379	A	685	A	990	A
74	C	380	A	686	A	991	A
75	D	381	A	687	A	992	A
76	A	382	A	688	A	993	A
77	D	383	A	689	A	994	B
78	A	384	A	690	A	995	A
79	A	385	A	691	A	996	A
80	B	386	A	692	A	997	A
82	A	387	B	693	A	998	A
83	A	388	B	694	A	999	A
84	C	389	A	695	A	1000	A
85	B	390	A	696	A	1001	B
86	A	391	A	697	A	1002	A
87	B	392	A	698	A	1003	A
88	A	393	A	699	A	1005	C
89	B	394	A	700	A	1006	C
90	D	395	A	701	A	1007	A
91	D	396	A	702	A	1008	A
92	A	397	A	703	A	1009	A
93	D	398	A	704	A	1011	B
94	A	399	A	705	A	1012	A
95	A	400	A	706	A	1013	B
96	B	401	B	708	A	1014	A
97	B	402	A	709	A	1015	A
98	C	403	A	710	A	1016	A
99	A	404	A	711	A	1017	A
100	B	405	A	712	A	1018	A

N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT
101	A	406	A	713	A	1019	A
102	B	407	A	714	A	1020	A
103	B	408	A	715	A	1021	A
104	B	409	B	716	A	1022	A
105	A	410	B	717	A	1023	A
106	D	411	A	718	A	1024	A
107	A	412	A	719	B	1025	A
108	B	413	C	720	A	1026	A
109	B	414	A	721	A	1027	A
110	B	415	B	722	A	1028	A
111	A	416	A	723	A	1029	A
112	B	417	A	724	A	1030	A
113	D	418	A	725	A	1031	B
114	C	419	B	726	A	1032	C
115	A	420	A	727	A	1033	C
116	A	421	A	728	B	1035	A
117	A	422	A	729	A	1036	A
118	A	423	B	730	B	1037	A
119	A	424	A	731	A	1038	A
120	B	425	A	732	A	1039	C
121	A	426	A	733	A	1040	A
122	B	427	A	734	A	1041	A
123	B	428	A	735	A	1042	A
124	D	429	B	736	A	1043	A
125	A	430	B	737	A	1044	A
126	A	431	B	738	A	1045	A
127	C	432	A	739	A	1046	A
128	A	433	A	740	A	1047	A
129	D	434	B	741	A	1048	A
130	A	435	A	742	A	1049	A
131	A	436	B	743	A	1050	A
132	B	437	A	744	A	1051	A
133	A	438	B	745	A	1052	A
134	C	439	B	746	A	1053	A
135	A	440	B	747	A	1054	B

N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT
136	B	441	A	748	A	1055	B
137	C	442	A	749	A	1056	A
138	B	443	B	750	A	1057	A
139	B	444	A	751	A	1058	A
140	B	445	B	752	A	1059	A
141	A	446	A	753	A	1060	A
142	A	447	B	754	A	1061	A
143	B	448	A	755	A	1062	A
144	A	449	C	756	A	1063	A
145	C	450	A	757	A	1064	B
146	A	451	A	758	A	1065	A
147	C	452	B	759	A	1066	B
148	A	453	A	760	A	1067	C
149	B	454	B	761	A	1068	C
150	B	455	A	762	A	1069	C
151	A	456	D	763	A	1070	A
152	A	457	A	764	A	1071	A
153	A	458	A	765	A	1072	A
154	A	459	B	766	A	1073	A
155	A	461	A	767	A	1074	A
156	A	462	A	768	A	1076	A
157	A	463	B	769	A	1077	A
158	B	464	B	770	A	1078	A
159	B	465	B	771	A	1079	A
160	A	466	A	772	A	1080	A
161	A	467	A	773	A	1081	A
162	A	468	A	774	A	1082	A
163	A	469	A	775	A	1083	A
164	A	470	B	776	A	1084	A
165	A	471	B	777	A	1085	A
166	B	472	B	778	A	1086	A
167	B	473	B	779	A	1087	A
168	A	474	A	780	A	1088	B
169	B	475	D	781	A	1089	A
170	C	476	B	782	B	1090	A

N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT
171	D	477	B	783	A	1091	A
172	A	478	B	784	D	1092	A
173	B	479	A	785	A	1093	A
174	A	480	A	786	A	1094	A
175	B	481	A	787	B	1095	A
176	B	482	A	788	A	1096	A
177	B	483	A	789	A	1097	A
178	A	484	A	790	A	1099	A
179	A	485	A	791	A	1100	A
180	B	486	A	792	A	1101	A
181	B	487	C	793	A	1102	A
182	A	488	A	794	D	1103	A
183	B	489	A	795	A	1104	A
184	A	490	A	796	A	1105	A
185	A	491	A	797	A	1106	B
186	A	492	A	798	A	1107	A
187	A	493	A	799	A	1108	A
188	B	494	A	800	A	1109	B
189	A	495	A	801	A	1111	B
190	A	496	A	802	A	1112	A
191	A	497	A	803	A	1113	A
192	A	498	A	804	A	1114	A
193	A	499	A	805	A	1115	A
194	A	500	D	806	A	1117	A
195	A	501	B	807	A	1118	A
196	B	502	A	808	A	1119	A
197	A	503	A	809	A	1120	A
198	A	504	A	810	B	1122	A
199	A	505	A	811	A	1123	A
200	A	506	A	812	A	1124	A
201	A	507	A	813	A	1125	B
202	A	508	A	814	A	1126	A
203	A	509	A	815	A	1128	A
204	B	510	A	816	A	1129	A
205	A	511	A	817	A	1130	A

N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT
206	A	512	A	818	A	1131	C
207	A	513	A	819	A	1132	A
208	A	514	A	820	A	1133	A
209	A	515	A	821	A	1134	A
210	A	516	A	822	A	1135	A
211	A	517	B	823	A	1136	A
212	A	518	A	824	A	1137	B
213	B	519	A	825	A	1138	A
214	B	520	A	826	A	1139	A
215	B	521	A	827	A	1140	A
216	B	522	B	828	A	1141	A
217	A	523	A	829	A	1142	A
218	A	524	A	830	A	1144	A
219	A	525	A	831	A	1145	A
220	A	526	A	832	A	1146	A
221	A	527	B	833	A	1147	A
222	A	528	A	834	A	1148	A
223	A	529	A	835	A	1149	A
224	A	530	A	836	A	1150	B
225	A	531	B	837	A	1151	B
226	A	532	A	838	A	1152	A
227	A	533	A	839	A	1153	A
228	B	534	A	840	A	1154	A
229	D	535	A	841	A	1155	A
230	B	536	A	842	A	1156	A
231	D	537	A	843	A	1157	B
232	A	538	A	844	A	1158	A
233	A	539	A	845	A	1159	A
234	A	540	C	846	A	1160	A
235	B	541	A	847	A	1161	A
236	B	542	B	848	A	1162	A
237	B	543	A	849	A	1163	A
238	A	544	A	850	A	1164	A
239	A	545	A	851	A	1165	A
240	A	546	A	852	A	1166	B

N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT
241	B	547	A	853	A	1167	A
242	A	548	A	854	A	1168	B
243	B	549	A	855	A	1169	A
244	A	550	A	856	A	1170	A
245	A	551	A	857	A	1171	A
246	A	552	A	858	A	1172	A
247	A	553	A	859	A	1173	A
248	A	554	A	860	A	1174	A
249	A	555	B	861	A	1175	A
250	A	556	A	862	A	1176	A
251	B	557	C	863	A	1177	A
252	A	558	B	864	A	1178	A
253	A	559	A	865	B	1179	A
254	A	560	A	866	A	1180	A
255	B	561	A	867	A	1181	A
256	B	562	B	868	B	1182	A
257	A	563	A	869	A	1183	A
258	A	564	B	870	A	1184	B
259	A	565	A	871	A	1185	A
260	D	566	B	872	A	1186	A
261	A	567	A	873	B	1187	A
262	A	568	A	874	A	1188	A
263	A	569	A	875	A	1189	A
264	D	570	B	876	A	1190	B
265	A	571	A	877	A	1191	A
266	A	572	A	878	A	1192	A
267	B	573	A	879	A	1193	A
268	B	574	A	880	A	1194	A
269	B	575	B	881	A	1195	A
270	A	576	A	882	A	1196	A
271	A	577	A	883	A	1197	A
272	A	578	C	884	A	1198	A
273	D	579	C	885	A	1199	A
274	B	580	A	886	D	1200	A
275	A	581	B	887	A	1201	A

N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT
276	B	582	A	888	A	1202	A
277	B	583	A	889	A	1203	A
278	B	584	A	890	A	1204	C
279	B	585	A	891	A	1205	A
280	A	586	B	892	A	1206	A
281	D	587	D	893	A	1207	A
282	A	588	A	894	A	1208	A
283	A	589	A	895	A	1209	A
284	B	590	A	896	A	1210	A
285	B	591	A	897	A	1211	A
286	D	592	A	898	A	1212	A
287	A	593	C	899	A	1213	A
288	A	594	A	900	A	1214	A
289	A	595	A	901	A	1215	B
291	A	596	A	902	A	1216	A
292	B	597	B	903	A	1217	A
293	A	598	A	904	A	1218	A
294	A	599	C	905	B	1219	B
295	B	600	A	906	A	1220	B
296	C	601	A	907	A	1221	B
297	C	602	A	908	A	1222	A
298	B	603	C	909	A	1223	A
299	B	604	A	910	B	1224	A
300	A	605	A	911	B	1225	C
301	A	606	C	912	A	1226	B
302	A	607	A	913	A	1227	B
303	B	608	B	914	A	1228	C
304	B	609	A	915	A	1229	C
305	B	610	A	916	B	1230	B
306	A	611	B	917	A	1231	A
307	B	612	A	918	A	1232	A
308	B	613	A	919	A	1233	B
309	A	614	A	920	A	1234	A
310	A	615	D	921	B	1235	C
311	A	616	A	922	B	1236	C

N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT
312	A	617	A	923	A	1237	A
313	A	618	A	924	A	1238	C
314	A	619	C	925	A	1239	C
315	A	620	A	926	A	1240	A
316	A	621	A	927	A	1241	C
317	A	622	A	928	A	1242	A
318	A	623	A	929	A	1243	A
319	A	624	A	930	A	1244	A
320	A	625	A	931	A	1245	A
321	A	626	B	932	A	1246	B
322	D	627	A	933	A	1248	B
323	A	628	A	934	A	1249	A
324	A	629	B	935	A	1250	A
325	B	630	B	936	A	1251	A
326	A	631	A	937	A	1252	A
327	A	632	B	938	A	1253	A
328	A	633	C	939	A	1254	A
329	B	634	A	940	A	1255	A
330	A	635	A	941	A	1256	C
331	C	636	A	942	A	1257	B
332	A	637	A	943	A	1258	B
333	A	638	A	944	A	1259	A
334	A	639	A	945	A	1260	A
335	A	640	A	946	A	1261	A
336	A	641	B	947	A	1262	A
337	D	642	A	948	A	1263	A
338	A	643	A	949	A	1264	C
339	A	644	A	950	B	1265	A
340	A	645	A	951	A	1266	C
341	A	646	A	952	A	1267	A
342	A	647	A	953	A	1269	A
343	A	648	C	954	A	1270	B
344	A	649	A	955	A	1271	C
345	A	650	A	956	A	1272	C
346	A	651	A	957	A	1273	C

N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT	N.º de comp.	pAKT
347	B	652	A	958	A	1274	A
348	A	653	A	959	A	1275	A
349	A	654	A	960	A	1276	B
350	A	655	A	961	B	1277	C
351	B	656	A	962	A	1278	A
						1279	A

Ejemplo biológico 5: Inhibidores de cinasa PI3Kα frente a compuestos desestabilizadores

[0775] La presente descripción proporciona varios métodos capaces de romper, alterar, inhibir y/o prevenir una interacción entre una proteína PI3K (por ejemplo, PI3Kα) y una GTPasa pequeña (por ejemplo, KRAS). Dichos compuestos se pueden denominar «desestabilizadores de PI3Kα».

[0776] Como se muestra en el panel izquierdo de la **FIG. 1**, en células normales, la activación de las tirosinas cinasas receptoras (RTK) conduje a la fosforilación mediada por PI3Kα y la activación de AKT (también conocida como proteína cinasa B, PKB). La vía PI3K/AKT cumple un papel importante en el metabolismo de la glucosa: cuando los niveles de glucosa se elevan, se libera insulina del páncreas; la activación posterior de los receptores de insulina activa la vía PI3K/AKT. En células normales, la inhibición de PI3Kα con un inhibidor de PI3Kα como alpelisib puede reducir la absorción de glucosa, lo que conduce a su vez a una mayor secreción de insulina y posterior activación de receptores de insulina. En células tumorales, el impacto de la inhibición de PI3Kα puede proveer un mecanismo de supervivencia para células tumorales y, por lo tanto, la limitación de la eficacia terapéutica del inhibidor de PI3Kα. Por el contrario, «romper» la interacción entre RAS y PI3Kα debería tener el efecto de evitar la hiperglucemia y resistencia impulsada por insulina mediante el direccionamiento selectivo a células tumorales (véase el panel derecho de la **FIG. 1**). Por consiguiente, los desestabilizadores de PI3Kα, como los compuestos que se proporcionan en la presente memoria, deberían unirse selectivamente a PI3Kα, como al dominio de unión a Ras (RBD) de PI3Kα. Dichos compuestos no deberían tener afinidad de unión a las proteínas RAS como KRAS y no deberían afectar la actividad cinasa de PI3Kα. La resonancia de plasmones superficiales (SPR) y la calorimetría de titulación isotérmica (ITC, por sus siglas en inglés) confirman que RAS se une a PI3Kα con una afinidad de aproximadamente 10 μM, y que los desestabilizadores de PI3Kα que se unen a PI3Kα bloquean su interacción con RAS.

[0777] La Tabla 8 compara la IC50 de pAKT y la viabilidad celular del Compuesto 58, un desestabilizador de PI3Kα, y el inhibidor de PI3Kα alpelisib en la línea celular BT474 de cáncer de mama positivos al receptor de estrógeno (ER+), que porta una amplificación de HER2 y una mutación del dominio K111N de enlazador PIK3CA. Como se muestra en la Tabla 8, se puede lograr una inhibición similar de pAKT (IC_{50}) con concentraciones más bajas de un desestabilizador de PI3Kα que alpelisib, lo que sugiere que alterar la interacción de RAS con PI3Kα puede ser al menos tan potente

como el inhibidor del dominio de cinasa PI3Kα. Es importante destacar que la potencia en pAKT se traduce bien en una pérdida de viabilidad celular.

Tabla 8. Comparación entre el interruptor de PI3Kα e inhibidor de PI3Kα Alpelisib

	Compuesto 58	Alpelisib
pAKT (IC50, nM)	34	169
Viabilidad celular (nM)	67	744

Ejemplo biológico 6: Actividad in vitro de desestabilizadores de PI3Kα

[0778] La inhibición de pAKT del compuesto 44 o el compuesto 58 en un panel diverso de línea de células tumorales 282 humanas de diferentes indicaciones de cáncer con antecedentes genéticos variados se evaluó para determinar factores que puede influir en la sensibilidad y resistencia (**FIG. 2A**). Se evaluó la señalización de la vía PI3K en un sistema de cultivo 2D midiendo los niveles de proteína pAKT (Ser473) después de 4 horas de tratamiento con nueve concentraciones del compuesto 44 o compuesto 58 mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF). La IC_{50} de pAKT de cada línea celular se calculó usando software GraphPad prism. Las líneas de células 105 tuvieron una IC_{50} de pAKT < 100 nM y se consideraron sensible al compuesto 44 o compuesto 58. Especialmente, 105 de 282 (37 %) de las líneas celulares analizadas responden bien al tratamiento. Además, 29 o 50 (58 %) de las líneas celulares KRAS G12X analizadas responden bien al tratamiento. El análisis bioinformático reveló que la presencia de mutaciones en el dominio helicoidal de PIK3CA fue un predictor fuerte de sensibilidad para el compuesto 44 o el compuesto 58 en este panel (**FIG. 2B**).

[0779] La Tabla 9 resume la IC50 de pAKT para el Compuesto 58, un compuesto desestabilizador de PI3Kα, en un panel de líneas de células cancerosas humanas seleccionadas que tienen alteraciones de KRAS, HER2, HER3 o EGFR, con o sin mutaciones del dominio de PIK3CA activador helicoidal (E542K), de cinasa (H1047L), C2 (C420R) o de enlazador (G118D). Como se muestra en la Tabla 9, líneas celulares en una variedad de indicaciones, incluidas de cánceres esofágicos, gástricos, colorrectales, mamarios, orales, de cabeza y cuello, de piel y de pulmón no microcítico muestran sensibilidad al compuesto 58 con una IC_{50} de pAKT<100 nM.

Tabla 9. Resultados de IC_{50} de pAKT del desestabilizador de PI3Ka de la línea celular de cáncer in vitro.

Línea celular	**Indicación de cáncer**	**Alteraciones KRAS, HER2, HER3 o EGFR**	**Mutaciones de PIK3CA**	**IC_{50} de pAKT del compuesto 58 (nM)**
KYSE-410	Esófago	Mutación KRAS G12C y	Ninguno	35

Línea celular	**Indicación de cáncer**	**Alteraciones KRAS, HER2, HER3 o EGFR**	**Mutaciones de PIK3CA**	**IC_{50} de pAKT del compuesto 58 (nM)**
		amplificación HER2		
SNU-601	Gástrica	Mutación KRAS G12D	E542K	27
GP2d	Colorrectal	Mutación KRAS G12D	H1047L	42
SNU-16	Gástrica	Mutación KRAS G12D	Ninguno	73
JIMT-1	Mama	Amplificación de HER2	C420R	51
N87	Gástrica	Amplificación de HER2	Ninguno	25
CAL27	Célula escamosa oral	Positivas para HER3	Ninguno	81
FaDu	Cabeza y cuello	Mutación D297H de HER3	Ninguno	78
A431	Célula escamosa de la piel	Amplificación por EGFR	Ninguno	39
H1975-C797S	Pulmonar no microcítico	Mutaciones EGFR L858R, T790M y C797S	G118D	26

Ejemplo biológico 7: Los desestabilizadores de PI3Kα se encuentran biodisponibles por vía oral y lograr una inhibición casi completa de la señalización en tumores con dosis de 100 mg/kg sin riesgo de hiperglucemia

[0780] El perfil farmacocinético del compuesto 58 se evaluó en ratones (**FIG. 3A**). A los ratones CD-1 macho (3 ratones por grupo) se les administró una única dosis del compuesto 58 en dosis de 3 mg/kg mediante inyección intravenosa (IV) o 7, 30, 100, o 300 mg/kg mediante sonda oral. Se recolectó sangre en 0,0833 (solo IV), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y/o 24 horas después de cada dosis y se procesó en plasma. Las concentraciones del compuesto 58 se determinaron luego con LC-MS/MS. La $C_{máx}$ después de las dosis orales de 7, 30, 100 y 300 mg/kg fue 166, 1084, 3457 y 3257 ng/mL, respectivamente. La AUC_{inf} después de las dosis orales de 7, 30, 100 y 300 mg/kg fue 1418, 8453, 34,866 y 78,735 hr*ng/mL, respectivamente. Estos resultados demuestran que la $C_{máx}$ aumentó la dosis porporcionalmente hasta 100 mg/kg, la AUC_{inf} del compuesto 58 aumentó la dosis proporcionalmente hasta 300 mg/kg, y que hubo una posible saturación de la absorción y eliminación en 300 mg/kg. El % F después de las dosis de 7, 30, 100 y 300 mg/kg fue 51 %, 71 %, 88 % y 66 %, respectivamente, lo que indica que el compuesto 58 tuvo una alta biodisponibilidad oral en todos los niveles de dosis analizados.

[0781] Se llevó un estudio in vivo para evaluar la actividad farmacodinámica del compuesto 58 en el modelo de xenoinjerto (CDX) derivado de la línea de células BT474 del cáncer de mama positivas al receptor de estrógeno (ER+), que porta la amplificaciones de HER2 y mutaciones del K111N del dominio de enlazador PIK3CA. **3B**). A los ratones NOD/SCID se les implantó por vía subcutánea

células tumorales humanas BT474 y se les inyectó por vía subcutánea benzoato de estradiol dos veces por semana para sostener el crecimiento tumoral. Cuando los tumores alcanzaron un tamaño medio de 286 mm^3, los ratones se aleatorizaron en grupos de tratamiento (4 ratones por grupo) y se les administró una dosis oral del vehículo, 30 mg/kg del compuesto 58, 100 mg/kg del compuesto 58, 300 mg/kg del compuesto 58, o 50 mg/kg de alpelisib. Alpelisib es un inhibidor de dominio cinasa PI3Kα y se incluyó como control positivo. El sangre completa y los tumores se recogieron 4 horas post de la dosis. La sangre se procesó en plasma y las concentraciones del compuesto se determinaron con LC-MS/MS. Los tumores se procesaron en lisados y se midieron los niveles de pAKT usando el kit de lisado de células completas del ensayo de AKT total/pAKT (Ser473) de múltiples gotas de Meso Scale Diagnostics (MSD).

[0782] La administración oral única del compuesto 58 produjo una reducción estadísticamente significativa de pAKT en comparación con el grupo de vehículo en todos los niveles de dosis. Se inhibió pAKT en un 40%, 87% y 93% a las 4 horas después de la administración oral de 30, 100 y 300 mg/kg de compuesto 58, respectivamente, y en 97% a las 4 horas después de la administración oral de 50 mg/kg de alpelisib. La EC_{50} del compuesto 58 in vivo de 1163 nM fue muy similar a la fracción libre de pAKT BT474 del compuesto 58 in vitro ajustada a la IC_{50} de 1438 nM. Estos resultados demuestran que el compuesto 58 logró una inhibición casi completa de pAKT en dosis de 100 mg/kg en este modelo.

[0783] Se llevaron a cabo dos estudios in vivo para determinar si la administración del compuesto 58 induce la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en ratones como el inhibidor de dominio de cinasa PI3Kα alpelisib (**FIG. 3C** y **3D**). En el primer estudio, se llevó a cabo una prueba de tolerancia a la glucosa oral en ratones en ayunas después de la administración de compuestos para determinar si el compuesto 58 induce a la hiperglucemia (**FIG. 3C**). A los ratones C57/BL6J macho se los mantuvo en ayunas durante 16 horas y se recolectaron aproximadamente 5 µL de la sangre completa a través del recorte de la cola para medir los niveles de glucosa en sangre en ayuno usando un glucómetro. Los ratones se aleatorizaron en tres grupos (8 ratones por grupo) en función de los niveles de glucosa en sangre y luego se les administró una dosis oral del vehículo, alpelisib 50 mg/kg, o 300 mg/kg del compuesto 58. Un hora más tarde, se recolectó la sangre para una medición de la glucosa y a continuación se administró una única dosis oral de una solución de glucosa de 2 g/kg. Se realizaron mediciones de glucosa en sangre a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración de la solución de glucosa. Los niveles de glucosa en sangre se elevaron considerablemente en todos los puntos de tiempo después de la dosis de glucosa en ratones tratados con alpelisib 50 mg/kg pero no 300 mg/kg del compuesto 58. Esto indicó que la inhibición de la interacción de RAS:PI3Kα mediante el tratamiento con el compuesto 58 no indujo a hiperglucemia.

[0784] En el segundo estudio, se midieron los niveles de insulina en suero en ratones en estado posprandial después de la administración de compuestos para determinar si el compuesto 58 induce a la hiperinsulinemia como el inhibidor de dominio cinasa PI3Kα alpelisib (**FIG. 3D**). Se recolectaron aproximadamente 5 µL de sangre completa a través el corte de la cola de ratones C57/BL6J macho y

se usaron para medir los niveles de glucosa en sangre alimentados usando un glucómetro. Los ratones se aleatorizaron en tres grupos (8 ratones por grupo) en función de los niveles de glucosa en sangre y luego se les administró una dosis oral del vehículo, alpelisib 50 mg/kg, o 300 mg/kg del compuesto 58. Se recolectó la sangre completa, 240 minutos después, y se procesó en suero y se midieron los niveles de insulina usando un ELISA. Los niveles de insulina en suero fueron considerablemente elevados 240 minutos después de la administración de alpelisib 50 mg/kg pero no 300 mg/kg del compuesto 58. Esto indicó que la inhibición de la interacción de RAS:PI3Kα mediante el tratamiento con el compuesto 58 no indujo a hiperinsulinemia.

[0785] Estos dos estudios farmacológicos in vivo demostraron que a diferencia del alpelisib, los compuestos desestabilizadores de PI3Kα no afectan el metabolismo de glucosa.

Ejemplo biológico 8: Los desestabilizadores de PI3Kα son eficaces en modelos de xenoinjerto con mutaciones KRAS

[0786] Se llevaron a cabo varios estudios in vivo para evaluar la actividad antitumoral del compuesto 58 como monoterapia en modelos CDX mutados de KRAS con o sin alteraciones adicionales, como amplificación de HER2 o mutaciones de PIK3CA. A los ratones hembra inmunocomprometidos se les implantó por vía subcutánea células tumorales humanas KYSE-410, GP2d, SNU-601 o SNU-16. Cuando los tumores alcanzaron un tamaño medio de 175 a 200 mm^3, los ratones fueron aleatorizados en grupos de tratamiento (10 ratones por grupo) y se les administró una dosificación por vía oral una vez por día con los niveles indicados del compuesto 58. Los volúmenes tumorales de ratón y el peso corporal se midieron dos veces por semana hasta el día 28. Se calculó la inhibición del crecimiento tumoral (TGI), un indicador de la eficacia antitumoral, para cada tratamiento (T) frente al grupo de control (C) usando el primer día de la dosis (0) y las mediciones del volumen tumoral medio del día de medición indicado (i) con la fórmula: $TGI\ (\%) = (1 - ((T_i-T_0)/(C_i-C_0))) \times 100$. TGI se informó solo si ≤100 %. También se evaluó la regresión del tumor y se definió como un tumor con un volumen tumoral más pequeño en el día indicado del estudio en comparación con el primer día de la dosificación. Para los análisis estadísticos que comparan el grupo de vehículo con todos los demás grupos, se aplicó el análisis de varianza (ANOVA) bilateral de mediciones repetidas seguido por la prueba de múltiples comparaciones de Dunnett a posteriori. Los tratamientos se consideraron que no eran tolerados si >20 % de los ratones en el grupo tuvo ≥20 % de pérdida de peso corporal o >20 % de los ratones en el grupo murieron espontáneamente o tuvieron signos clínicos de sufrimiento que requieren eutanasia.

[0787] En los ratones NOD/SCID que portan tumores de xenoinjerto subcutáneo KYSE-410 del carcinoma de esófago, que aloja una mutación KRAS G12C y amplificación de HER2, se observó una reducción dependiente de la dosis en el volumen tumoral (**FIG. 4A**). Después de la administración oral una vez por día del compuesto 58, se observó una reducción estadísticamente considerable en el volumen tumoral en comparación con el grupo de vehículo en los grupos de tratamiento del compuesto 58 de 3, 10, 30 y 100 mg/kg en comparación con el grupo de vehículo, con el 36 % de TGI, 54 % de

TGI, 85 % de TGI, y 42 % de regresión tumoral, respectivamente, el día 28. No hubo ningún impacto de tratamiento en el peso corporal y todos los tratamientos se toleraron bien.

[0788] En los ratones BALB/c lampiños que portan tumores de xenoinjerto subcutáneo GP2d del carcinoma colorrectal, que portan mutaciones del dominio H1047L KRAS G12D y PIK3CA cinasa, se observó una reducción dependiente de la dosis en el volumen tumoral (**FIG. 4B**). Después de la administración oral una vez por día del compuesto 58, se observó una reducción estadísticamente considerable en el volumen tumoral en comparación con el grupo de vehículo en los grupos de tratamiento del compuesto 58 de 10, 30 y 100 mg/kg en comparación con el grupo de vehículo, con el 43 % de TGI, 73 % de TGI, y 76 % de TGI, respectivamente, el día 28. No hubo ningún impacto de tratamiento en el peso corporal y todos los tratamientos se toleraron bien.

[0789] En los ratones BALB/c lampiños que portan tumores de xenoinjerto subcutáneo SNU-601 del carcinoma colorrectal, que portan mutaciones del dominio E542K KRAS G12D y PIK3CA helicoidal, se observó una reducción dependiente de la dosis en el volumen tumoral (**FIG. 4C**). Después de la administración oral una vez por día del compuesto 58, se observó una reducción estadísticamente considerable en el volumen tumoral en comparación con el grupo de vehículo en los grupos de tratamiento del compuesto 58 de 10, 30 y 100 mg/kg en comparación con el grupo de vehículo, con el 44 % de TGI, 81 % de TGI, y 88 % de TGI, respectivamente, el día 28. No hubo ningún impacto de tratamiento en el peso corporal y todos los tratamientos se toleraron bien.

[0790] En los ratones BALB/c desnudos que portan tumores de xenoinjerto subcutáneo SNU-16 del carcinoma colorrectal, que aloja una mutación KRAS G12D, se observó una reducción dependiente de la dosis en el volumen tumoral (**FIG. 4D**). Después de la administración oral una vez por día del compuesto 58, se observó una reducción estadísticamente considerable en el volumen tumoral en comparación con el grupo de vehículo en los grupos de tratamiento del compuesto 58 de 10, 30 y 100 mg/kg en comparación con el grupo de vehículo, con el 36 % de TGI, 52 % de TGI, y 58 % de TGI, respectivamente, el día 28. No hubo ningún impacto de tratamiento en el peso corporal y todos los tratamientos se toleraron bien.

[0791] Estos estudios de eficacia in vivo demostraron que el compuesto 58 administrado como monoterapia tuvo una eficacia antitumoral estadísticamente considerable en modelos de xenoinjerto subcutáneo mutante de KRAS con o sin alteraciones adicionales, tales como amplificación de HER2 o mutaciones PIK3CA en dosis que se toleran bien.

Ejemplo biológico 9: Los desestabilizadores de PI3Kα son eficaces en modelos de xenoinjerto con alterciones de HER2

[0792] Se llevaron a cabo varios estudio in vivo para evaluar la actividad antitumoral del compuesto 58 como en monoterapia en modelos HER2 + CDX y xenoinjerto derivado de pacientes (PDX). Se implantaron ratones hembra lampiños NOD/SCID o BALB/c inmunocomprometidos por vía subcutánea con células tumorales humanas JIMT-1 o N87, respectivamente. Cuando los tumores alcanzaron un tamaño medio de 160 a 190 mm^3, los ratones fueron aleatorizados en grupos de tratamiento (10

ratones por grupo) y se les administró una dosificación por vía oral una vez por día con vehículo o 100 mg/kg del compuesto 58. Los volúmenes tumorales de ratón se midieron dos veces por semana hasta el día 28 (JIMT-1) o el día 21 (N87). Se implantaron ratones lampiños atímicos inmunocomprometidos por vía subcutánea con ~70 mg de fragmentos tumorales PDX de ST2167 o ST340 recogidos de ratones originales. Cuando los tumores alcanzaron un tamaño medio de 200-260 mm^3, los ratones fueron aleatorizados en grupos de tratamiento (3 ratones por grupo) y se les administró una dosificación por vía oral una vez por día con vehículo o 100 mg/kg de compuesto 58. Los volúmenes tumorales de ratón se midieron dos veces por semana hasta el día 14 (ST2167) o el día 17 (ST340). Se calculó la TGI, un indicador de la eficacia antitumoral, para cada tratamiento (T) frente al grupo de control (C) usando el primer día de la dosis (0) y las mediciones del volumen tumoral medio del día de medición indicado (i) como se describe en el ejemplo biológico 8.

[0793] La Tabla 10 resume la actividad antitumoral en monoterapia del Compuesto 58, un desestabilizador de PI3Kα, en varios modelos HER2+ CDX y PDX, con o sin mutaciones en el dominio PIK3CA activador C2 (C420R), cinasa (H1047R) o helicoidal (E545Q). Los modelos CDX de JIMT-1 y N87 portan amplificaciones de HER2, y los tumores PDX de ST2167 y ST340 eran HER2+ mediante inmunohistoquímica (IHC). Como se muestra en la Tabla 10, los cuatro modelos mamarios y gástricos eran sensibles al compuesto 58 con TGI ≥ 70%. Se observó actividad tanto en modelos de xenoinjerto mamario negativo al receptor de estrógeno (ER-) y positivo al receptor de estrógenos (ER+).

Tabla 10. Actividad antitumoral in vivo de la monoterapia con desestabilizador de PI3Ka en modelos de xenoinjerto con alteraciones de HER2.

Modelo	Indicación de cáncer	Estado de HER2	Mutaciones de PIK3CA	TGI (100 mg/kg de compuesto 58, QD, po)
CDX de JIMT-1	Mama (ER-)	Amplificado	C420R	84%
CDX de N87	Gástrica	Amplificado	Ninguno	87%
PDX de ST2167	Mama (ER-)	Positivo mediante IHC	H1047R	70%
PDX de ST340	Mama (ER+)	Positivo mediante IHC	E545Q	86%

[0794] Estos estudios de eficacia in vivo demostraron que el compuesto 58 administrado en monoterapia tuvo eficacia antitumoral en modelos HER2+ CDX o PDX gástricos y mamarios con o sin mutaciones de PIK3CA.

Ejemplo biológico 10: Los desestabilizadores de PI3Kα son eficaces en modelos de xenoinjerto con alteraciones de HER3

[0795] Se llevaron a cabo dos estudios in vivo para evaluar la actividad antitumoral del compuesto

58 como en monoterapia en modelos CDX con alteraciones en HER3. Se implantaron ratones hembra lampiños BALB/c inmunocomprometidos por vía subcutánea con células tumorales humanas CAL27 o FaDu. Cuando los tumores alcanzaron un tamaño medio de 170 a 200 mm^3, los ratones fueron aleatorizados en grupos de tratamiento (10 ratones por grupo) y se les administró una dosificación por vía oral una vez por día con vehículo o 100 mg/kg del compuesto 58. Los volúmenes tumorales de ratón se midieron dos veces por semana hasta el día 28. Se calculó la TGI, un indicador de la eficacia antitumoral, para cada tratamiento (T) frente al grupo de control (C) usando el primer día de la dosis (0) y las mediciones del volumen tumoral medio del día de medición indicado (i) como se describe en el ejemplo biológico 8.

[0796] La Tabla 11 resume la actividad antitumoral de monoterapia del compuesto 58, un desestabilizador de PI3Kα, en dos modelos CDX con alteraciones de HER3. La línea celular CAL27 era HER3+ por citometría de flujo, y el modelo FaDu CDX porta una mutación HER3 D297H. Como se muestra en la Tabla 11, ambos modelos fueron sensibles al compuesto 58 con TGI ≥ 90%.

Tabla 11. Actividad antitumoral in vivo de la monoterapia desestabilizador PI3Ka en modelos de xenografto con alteraciones de HER3.

Modelo	Indicación de cáncer	Estado de HER3	Mutaciones de PIK3CA	TGI (100 mg/kg de compuesto 58, QD, po)
CDX de CAL27	Célula escamosa oral	Positivo según citometría de flujo	Ninguno	90%
FaDu CDX	Cabeza y cuello	mutación de D297H	Ninguno	93%

[0797] Estos estudios de eficacia in vivo demostraron que el compuesto 58 administrado en monoterapia tuvo eficacia antitumoral en modelos CDX de carcinoma de células escamosas orales y de cáncer de cabeza y cuello con alteraciones de HER3.

Ejemplo biológico 11: Los desestabilizadores de PI3Kα son eficaces en modelos de xenoinjerto con alterciones de EGFR

[0798] Se llevaron a cabo dos estudios in vivo para evaluar la actividad antitumoral del compuesto 58 como en monoterapia en modelos CDX con alteraciones en EGFR. Se implantaron ratones hembra BALB/c lampiños o NOD/SCID inmunocomprometidos por vía subcutánea con células tumorales humanas A431 o H1975-C797S, respectivamente. Cuando los tumores alcanzaron un tamaño medio de 180 a 200 mm^3, los ratones fueron aleatorizados en grupos de tratamiento (10 ratones por grupo) y se les administró una dosificación por vía oral una vez por día con vehículo o 100 mg/kg del compuesto 58. Los volúmenes tumorales de ratón se midieron dos veces por semana hasta el día 28.

Se calculó la TGI, un indicador de la eficacia antitumoral, para cada tratamiento (T) frente al grupo de control (C) usando el primer día de la dosis (0) y las mediciones del volumen tumoral medio del día de medición indicado (i) como se describe en el ejemplo biológico 8.

[0799] La Tabla 12 resume la actividad antitumoral de monoterapia del compuesto 58, un desestabilizador de PI3Kα, en dos modelos CDX con alteraciones de EGFR. El modelo CDX A431 porta una amplificación de EGFR. Para el modelo CDX H1975-C797S, la mutación de EGFR C797S se diseñó mediante el uso de CRISPR en la línea celular H1975 original, que porta mutaciones de EGFR L858R y T790M y una mutación del dominio de G118D de enlazador PIK3CA. La mutación de EGFR C797S reduce la unión del inhibidor de EGFR de tercera generación osimertinib, por lo que el modelo CDX H1975-C797S es resistente al osimertinib. Como se muestra en la Tabla 12, ambos modelos fueron sensibles al compuesto 58 con TGI ≥ 64%.

Tabla 12. Actividad antitumoral in vivo de la monoterapia desestabilizador PI3Ka en modelos de xenografto con alteraciones de EGFR.

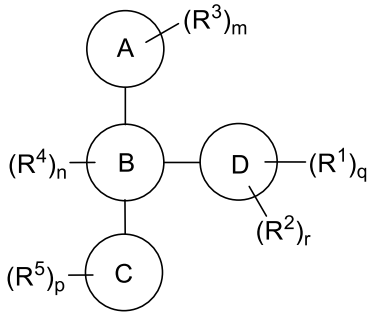
Modelo	**Indicación de cáncer**	**Estado de EGFR**	**Mutaciones de PIK3CA**	**TGI (100 mg/kg de compuesto 58, QD, po)**
CDX de A431	Célula escamosa de la piel	Amplificado	Ninguno	66%
CDX de H1975-C797S	Pulmonar no microcítico	Mutaciones L858R, T790M y C797S	G118D	64%

[0800] Estos estudios de eficacia in vivo demostraron que el compuesto 58 administrado en monoterapia tuvo eficacia antitumoral en modelos CDX de carcinoma de células escamosas de piel y cáncer de pulmón no microcítico con alteraciones del EGFR.

[0801] Si bien hemos descrito una cantidad de modalidades de la presente invención, es evidente que se pueden alterar nuestros ejemplos básicos para proporcionar otras modalidades que utilicen los compuestos y los métodos de la presente invención. Por lo tanto, se comprenderá que el alcance de esta invención se definirá mediante las reivindicaciones adjuntas en lugar de las modalidades específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula I:



I

o una sal (por ejemplo, sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico) de este, en el que:

El anillo A se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo B se selecciona de un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y fenilo;

El anillo C se selecciona de fenilo; un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 8 miembros; un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heterocíclico espirofusionado de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada uno de los anillos fenilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente fusionado al anillo E;

El anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y fenilo, en donde cada uno de los anillos heteroarilo y fenilo está opcionalmente fusionado al anillo F;

El anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos que se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico espirofusionado de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos que se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo E está sustituido por s casos de $R^{5'}$;

El anillo F se selecciona de fenilo; un anillo carbocíclico de 5 a 6 eslabones; un anillo heterocíclico de 5 a 7 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el anillo F está sustituido por instancias u de –L-W e y instancias de $R^{2'}$;

R^1 se selecciona de –L-W, Anillo D' o una cadena alifática C_{1-6} bivalente sustituida con Anillo D';

cada –L-W es –CN, o:

cada L es independientemente una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)-, y -N(R)SO_2-;

cada W es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, o un anillo arilo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado de 3-10 eslabones opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada X es independientemente halógeno, -OR o -CN;

cada anillo D' es independientemente un anillo carbocíclico de 4 a 6 eslabones o un anillo heterocíclico de 4 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el anillo D' está sustituido con instancias t de –L-W;

cada R^2 y $R^{2'}$ se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR y alquilo C_{1-6};

cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, -O$(CH_2)_v$Cy, -OCH_2CH_2OR, y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada Cy es independientemente un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo carbocíclico 3 a 6 eslabones, o un anillo heterocíclico 4 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde Cy está sustituido con 0-2 instancias de R^6;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, -$N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, -$(CH_2)_x$C(O)N$(R)_2$, -C(O)N$(R)_2$, -C(O)N(R)$(CH_2)_x$Cy, -$(CH_2)_x$C(O)Cy, -OC(O)R, -C(O)OR, -SO_2R, -N(R)SO_2R, -N=S(O)$(R)_2$, -SO_2N$(R)_2$, -P(O)R_2, -$(CH_2)_x$Cy, -O$(CH_2)_x$Cy, y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^6 se selecciona independientemente de oxo, -CN, halógeno, -OR, -$N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, -C(O)N$(R)_2$, -OC(O)R, -C(O)OR, -SO_2R, -N(R)SO_2R, -SO_2N$(R)_2$, y un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo de arilo de 10 miembros; y un anillo de heteroarilo de 9 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido que se selecciona de alifático C_{1-6}; un anillo carbocíclico de 3 a 6 eslabones; fenilo; un anillo heterocíclico de 3 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo arilo de 10 eslabones; y un anillo heteroarilo

de 9 a 10 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0 o 1;

r es 0, 1, o 2;

s es 0, 1, 2 o 3;

t es 0, 1, o 2;

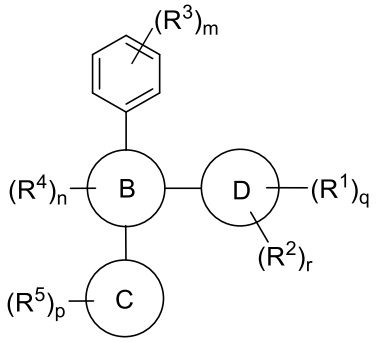
u es 0 o 1;

cada v es independientemente 0, 1 o 2;

cada x es independientemente 0, 1 o 2; y

y es 0, 1 o 2.

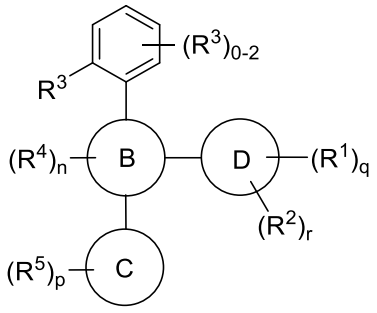
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IA:



IA

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

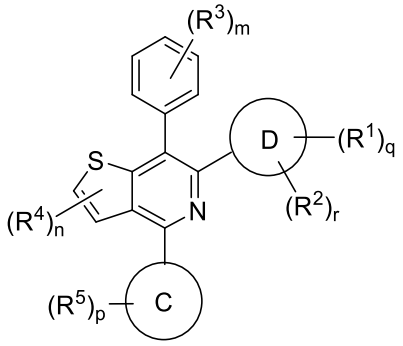
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IA1:



IA1

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

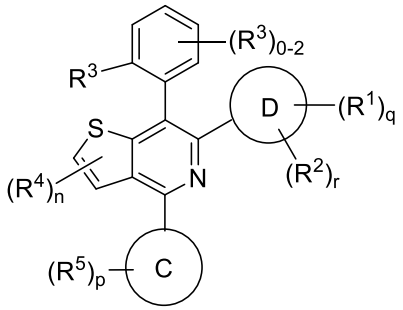
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IB:



IB

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

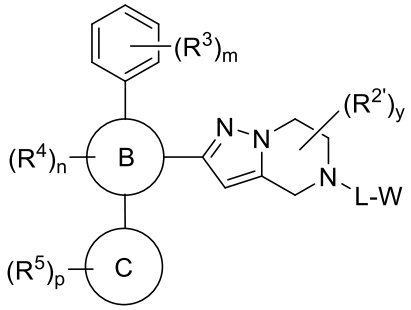
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IB1:



IB1

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

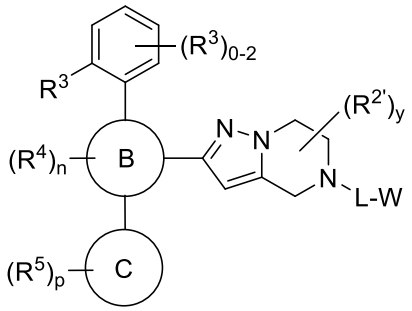
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IC:



IC

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

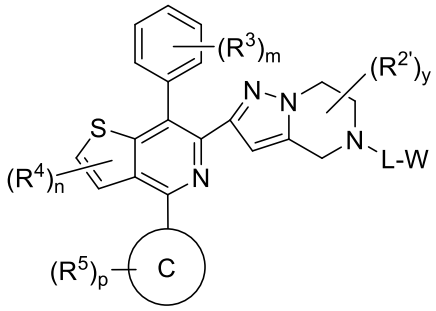
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IC1:



IC1

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

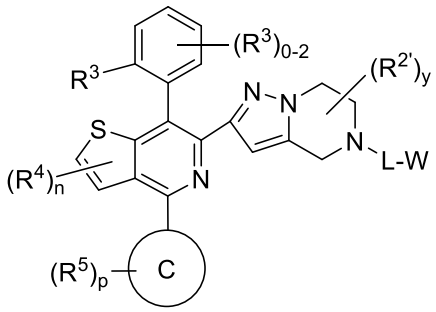
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula ID:



ID

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

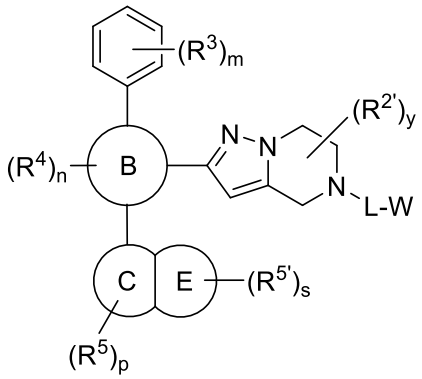
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula ID1:



ID1

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

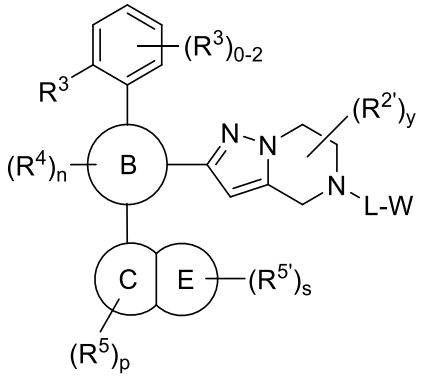
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IE:



IE

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

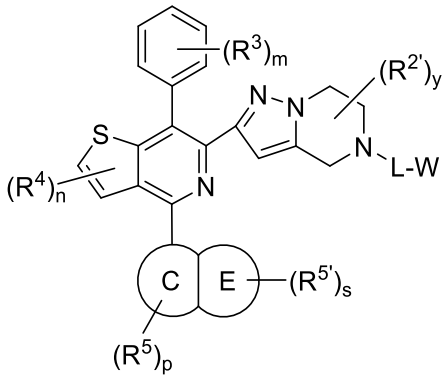
11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IE1:



IE1

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

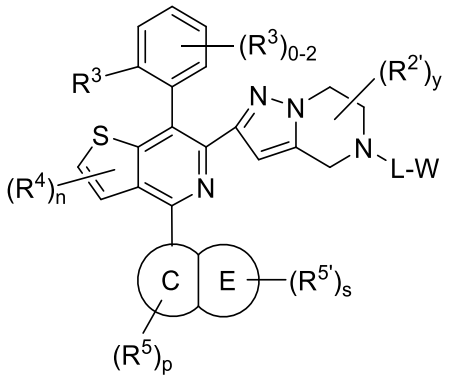
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IF:



IF

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

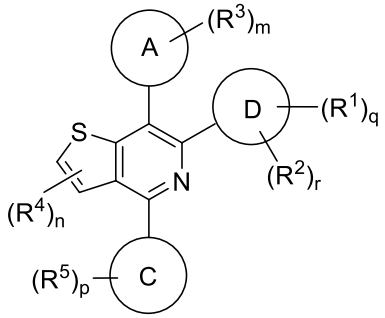
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula IF1:



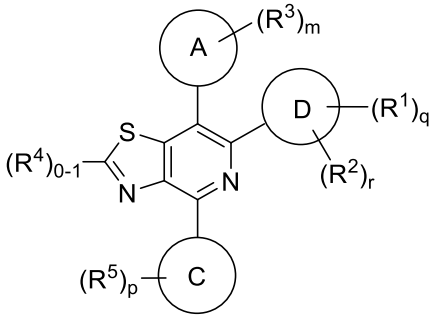
IF1

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

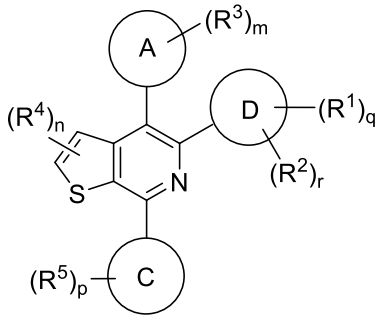
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, o I-k:



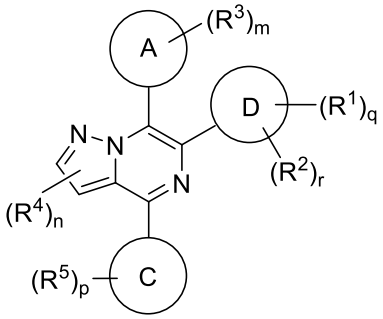
I-a



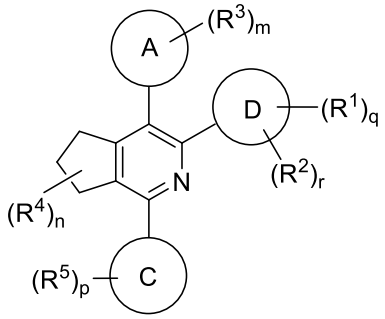
I-b



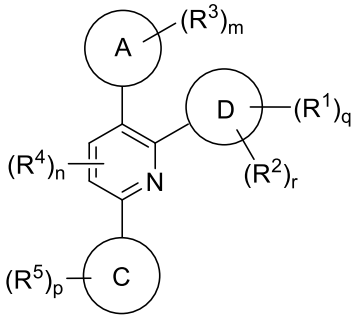
I-c



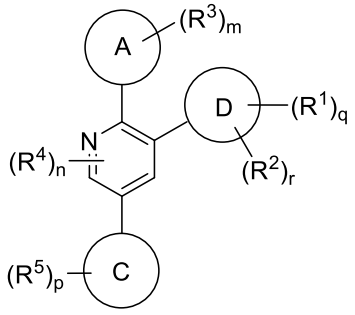
I-d



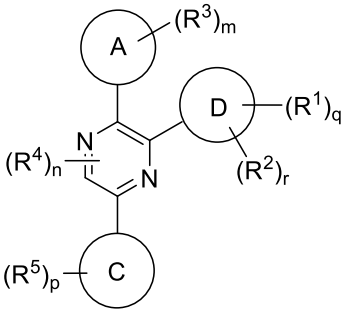
I-e



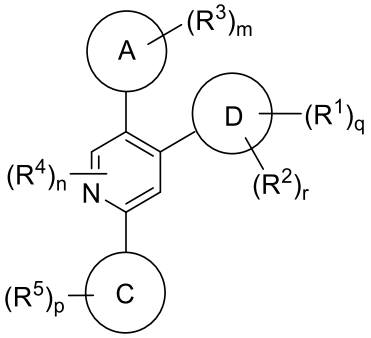
I-f



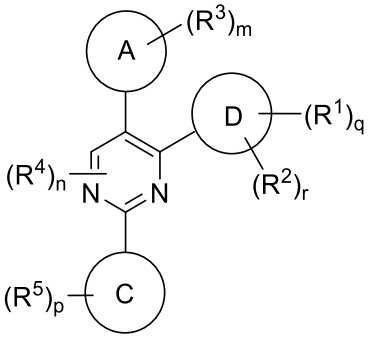
I-g



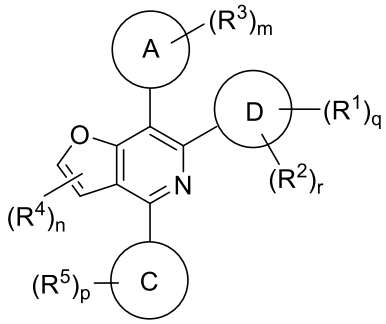
I-h



I-i



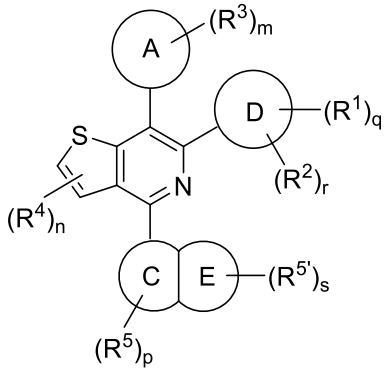
I-j



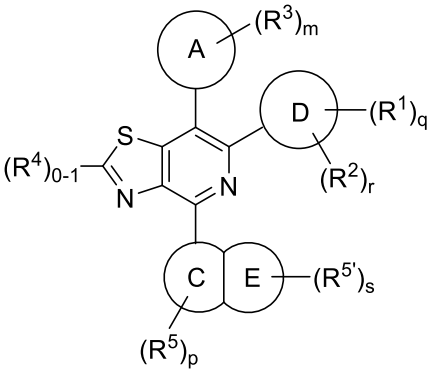
I-k

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

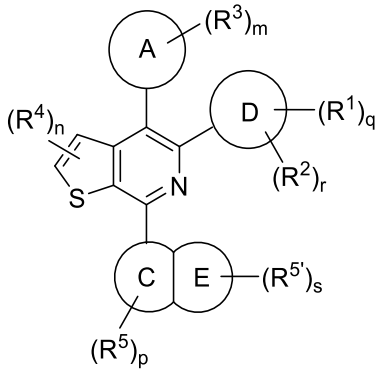
15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a-*i*, I-b-*i*, I-c-*i*, I-d-*i*, I-e-*i*, I-f-*i*, I-g-*i*, I-h-*i*, I-i-*i*, I-j-*i*, o I-k-*i:*



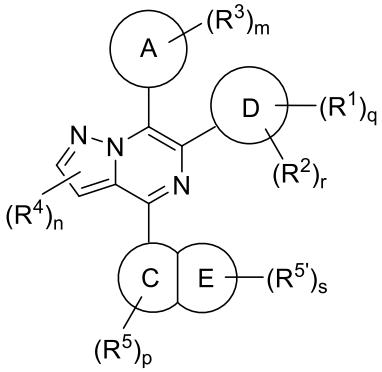
I-a-*i*



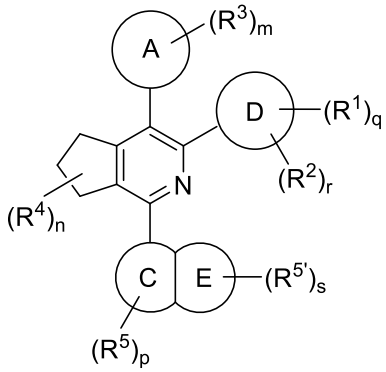
I-b-*i*



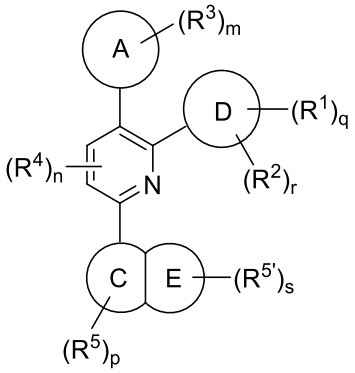
I-c-*i*



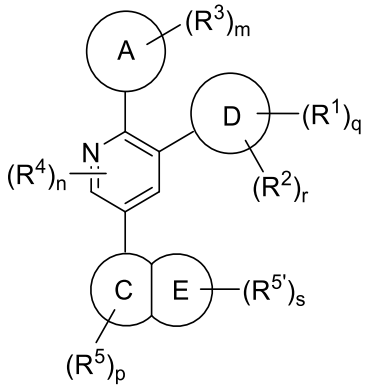
I-d-*i*



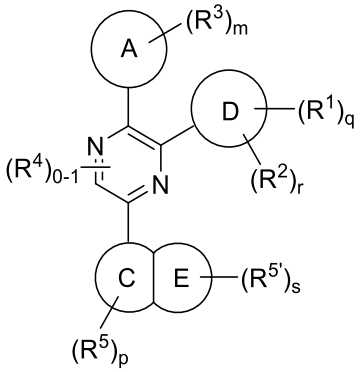
I-e-*i*



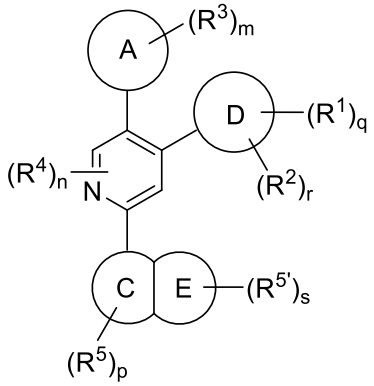
I-f-*i*



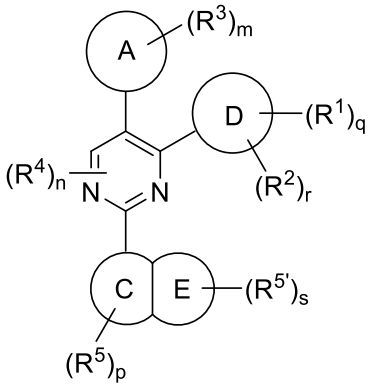
I-g-*i*



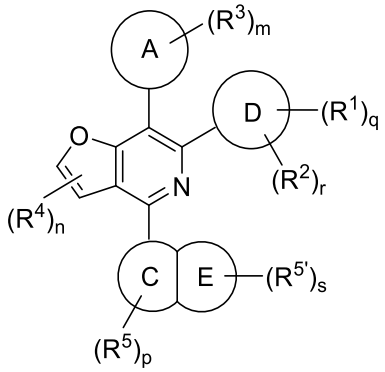
I-h-*i*



I-i-*i*



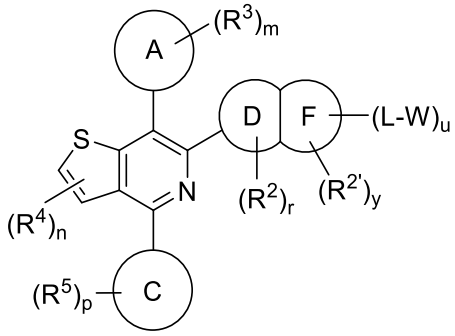
I-j-*i*



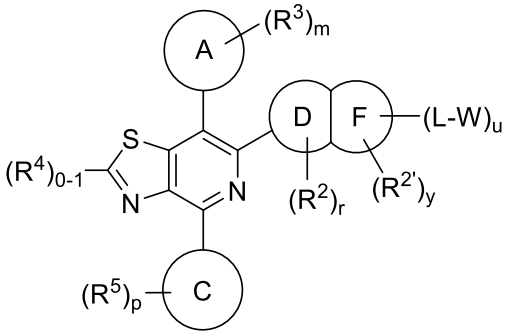
I-k-*i*

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

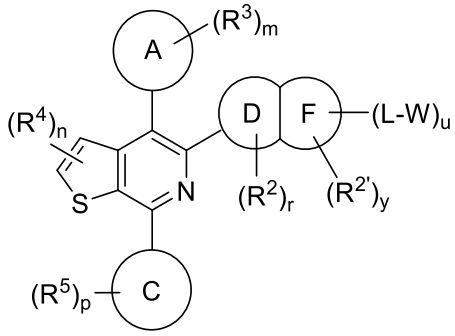
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a-*ii'*, I-b-*ii'*, I-c-*ii'*, I-d-*ii'*, I-e-*ii'*, I-f-*ii'*, I-g-*ii'*, I-h-*ii'*, I-i-*ii'*, I-j-*ii'*, o I-k-*ii'*:



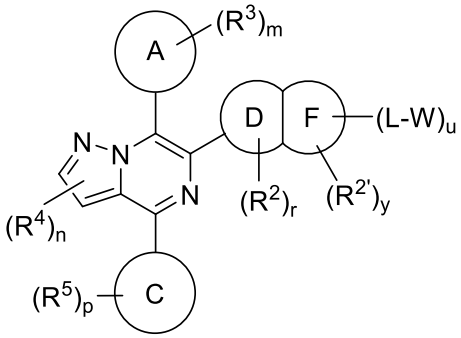
I-a-*ii'*



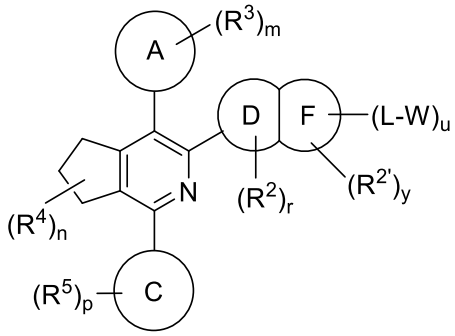
I-b-*ii'*



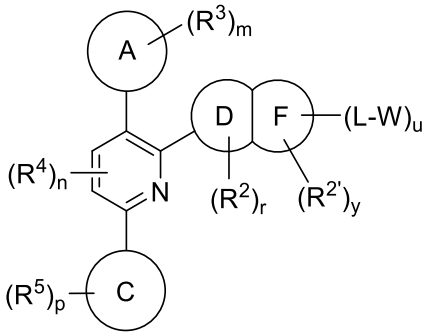
I-c-*ii'*



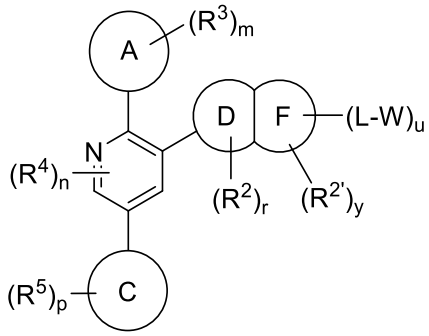
I-d-*ii'*



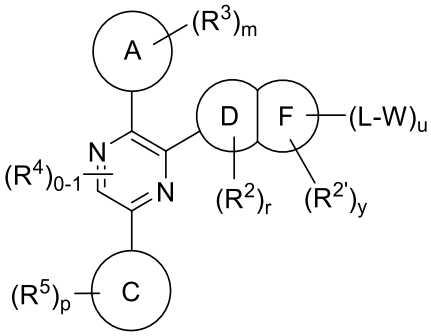
I-e-*ii'*



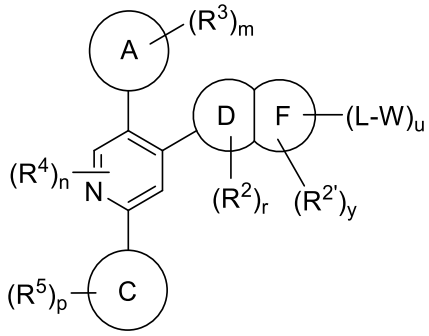
I-f-*ii'*



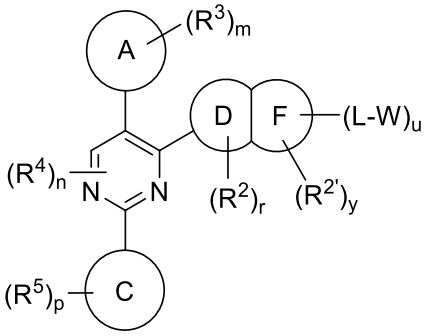
I-g-*ii'*



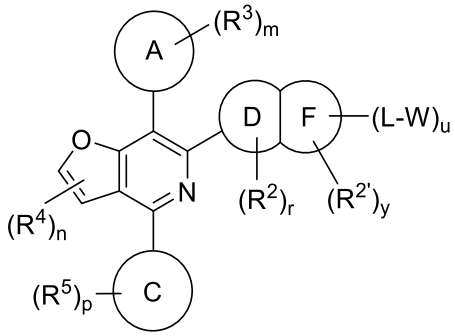
I-h-*ii'*



I-i-*ii'*



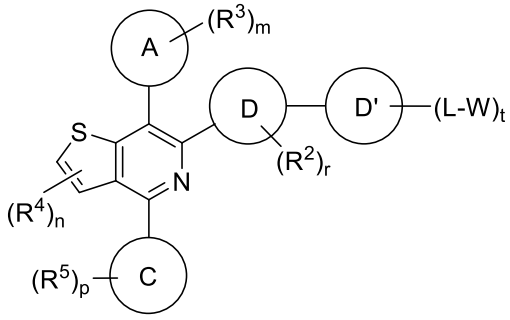
I-j-*ii'*



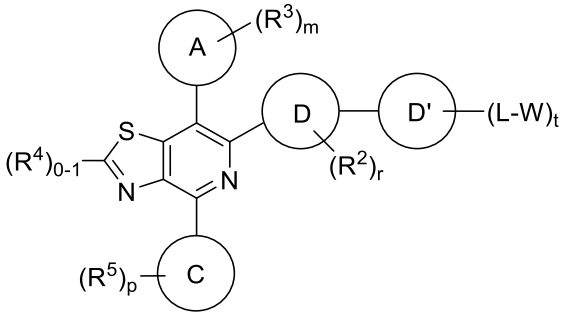
I-k-*ii'*

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

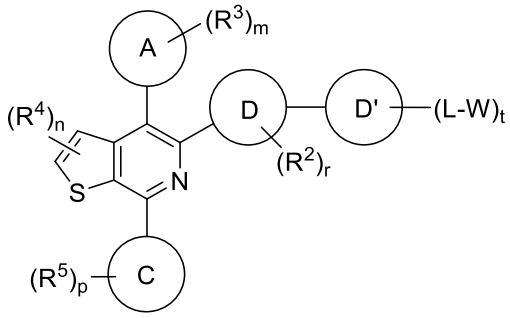
17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a-*iii*, I-b-*iii*, I-c-*iii*, I-d-*iii*, I-e-*iii*, I-f-*iii*, I-g-*iii*, I-h-*iii*, I-i-*iii*, I-j-*iii*, o I-k-*iii*:



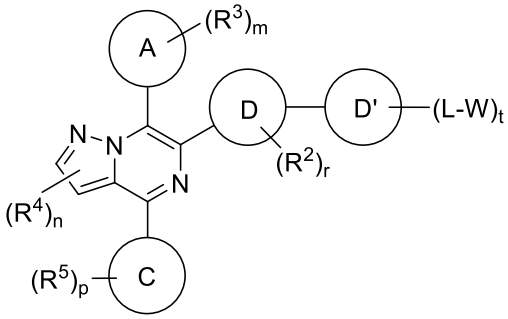
I-a-*iii*



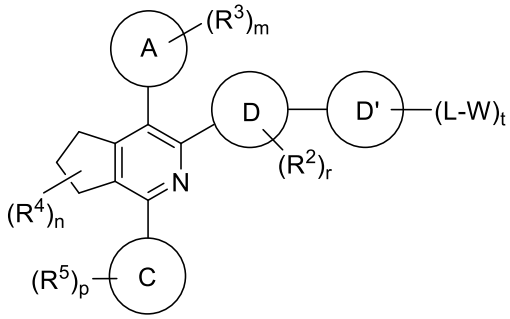
I-b-*iii*



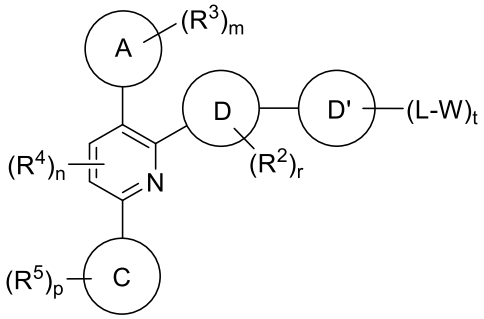
I-c-*iii*



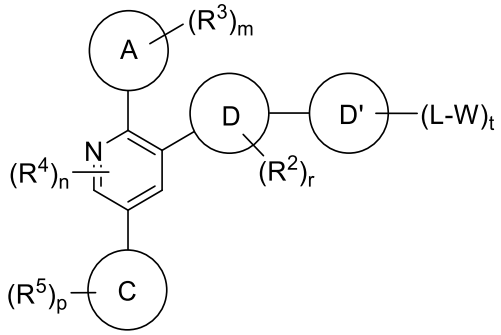
I-d-*iii*



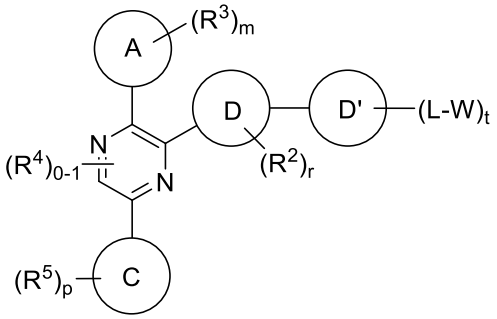
I-e-*iii*



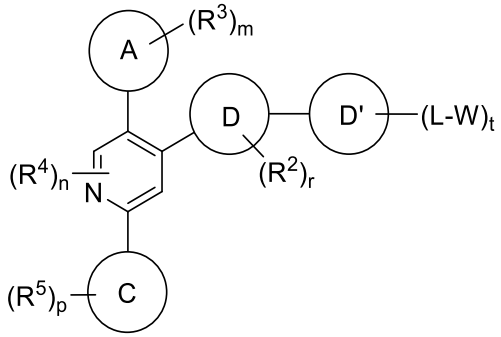
I-f-*iii*



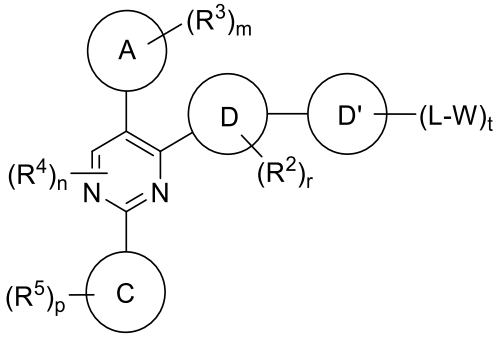
I-g-*iii*



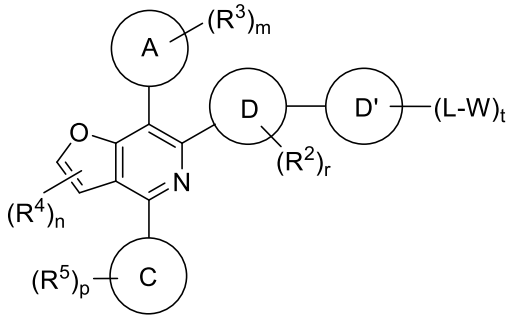
I-h-*iii*



I-i-*iii*



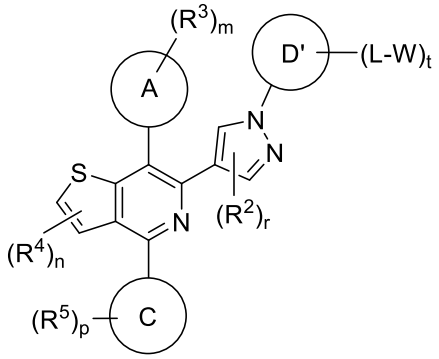
I-j-*iii*



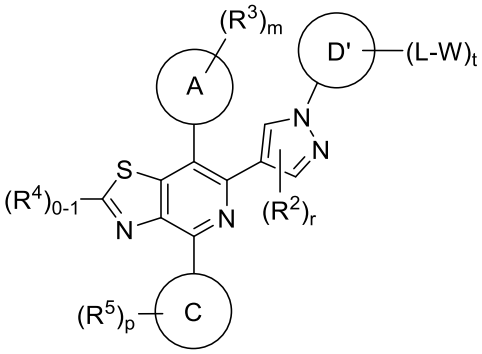
I-k-*iii*

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

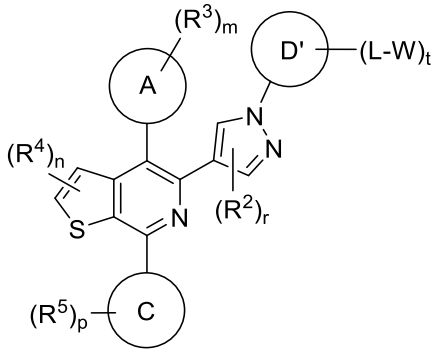
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a-*iv*, I-b-*iv*, I-c-*iv*, I-d-*iv*, I-e-*iv*, I-f-*iv*, I-g-*iv*, I-h-*iv*, I-i-*iv*, I-j-*iv*, o I-k-*iv*:



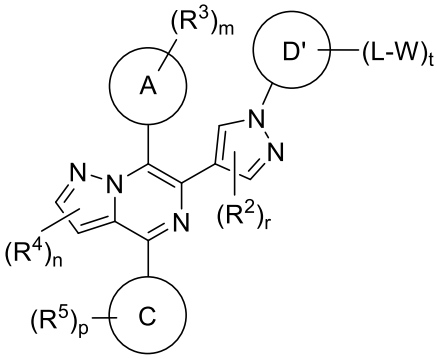
I-a-*iv*



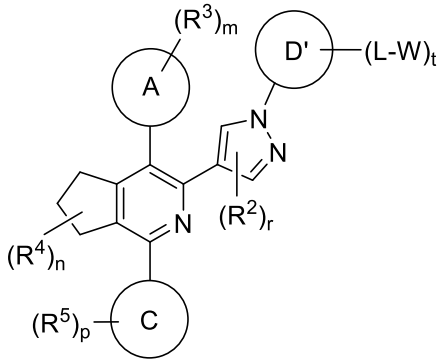
I-b-*iv*



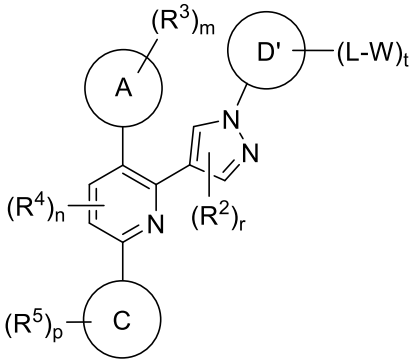
I-c-*iv*



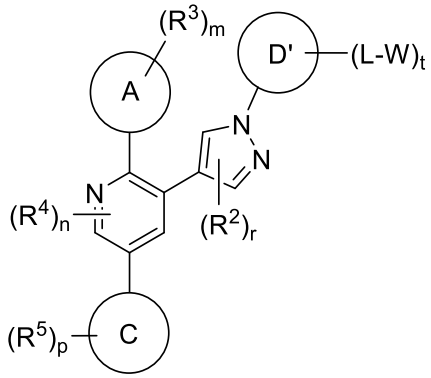
I-d-*iv*



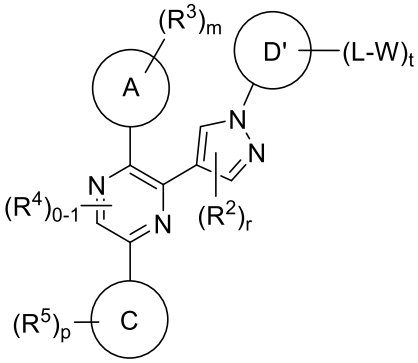
I-e-*iv*



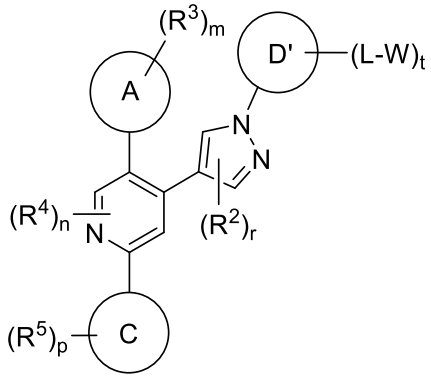
I-f-*iv*



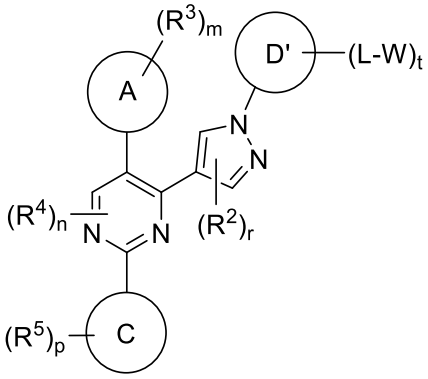
I-g-*iv*



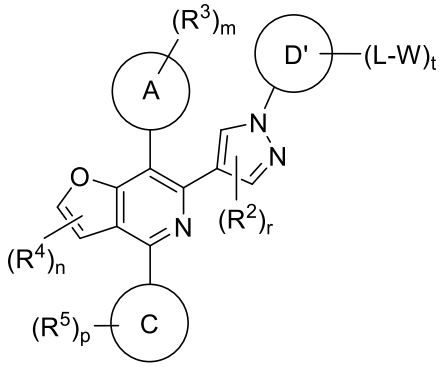
I-h-*iv*



I-i-*iv*



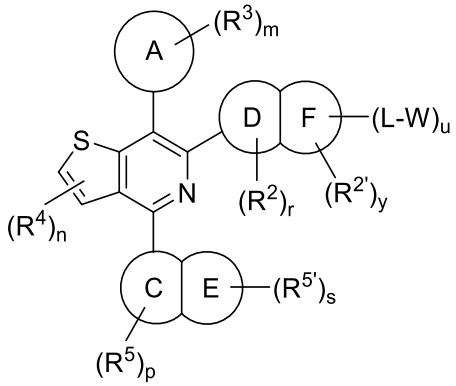
I-j-*iv*



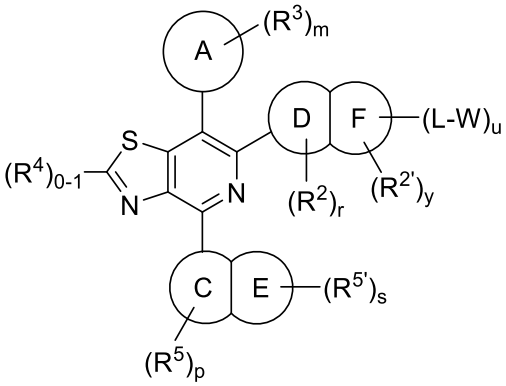
I-k-*iv*

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

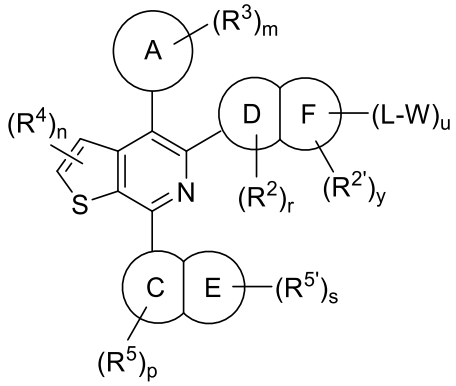
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-a-*v'*, I-b-*v'*, I-c-*v'*, I-d-*v'*, I-e-*v'*, I-f-*v'*, I-g-*v'*, I-h-*v'*, I-i-*v'*, I-j-*v'*, o I-k-*v'*:



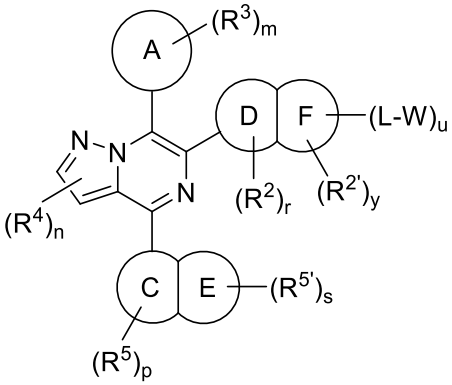
I-a-*v'*



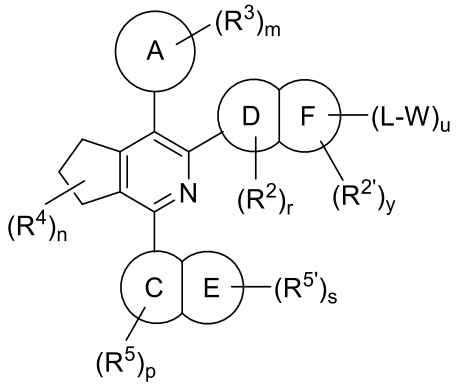
I-b-*v'*



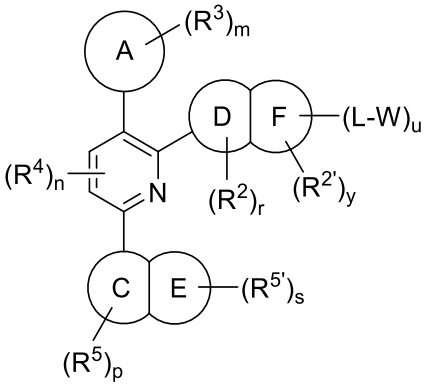
I-c-*v'*



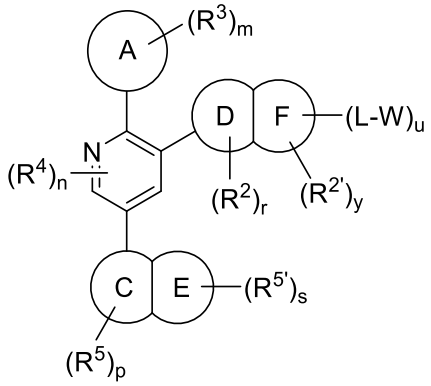
I-d-*v'*



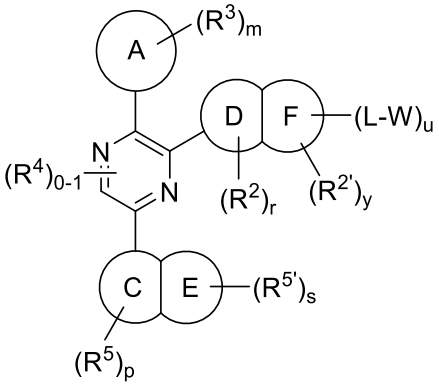
I-e-*v'*



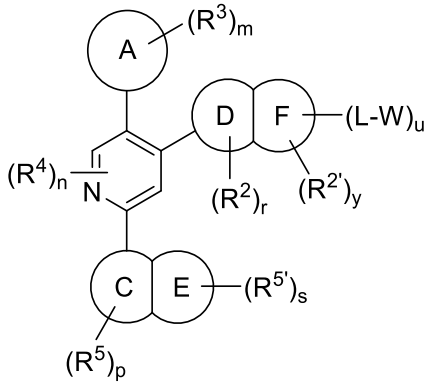
I-f-*v'*



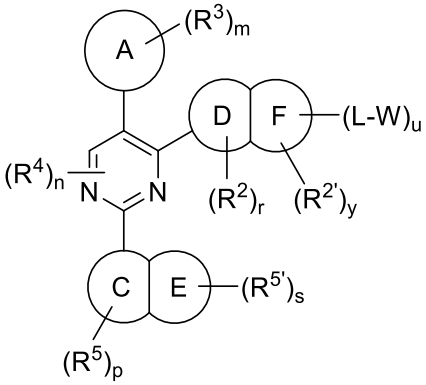
I-g-*v'*



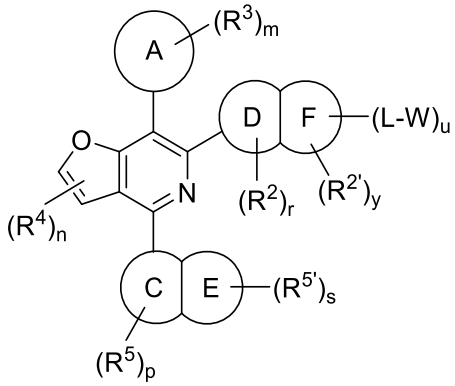
I-h-*v'*



I-i-*v'*



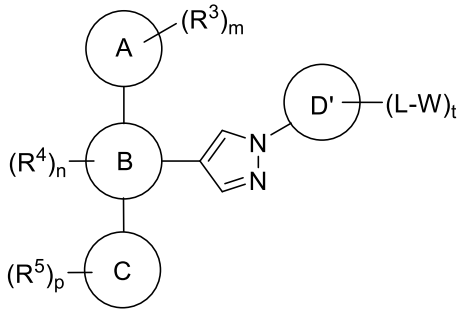
I-j-*v'*



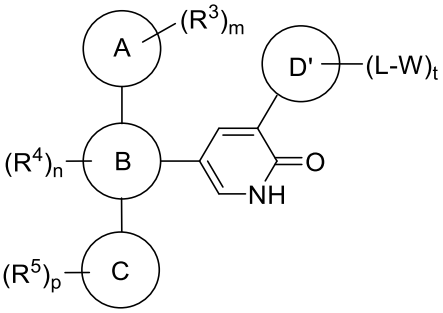
I-k-*v'*

o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

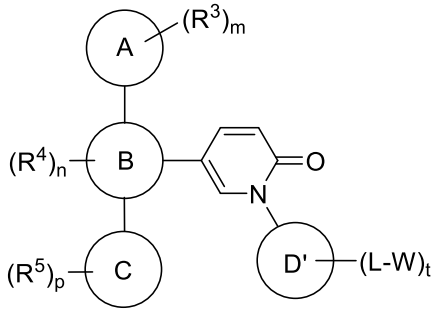
20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con una de las Fórmulas I-l, I-m, I-n, I-p, I-q o I-r:



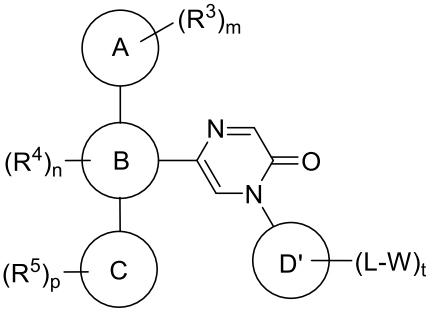
I-l



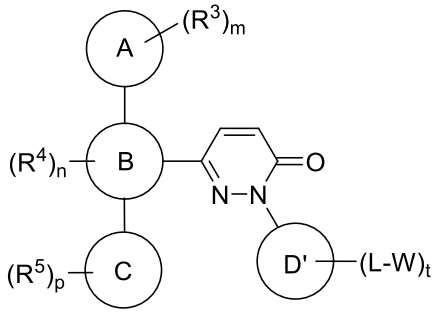
I-m



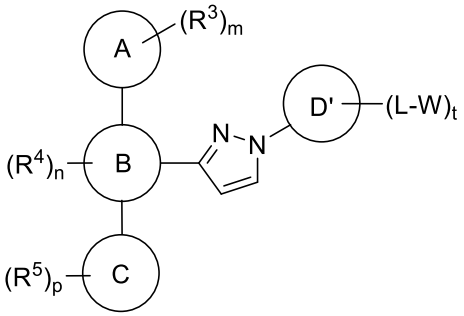
I-n



I-p



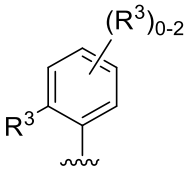
I-q



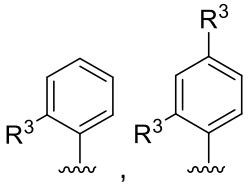
I-r

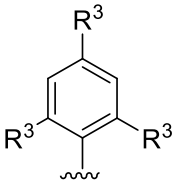
o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el Anillo A es fenilo.

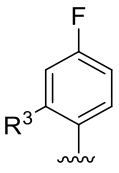
22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el Anillo A es 

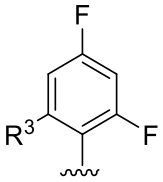
.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde el Anillo A se selecciona de 

, 

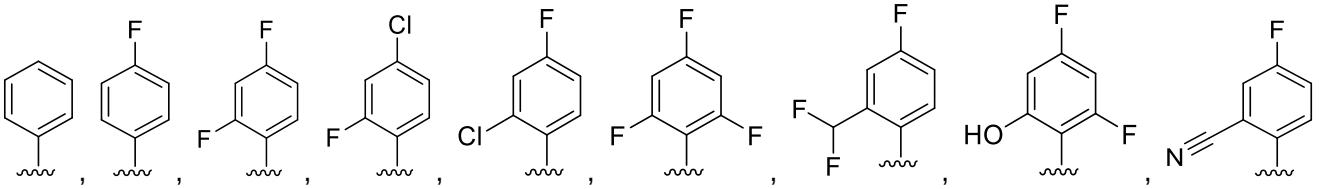
, y
.

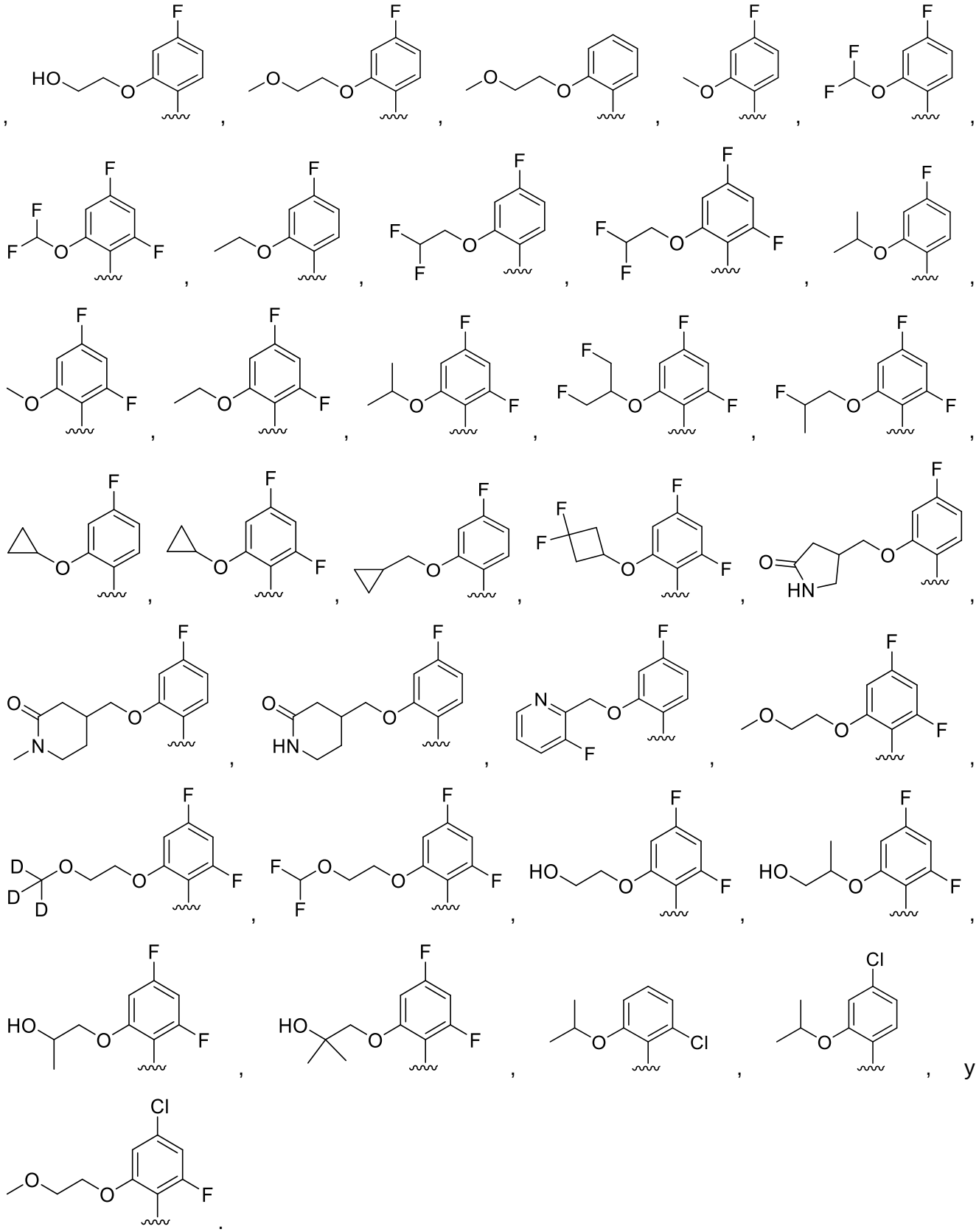
24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el Anillo A se selecciona de 

y 

.

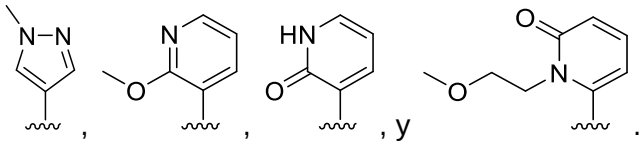
25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en donde el Anillo A, sustituido con m instancias de R^3, se selecciona de





26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

27. El compuesto de la reivindicación 26, en donde el Anillo A sustituido con m instancias de R^3 se selecciona de

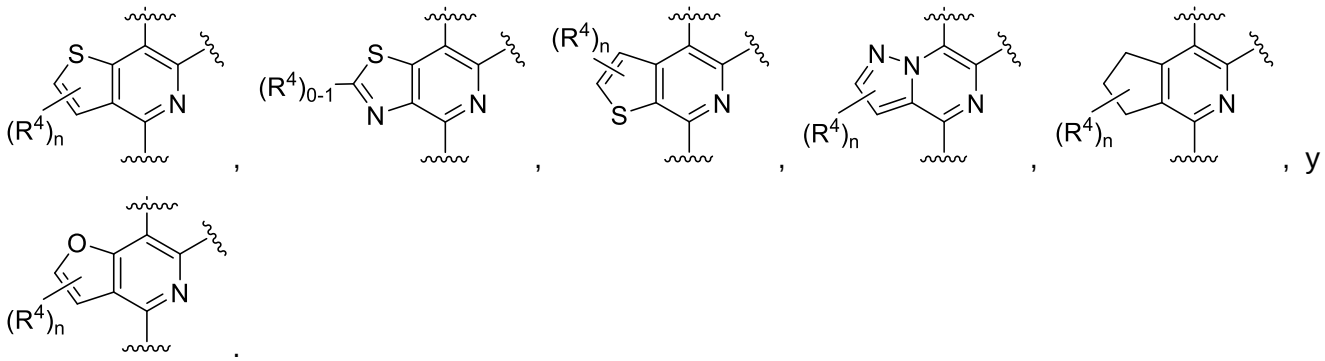


28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde m es 1, 2 o 3.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde al menos un R^3 se selecciona de halógeno, -OR, $-O(CH_2)_vCy$ y -O-(alquileno C_{1-4})-OR.

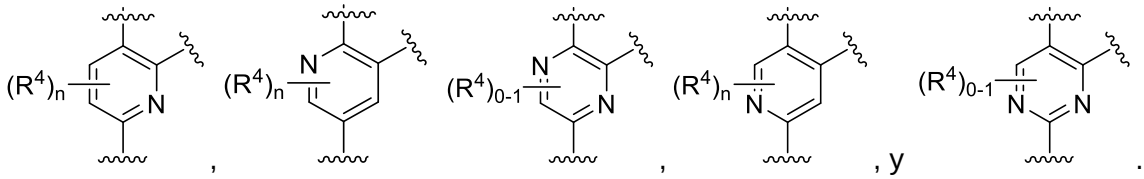
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el Anillo B se selecciona de un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende al menos un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno.

31. El compuesto de la reivindicación 30, en donde el Anillo B, sustituido con n casos de R^4, se selecciona de



32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el Anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

33. El compuesto de la reivindicación 32, en donde el Anillo B, sustituido con n instancias de R^4, se selecciona de:



34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el Anillo B es fenilo.

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde cada R^4 es halógeno.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde n es 0.

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el Anillo C es fenilo.

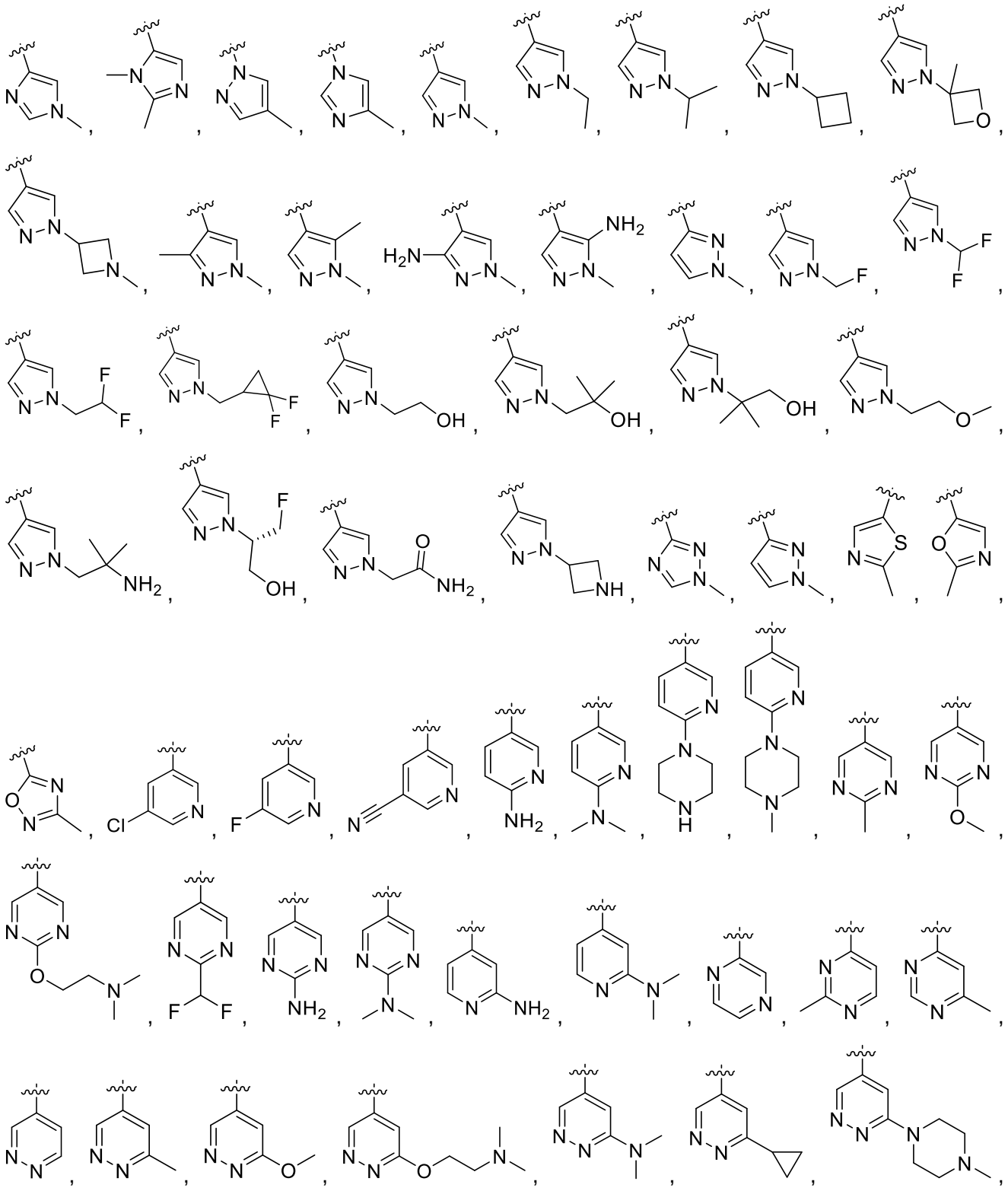
38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el Anillo C se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

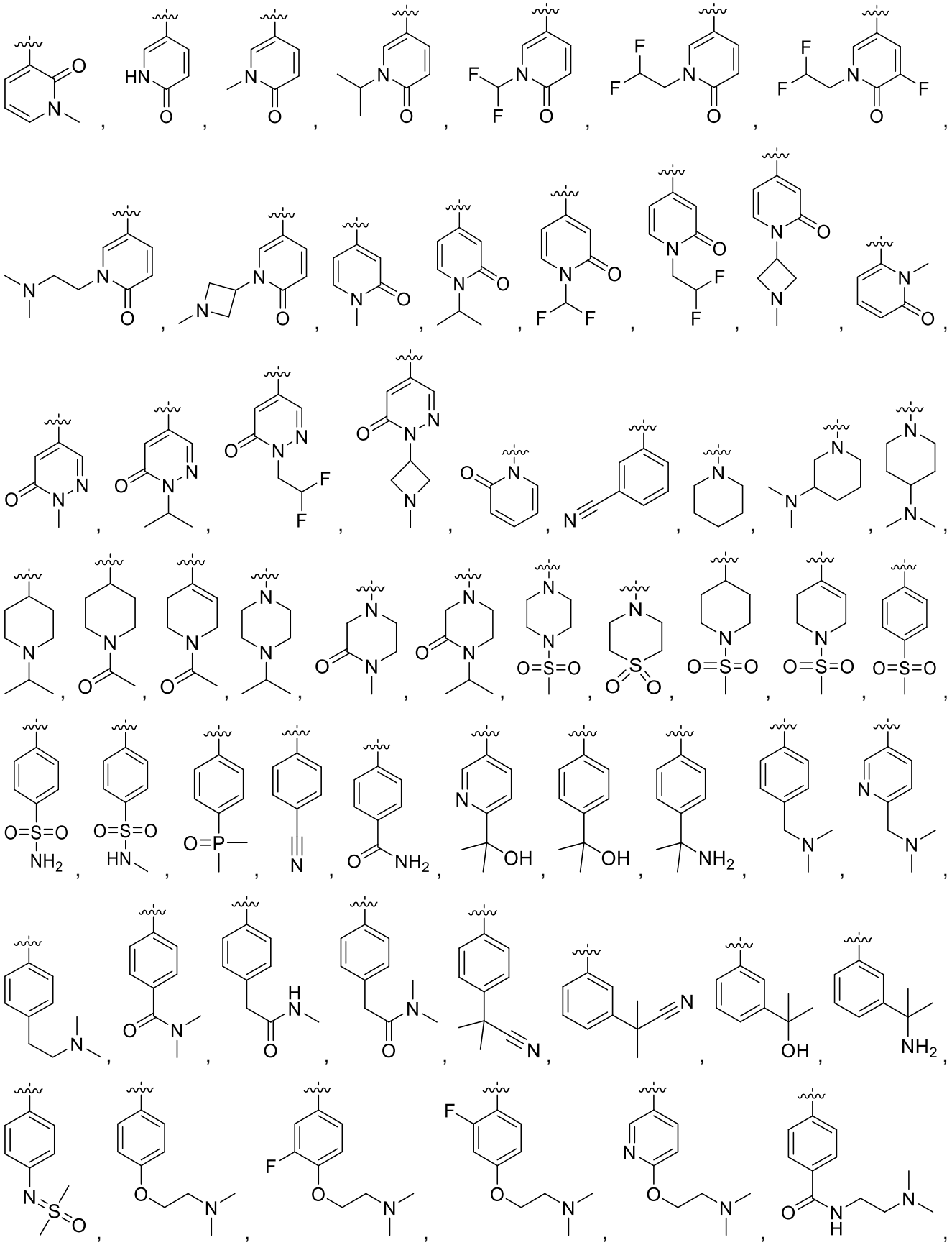
39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el Anillo C se selecciona de un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 8 miembros.

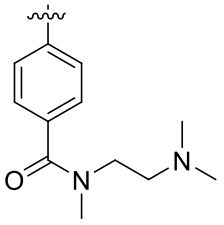
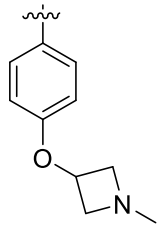
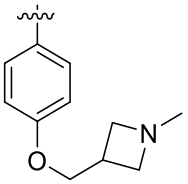
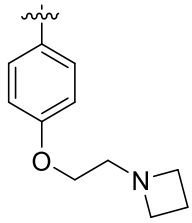
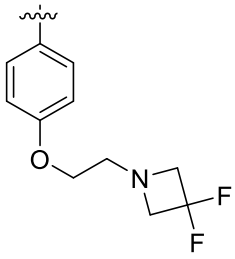
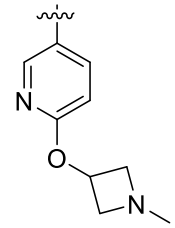
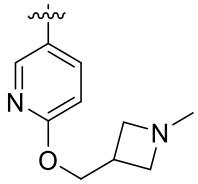
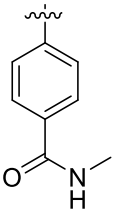
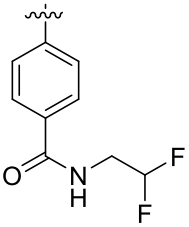
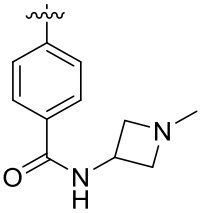
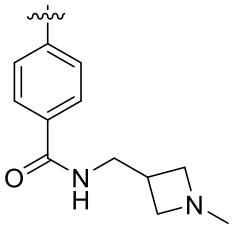
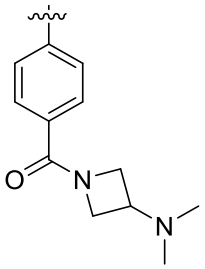
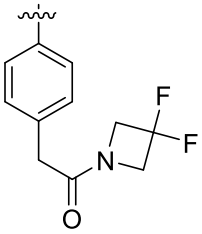
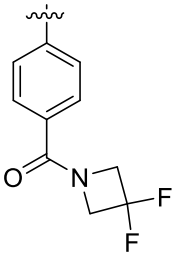
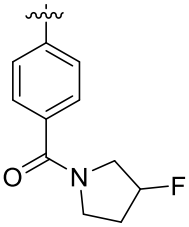
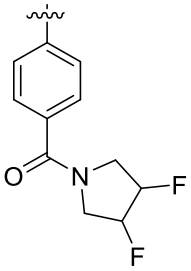
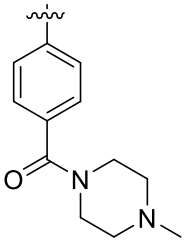
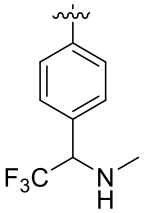
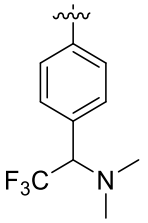
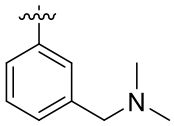
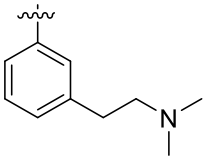
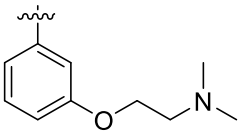
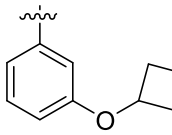
40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el Anillo C se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

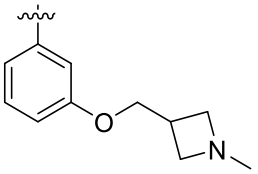
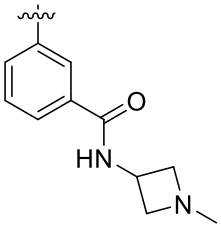
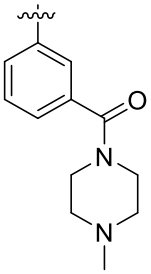
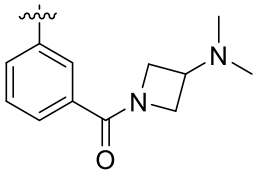
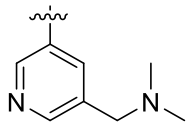
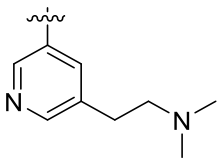
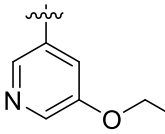
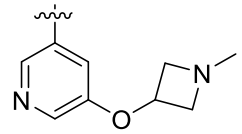
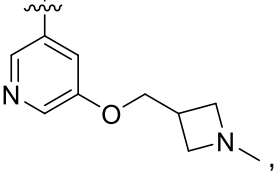
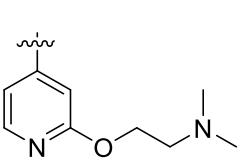
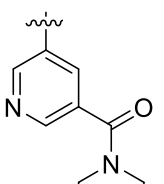
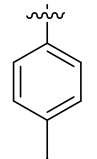
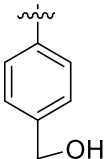
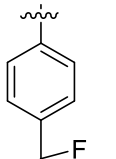
41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el Anillo C se selecciona de un anillo heterocíclico espirofusionado de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

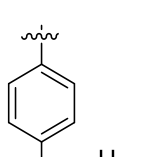
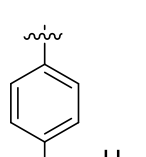
42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en donde el Anillo C no está fusionado con el Anillo E, y el Anillo C, sustituido con p instancias de R^5, se selecciona de:

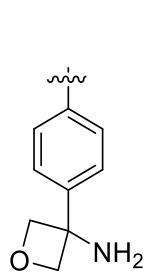
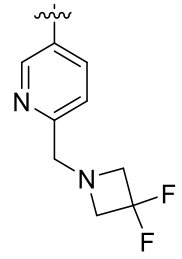
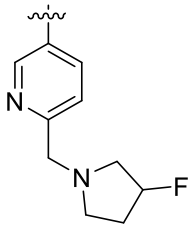
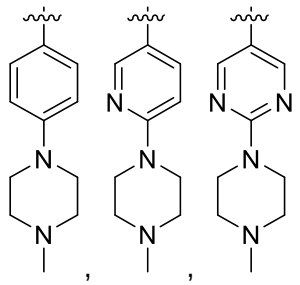
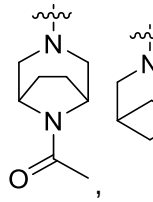
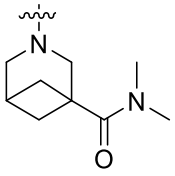
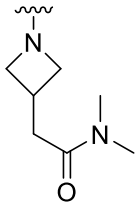
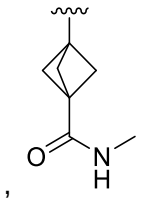
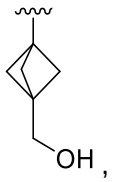
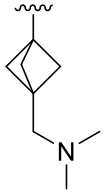
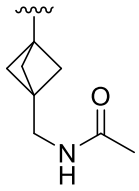
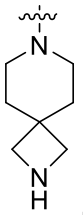
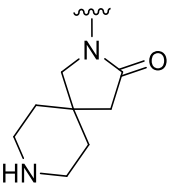
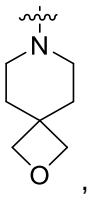
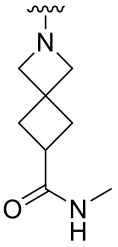
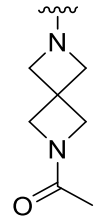
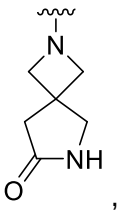
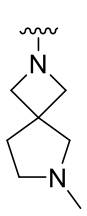
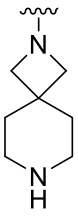
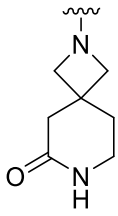
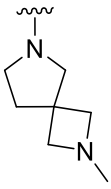
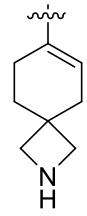
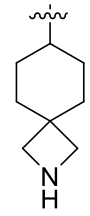
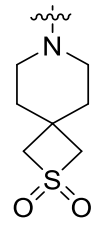


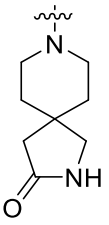


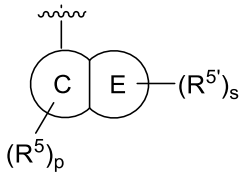















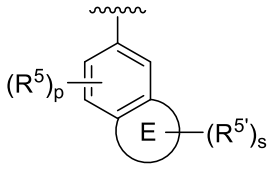
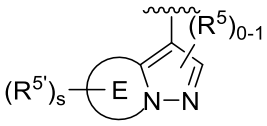
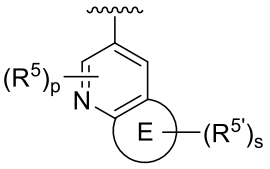
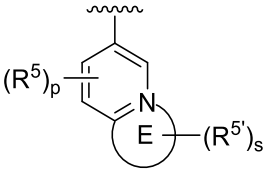
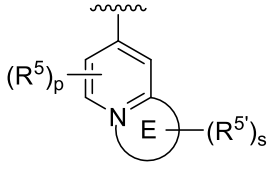
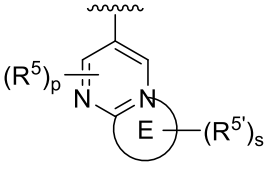
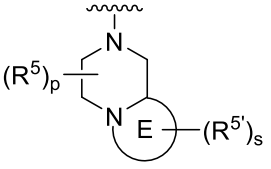
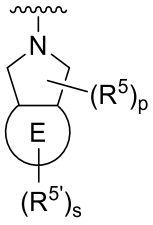
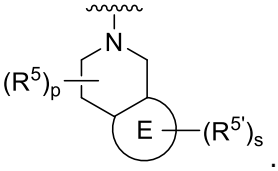





43. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en donde el Anillo C se fusiona con el Anillo E.

44. El compuesto de la reivindicación 43, en donde  se selecciona de

45. El compuesto de la reivindicación 43 o 44, en donde el Anillo E se selecciona de un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el Anillo E está sustituido por s casos de $R^{5'}$.

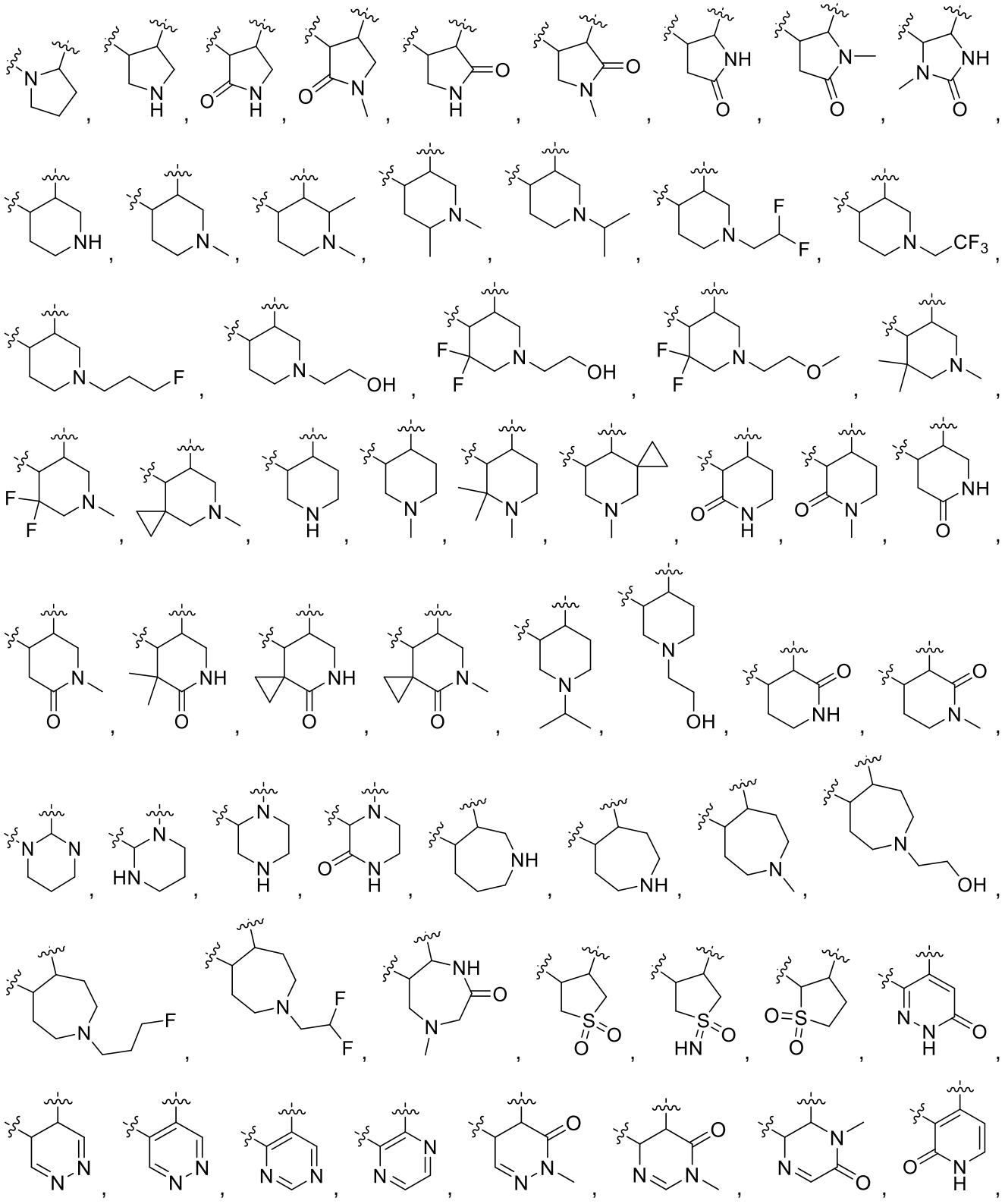
46. El compuesto de la reivindicación 43 o 44, en el que el Anillo E se selecciona de un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el Anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$.

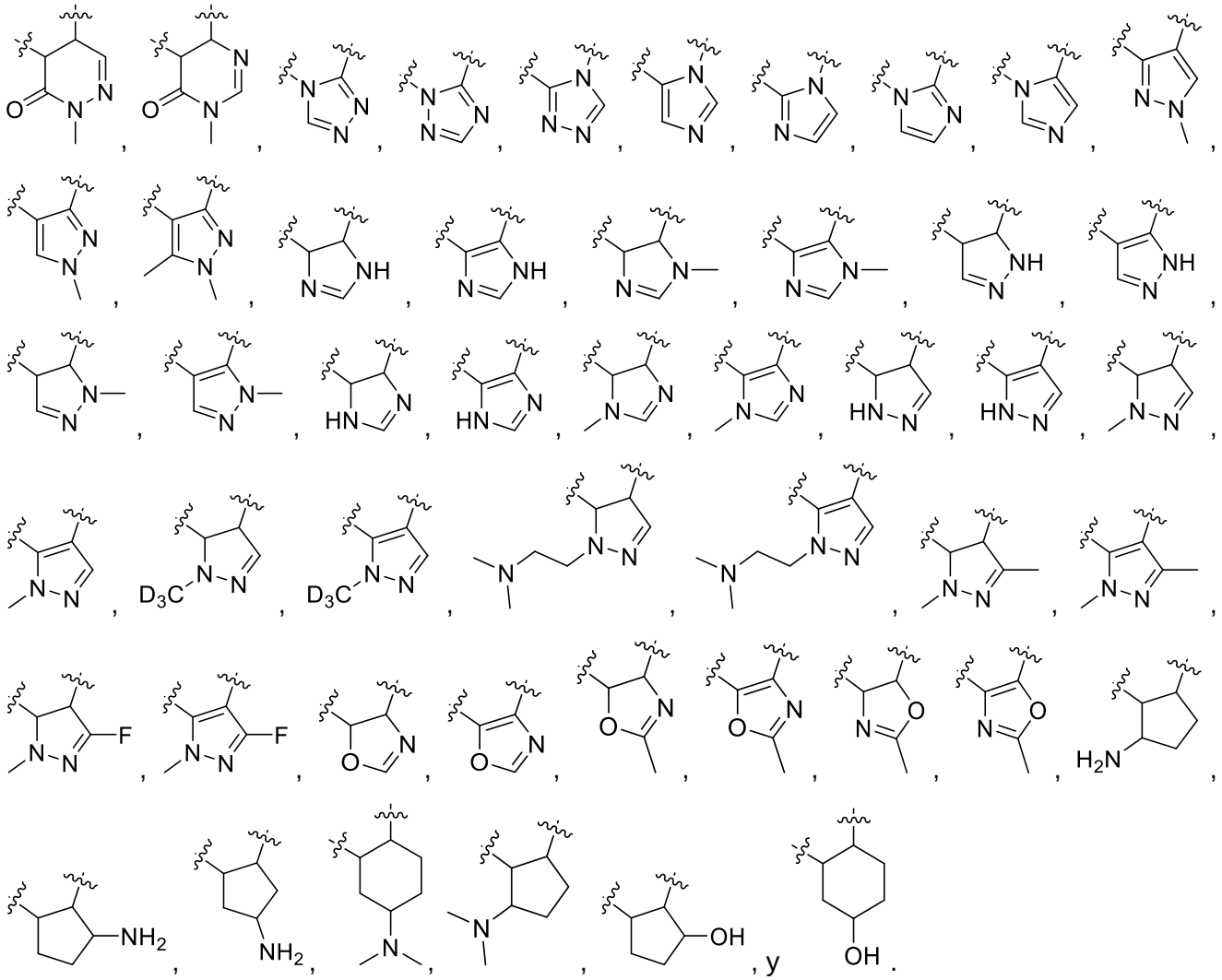
47. El compuesto de la reivindicación 43 o 44, en donde el Anillo E se selecciona de un anillo heterocíclico espirofusionado de 7 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados

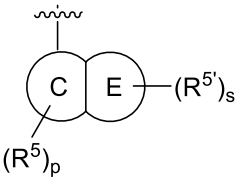
independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el Anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$.

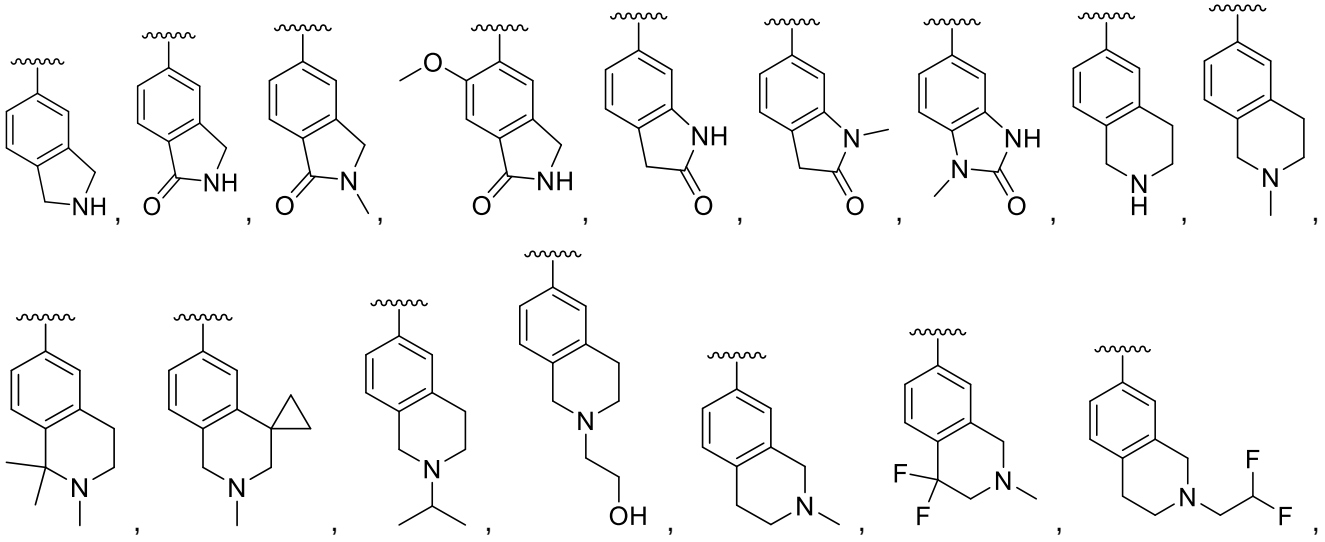
48. El compuesto de la reivindicación 43 o 44, en donde el Anillo E se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el Anillo E está sustituido por s instancias de $R^{5'}$.

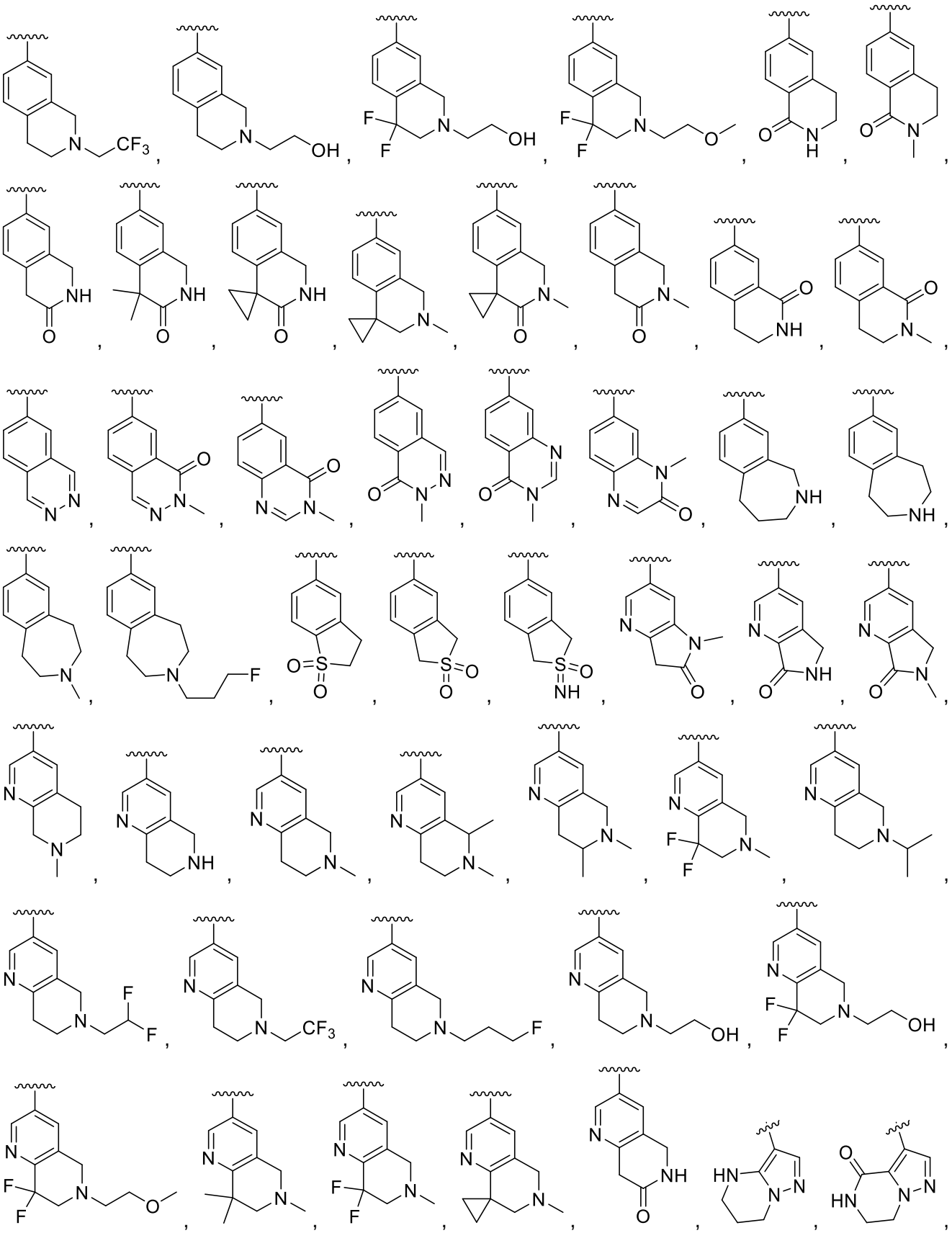
49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 43-48, en donde el Anillo C está fusionado al Anillo E, y el Anillo E, sustituido con s instancias de $R^{5'}$, se selecciona de:

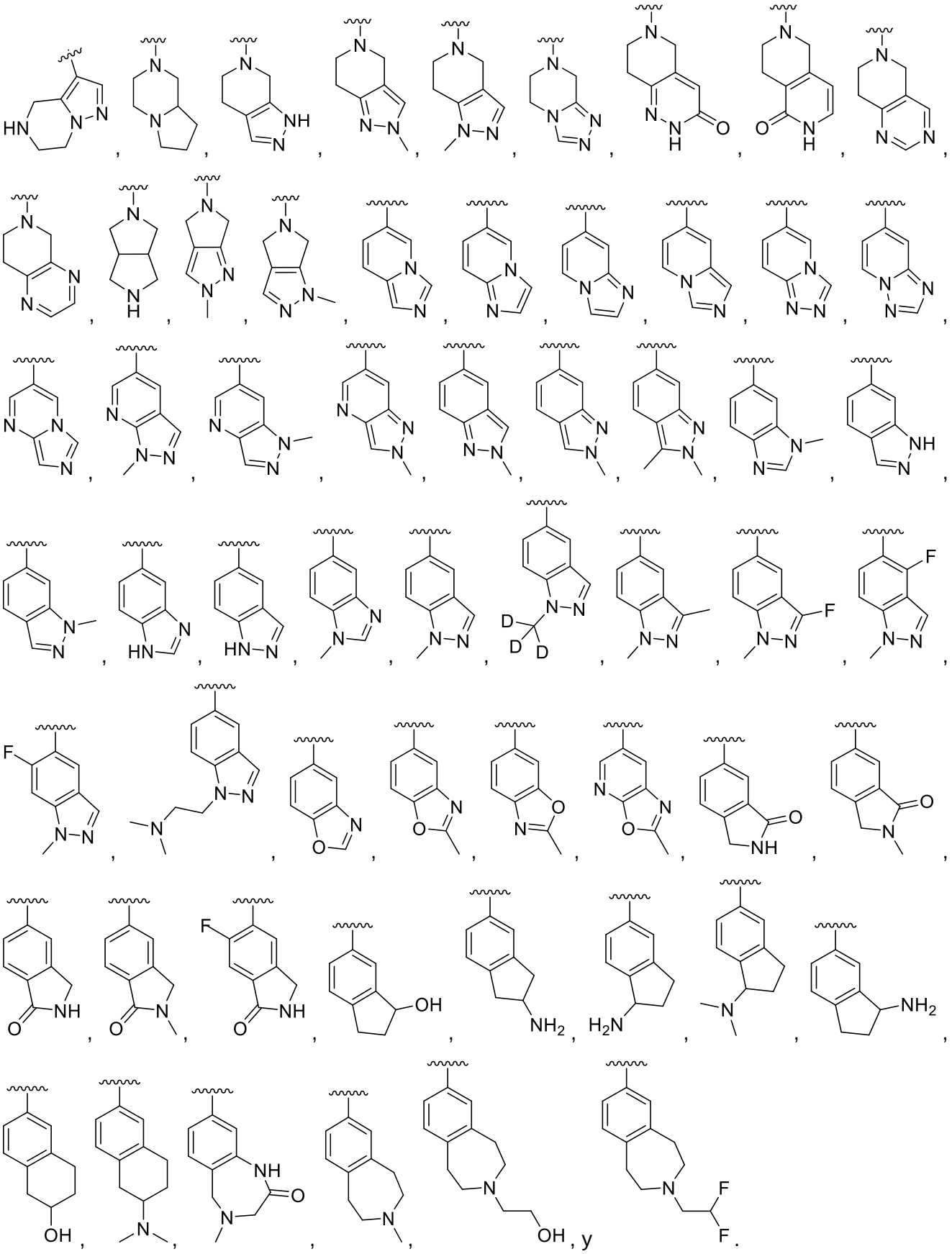




50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 43-49, en donde  se selecciona de:







51. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde cada R^5 se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)(CH_2)_xCy$, $-(CH_2)_xC(O)Cy$, -OC(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-N(R)SO_2R$, $-N=S(O)(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$, y alifático C_{1-6}, en donde el alifático C_{1-6} no

está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, -CN, -N(R)C(O)R, -N(R)$_2$, o –OR.

52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-51, en donde p es 0.

53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-51, en donde p es 1 o 2.

54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-53, en donde cada $R^{5'}$ se selecciona independientemente de oxo, =NH, -CN, halógeno, -OR, -N(R)$_2$, -SR, -C(O)R, -N(R)C(O)R, -(CH$_2$)$_x$C(O)N(R)$_2$, -(CH$_2$)$_x$C(O)Cy, -OC(O)R, -C(O)OR, -SO$_2$R, -N(R)SO$_2$R, -N=S(O)(R)$_2$, -SO$_2$N(R)$_2$, -P(O)(R)$_2$, -(CH$_2$)$_x$Cy, -O(CH$_2$)$_x$Cy, y C_{1-6} alifático, en donde C_{1-6} alifático no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, -CN, -N(R)C(O)R, -N(R)$_2$, o –OR.

55. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en donde s es 0.

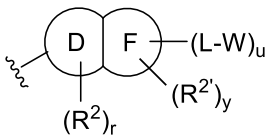
56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en donde s es 1 o 2.

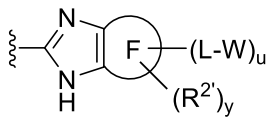
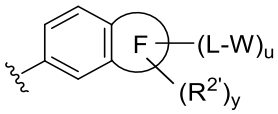
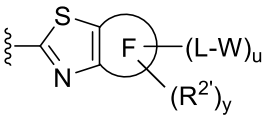
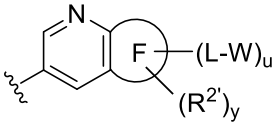
57. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-56, en donde el Anillo D es fenilo.

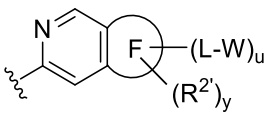
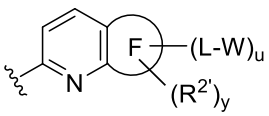
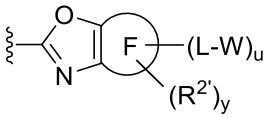
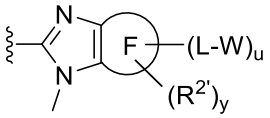
58. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-56, en el que el anillo D es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

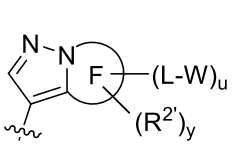
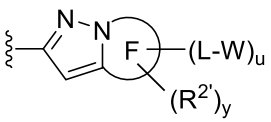
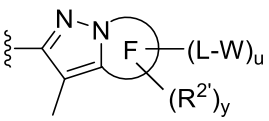
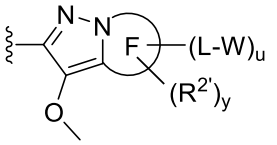
59. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-58, en donde el Anillo D se fusiona con el Anillo F.

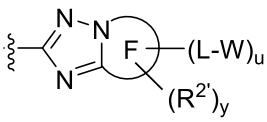
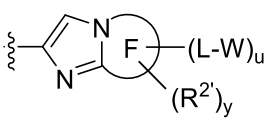
60. El compuesto de la reivindicación 59, en donde q es 0.

61. El compuesto de la reivindicación 60, en donde  se selecciona de:

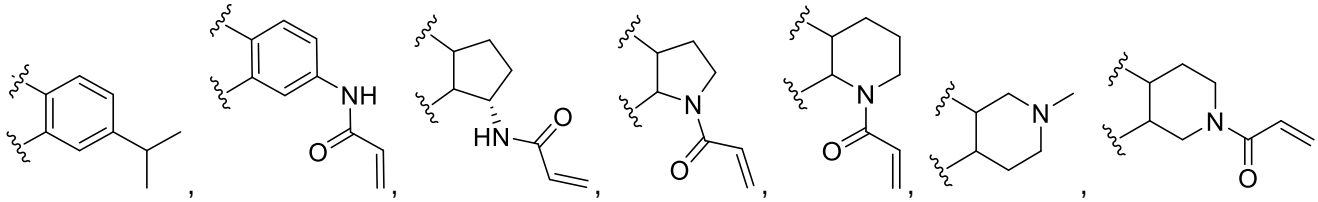
 ,  ,  ,  ,

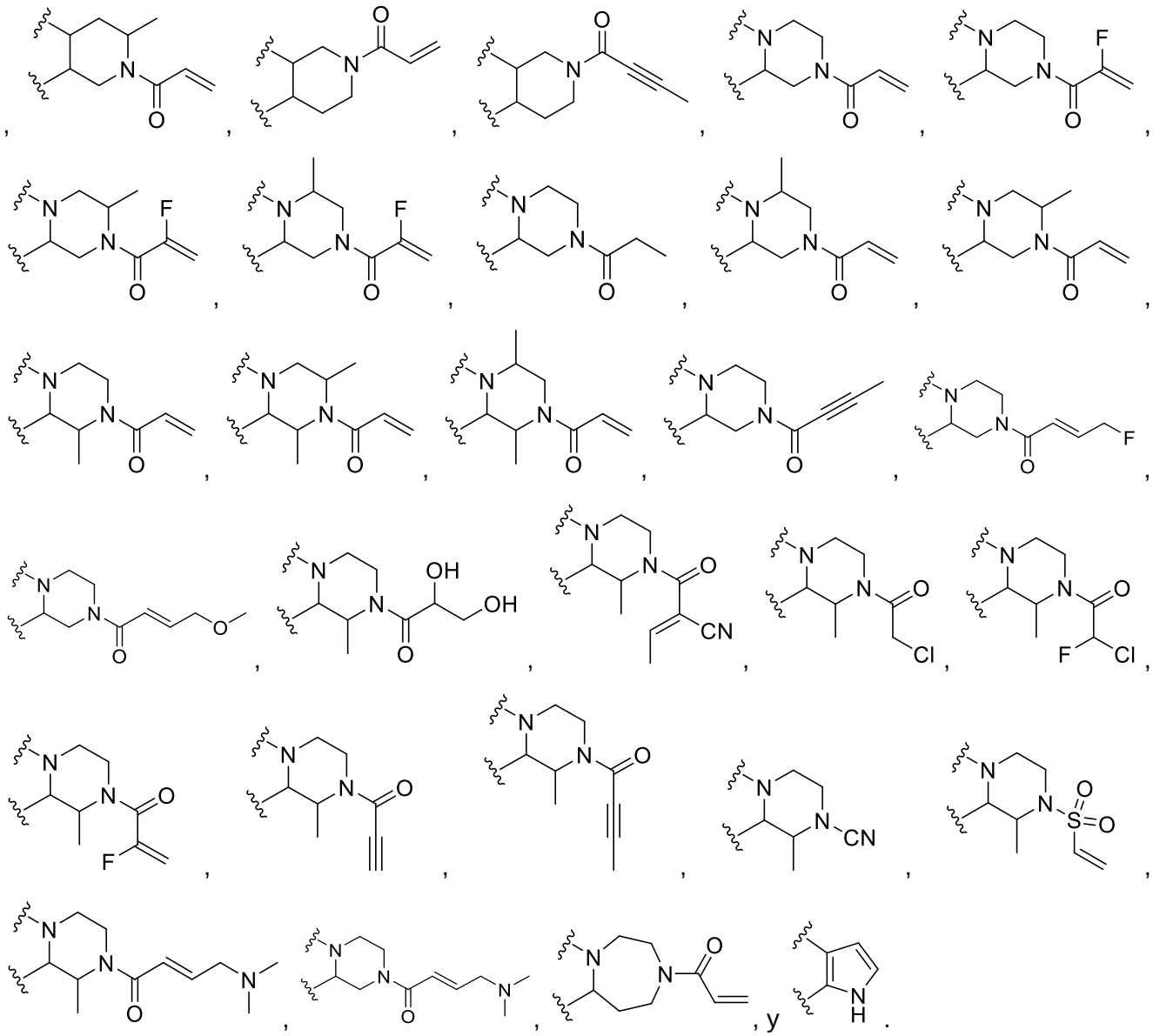
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

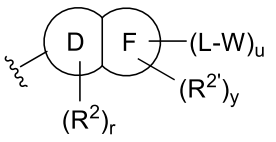
 , y  .

62. El compuesto de la reivindicación 60 o 61, en donde el Anillo F, sustituido con u instancias de -L-W e y instancias de $R^{2'}$, se selecciona de:

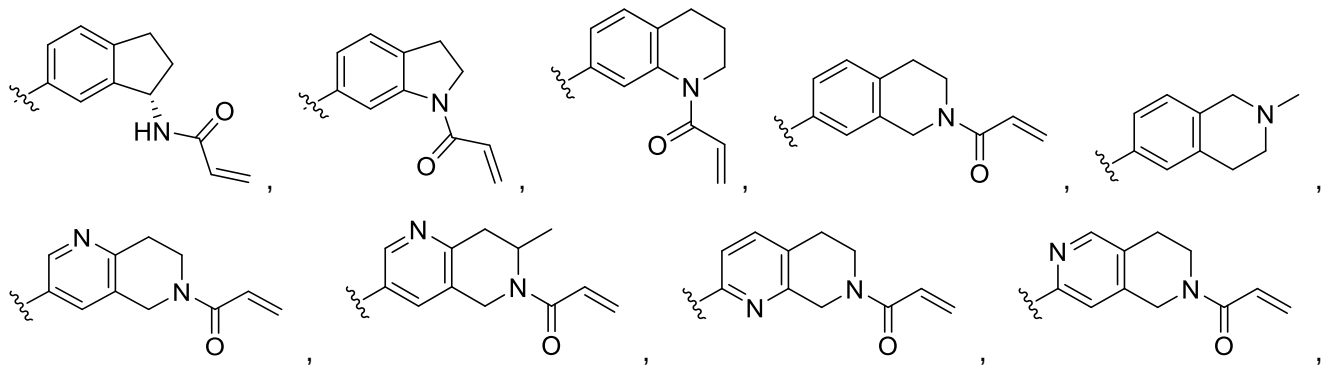


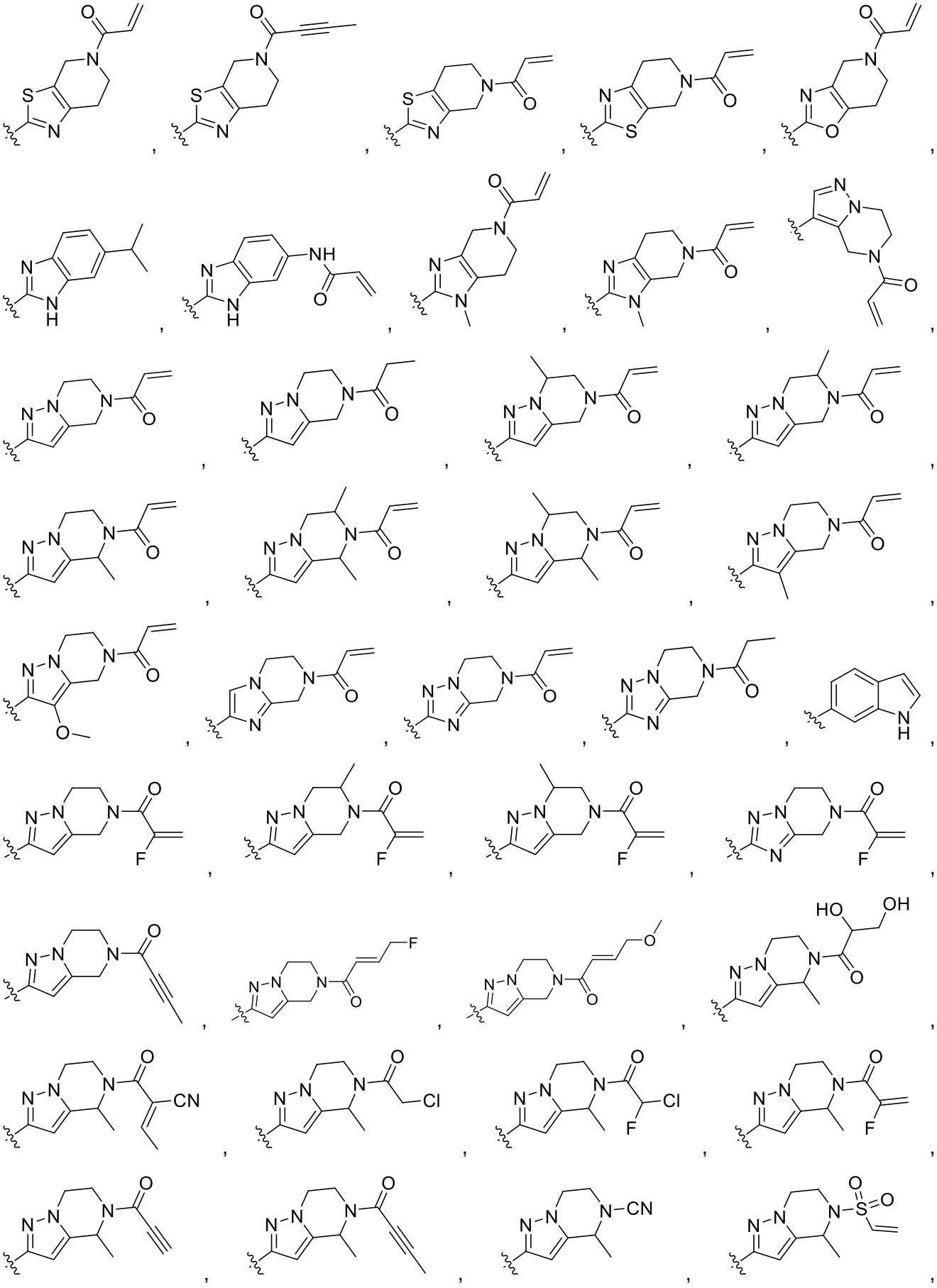


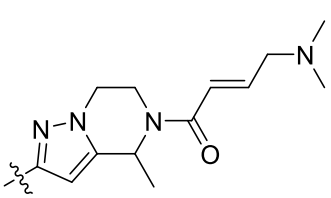
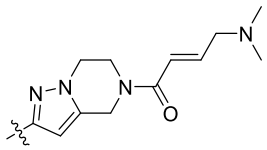
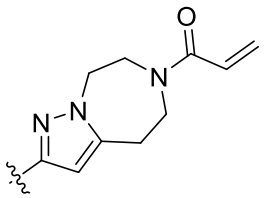
y



63. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 60-62, en donde se selecciona de:







, y  .

64. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-63, en donde u es 1.

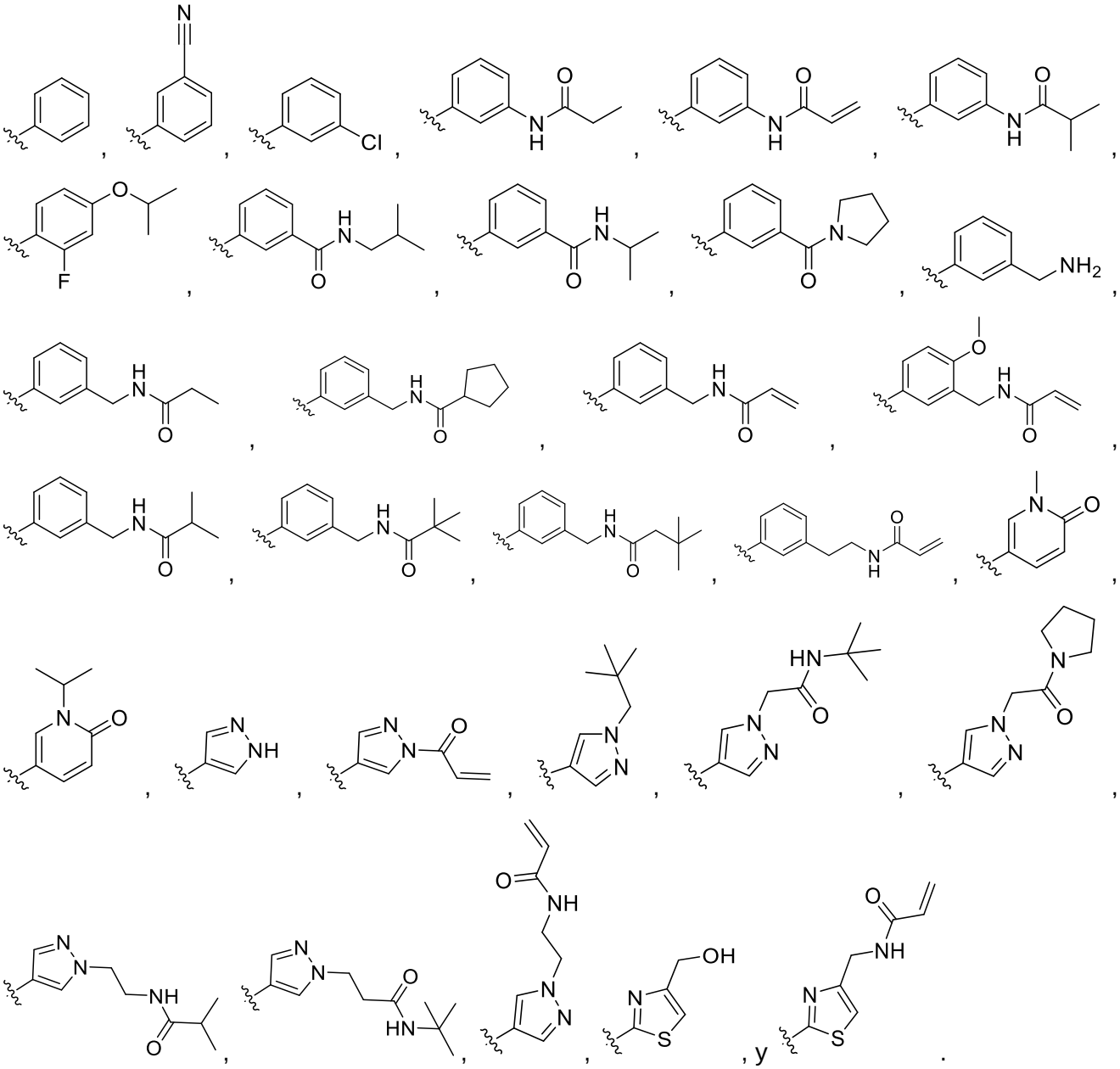
65. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-64, en donde cada $R^{2'}$ se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}.

66. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-65, en donde y es 0.

67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-65, en donde y es 1 o 2.

68. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-58, en donde el Anillo D no está fusionado con el Anillo F.

69. El compuesto de la reivindicación 68, en donde el Anillo D, sustituido con r instancias de R^2 y q instancias de R^1, se selecciona de:

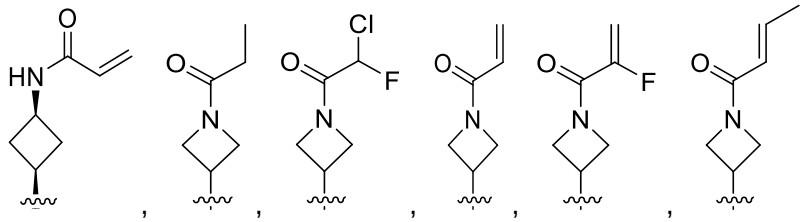
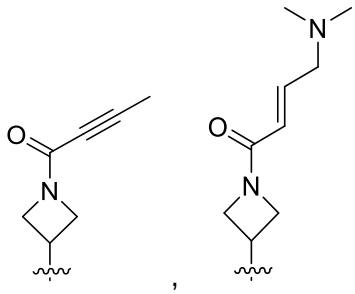
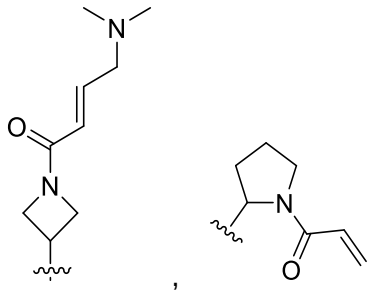
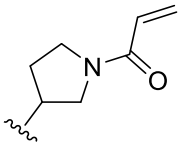
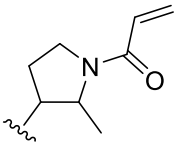
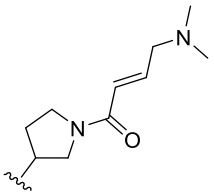
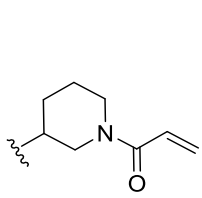
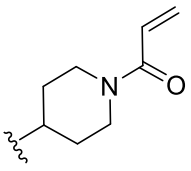
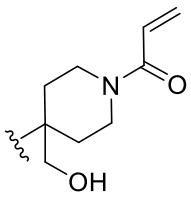


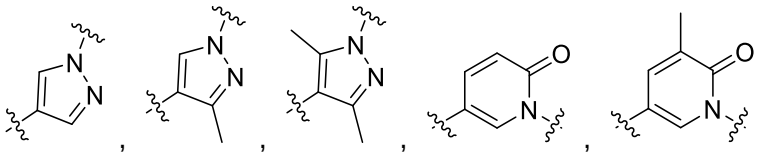
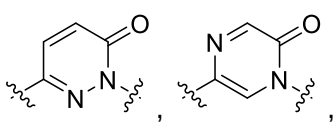
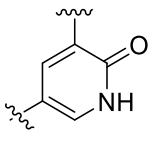
70. El compuesto de la reivindicación 68, en donde R^1 es –L-W.

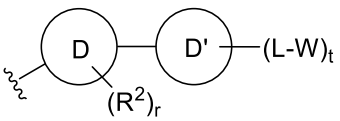
71. El compuesto de la reivindicación 68, en donde R^1 es el Anillo D'o una cadena alifática C_{1-6} bivalente sustituida con el Anillo D'.

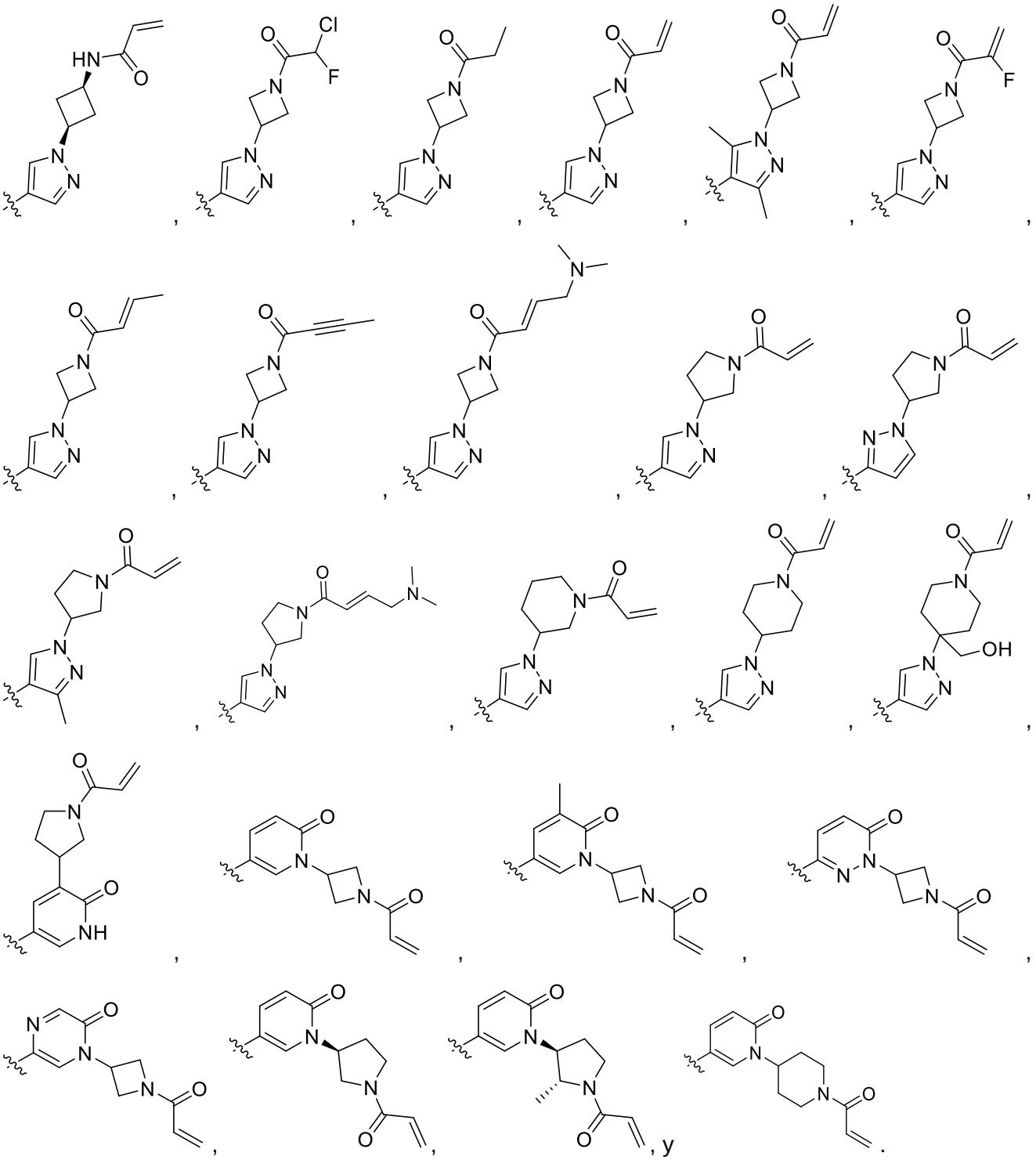
72. El compuesto de la reivindicación 71, en donde el Anillo D' se selecciona de un anillo carbocíclico de 4 a 6 miembros, en donde el Anillo D' está sustituido con t casos de –L-W.

73. El compuesto de la reivindicación 71, en donde el Anillo D'se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el Anillo D' está sustituido con t casos de –L-W.

74. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde el Anillo D', sustituido con t casos de –L-W, se selecciona de:  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

75. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 71-74, en donde el Anillo D, sustituido con r instancias de R^2, se selecciona de:  ,  , , y  .

76. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde el Anillo D está sustituido con 1 instancia de R^1, R^1 es el Anillo D', y  se selecciona de:



77. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 68-76, en donde q es 1.

78. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-77, en donde r es 0.

79. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-77, en donde r es 1 o 2.

80. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde t es 0.

81. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde t es 1.

82. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-81, en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-

, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)-, y -N(R)SO_2-.

83. El compuesto de la reivindicación 1-82, en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C_{1-8} bivalente lineal o ramificada que tiene una o más unidades de insaturación, en donde una o más unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO_2-, -CH(X)-, -$C(X)_2$-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)-, y -N(R)SO_2-.

84. El compuesto de la reivindicación 83, en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente que tiene un doble enlace, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -O-, -C(O)-, -SO_2-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2N(R)-, y -N(R)SO_2-.

85. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-84 , en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C_{1-8} lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática se reemplazan opcional e independientemente por un grupo seleccionado de -N(R)-, -O-, C(O)-, -C(O)N(R)- y -N(R)C(O)-.

86. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-85, en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C_{1-4} bivalente lineal o ramificada.

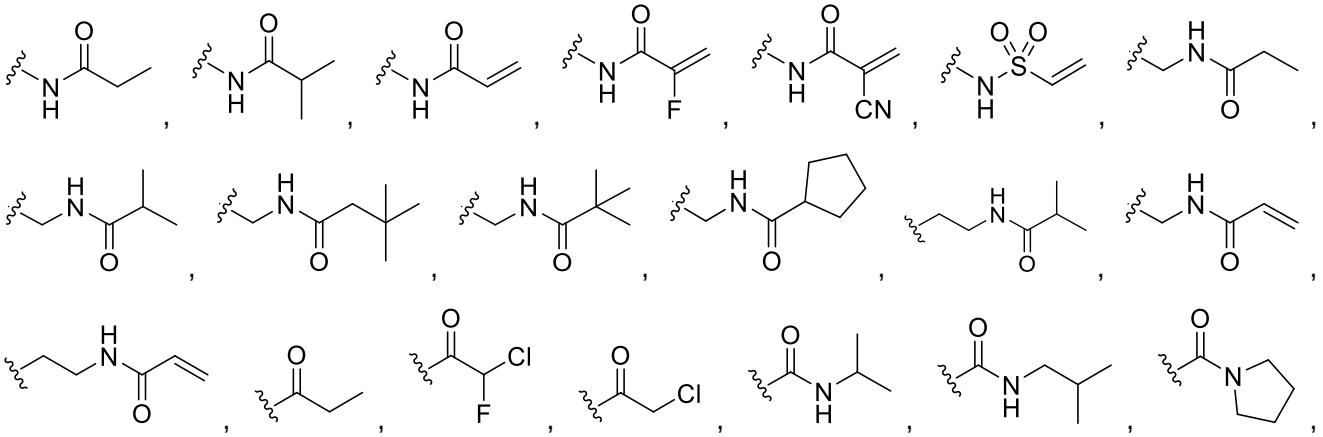
87. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-86, en donde cada L se selecciona independientemente de una cadena alifática C_{1-4} lineal o ramificada bivalente que tiene un doble enlace, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por un grupo seleccionado de -N(R)-, -C(O)-, y -N(R)C(O)-.

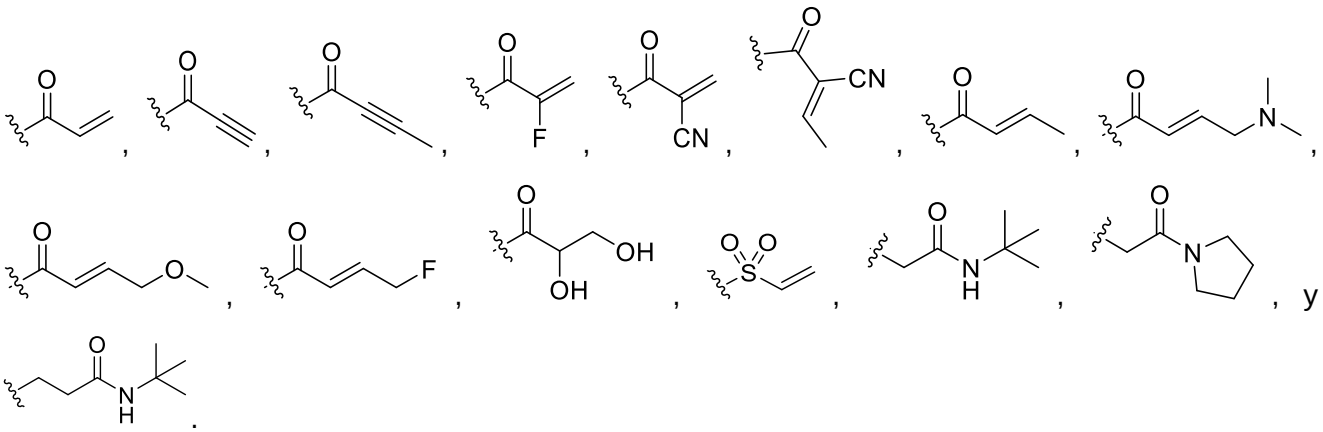
88. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-87, donde cada L se selecciona independientemente de -C(O)CClF-, -C(O)CH=CH-, -N(R)C(O)CH=CH-, -C(O)C(=CH_2)-, -C(O)CH=CH-CH_2-, -C(O)CH=CHCH_2OCH_2-, -C(O)CH=CHCH_2N(R)-, -CH_2N(R)C(O)CH=CH-, y -CH_2CH_2N(R)C(O)CH=CH-.

89. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-88, en donde cada W es hidrógeno.

90. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-88, en donde cada W es un halógeno.

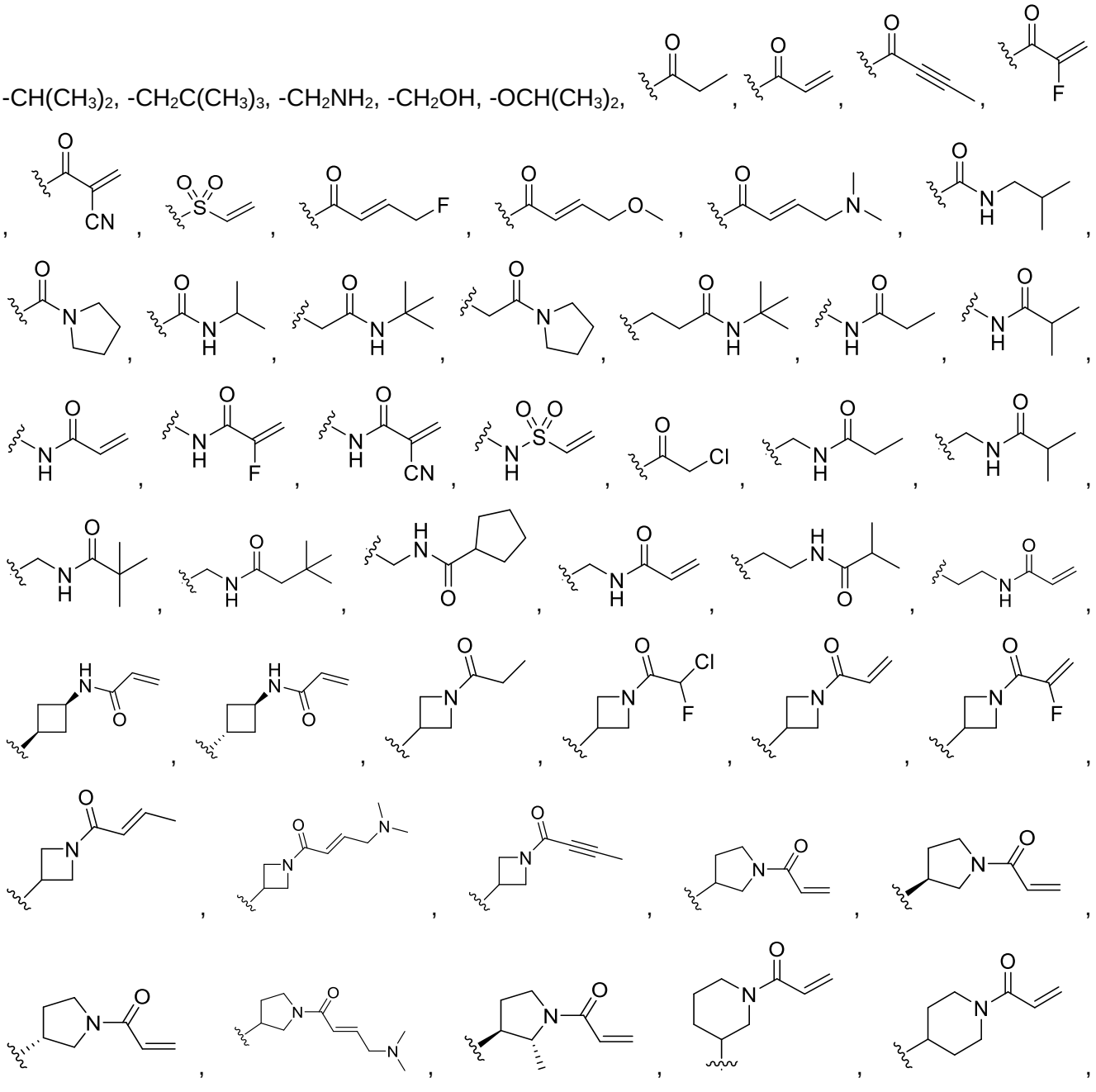
91. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-90, en donde cada –L-W se selecciona independientemente de -CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -CH_2OH, -CH_2NH_2, -$OCH(CH_3)_2$, -CN,

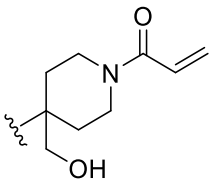
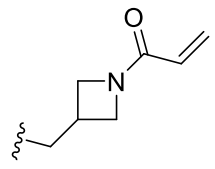
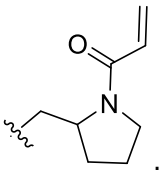




92. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-91, en donde cada –L-W se selecciona independientemente de -C(O)CH=CH_2, -C(O)CF=CH_2, –NHC(O)CF=CH_2, y –NHC(O)CH=CH_2.

93. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-92, en donde R^1 se selecciona de –CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -CH_2NH_2, -CH_2OH, -$OCH(CH_3)_2$,



94. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-93, en donde cada R es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} o haloalifático C_{1-6}.

95. Un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

96. Un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este.

97. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

98. Un método que comprende administrar una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este a un sujeto que lo necesita.

99. El método de la reivindicación 98, en el que el sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección mejorada por la interrupción, inhibición y/o prevención de una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα.

100. El método de la reivindicación 99, en el que la GTPasa pequeña es Rac1, CDC42, o una proteína RAS.

101. El método de la reivindicación 100, en el que la GTPasa pequeña es una proteína RAS.

102. El método de la reivindicación 101, en el que la proteína RAS es KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1.

103. El método de cualquiera de las reivindicaciones 98-102, en donde el sujeto tiene un cáncer.

104. Un método para tratar un cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

105. El método de la reivindicación 103 o 104, en el que el cáncer se asocia y/o caracteriza por la activación atípica de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

106. El método de la reivindicación 105, en el que la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R, y/o H1047L.

107. El método de la reivindicación 106, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

108. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-107, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

109. El método de la reivindicación 108, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el

codón 12, 13 o 61.

110. El método de la reivindicación 108 o 109, en donde la proteína RAS es KRAS.

111. El método de la reivindicación 110, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

112. El método de la reivindicación 111, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

113. El método de acuerdo con la reivindicación 108 o 109, en el que la proteína RAS es HRAS.

114. El método de acuerdo con la reivindicación 113, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

115. El método de acuerdo con la reivindicación 108 o 109, en el que la proteína RAS es NRAS.

116. El método de acuerdo con la reivindicación 115, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

117. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 103-116, en el que el cáncer se selecciona de cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tripa, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de la cavidad bucal y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esofágico, de estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y pasajes biliares, hueso, tejido conjuntivo, piel, cuello del útero, útero, cuerpo del endometrio, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, que incluyen carcinoma de células renales (RCC); cánceres del ojo, cerebro, médula ósea, y otros componentes del sistema nervioso central y periférico, así como también estructuras asociadas como las meninges; cánceres de la tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias malignas hematopoyéticas que incluyen leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda (AML)), y linfomas que incluyen linfomas monocíticos, granulocíticos y linfocíticos.

118. El método de acuerdo con la reivindicación 117, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinomas broncopulmonares no microcíticos), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

119. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 103-118, en el que el cáncer se caracteriza por tirocinas cinasas receptores mutadas, sobreexpresadas y/o amplificadas (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR, o cinaas ROS).

120. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 103-119, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación o una eliminación de una proteína PTEN.

121. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 98-120, en el que el sujeto se ha sometido previamente a un régimen de tratamiento para el cáncer.

122. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 98-121, en el que el sujeto ha entrado previamente en remisión del cáncer.

123. Un método para tratar un trastorno metabólico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

124. El método de acuerdo con la reivindicación 123, en el que el trastorno metabólico se selecciona de hiperinsulinemia y diabetes de tipo 2.

125. Un método para tratar una rasopatía, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

126. El método de acuerdo con la reivindicación 125, en el que la rasopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación arteriovenosa-malformación capilar y síndrome de Legius.

127. Un método para tratar un trastorno o afección vascular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

128. El método de acuerdo con la reivindicación 127, en el que el trastorno o afección vascular se selecciona del síndrome de crecimiento excesivo relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (por ejemplo, malformaciones venosas, malformaciones linfáticas, crecimiento excesivo lipomatoso congénito con síndrome de anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES), síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS) y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

129. Un método para interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

130. Un método para interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα, que comprende poner en contacto una células que contiene la GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

131. Un método que comprende poner en contacto una célula que contiene una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

132. El método de la reivindicación 130 o 131, en el que la célula se encuentra dentro de un sujeto.

133. El método de cualquiera de las reivindicaciones 129-132, en donde la GTPasa pequeña se selecciona de Rac1, CDC42 y una proteína RAS.

134. El método de la reivindicación 133, en el que la GTPasa pequeña es una proteína RAS.

135. El método de la reivindicación 134, en donde la proteína RAS se selecciona de HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1.

136. El método de la reivindicación 135, en donde la proteína RAS es KRAS.

137. El método de la reivindicación 136, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

138. El método de la reivindicación 137, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

139. El método de acuerdo con la reivindicación 135, en el que la proteína RAS es HRAS.

140. El método de acuerdo con la reivindicación 139, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

141. El método de acuerdo con la reivindicación 135, en el que la proteína RAS es NRAS.

142. El método de acuerdo con la reivindicación 141, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

143. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este para usar como medicamento.

144. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este en la fabricación de un medicamento.

145. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 143 o 144, en el que el medicamento es para tratar un cáncer.

146. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 145, en el que el cáncer se asocia y/o caracteriza por la activación atípica de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

147. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 146, en el que la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R, y/o H1047L.

148. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 147, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

149. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 145-148, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

150. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 149, en el que la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

151. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 149 o 150, en el que la proteína RAS es KRAS.

152. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 151, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S,

G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

153. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 152, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

154. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 149 o 150, en el que la proteína RAS es HRAS.

155. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 154, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

156. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 149 o 150, en el que la proteína RAS es NRAS.

157. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 156, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

158. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 145-157, en el que el cáncer se selecciona de cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tripa, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de la cavidad bucal y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esofágico, de estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y pasajes biliares, hueso, tejido conjuntivo, piel, cuello del útero, útero, cuerpo del endometrio, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, que incluyen carcinoma de células renales (RCC); cánceres del ojo, cerebro, médula ósea, y otros componentes del sistema nervioso central y periférico, así como también estructuras asociadas como las meninges; cánceres de la tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias malignas hematopoyéticas que incluyen leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda (AML)), y linfomas que incluyen linfomas monocíticos, granulocíticos y linfocíticos.

159. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 158, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinomas broncopulmonares no microcíticos), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

160. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 145-159, en el que el cáncer se caracteriza por tirosinas cinasas receptoras mutadas, sobreexpresadas y/o amplificadas (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR, o cinasas ROS).

161. El compuesto o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 145-159, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación o una eliminación de una proteína PTEN.

162. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 143 o 144, en el que el medicamento es para tratar un trastorno metabólico, una rasopatía o un trastorno vascular.

163. El compuesto o uso de acuerdo con la reivindicación 162, en el que (i) el trastorno metabólico se selecciona de hiperinsulinemia y diabetes de tipo 2; (ii) la rasopatía se selecciona de

neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación arteriovenosa-malformación capilar, y síndrome de Legius; y/o (iii) el trastorno o afección vascular se selecciona del síndrome de crecimiento excesivo relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (por ejemplo, malformaciones venosas, malformaciones linfáticas, crecimiento excesivo lipomatoso congénito con síndrome de anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES), síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS) y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

164. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este para usar para tratar una enfermedad, trastorno o afección.

165. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 164, para usar para tratar un cáncer.

166. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 165, en el que el cáncer se asocia y/o caracteriza por la activación atípica de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

167. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 166, en el que la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R, y/o H1047L.

168. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 167, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

169. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 165-168, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

170. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 169, en el que la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

171. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 169 o 170, en el que la proteína RAS es KRAS.

172. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 171, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

173. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 172, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

174. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 169 o 170, en el que la proteína RAS es HRAS.

175. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 174, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

176. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 169 o 170, en el que la proteína RAS es NRAS.

177. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 176, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S,

G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

178. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 165-177, en el que el cáncer se selecciona de cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tripa, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de la cavidad bucal y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esofágico, de estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y pasajes biliares, hueso, tejido conjuntivo, piel, cuello del útero, útero, cuerpo del endometrio, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, que incluyen carcinoma de células renales (RCC); cánceres del ojo, cerebro, médula ósea, y otros componentes del sistema nervioso central y periférico, así como también estructuras asociadas como las meninges; cánceres de la tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias malignas hematopoyéticas que incluyen leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena aguda (AML)), y linfomas que incluyen linfomas monocíticos, granulocíticos y linfocíticos.

179. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 178, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinomas broncopulmonares no microcíticos), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

180. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 165-179, en el que el cáncer se caracteriza por tirosinas cinasas receptoras mutadas, sobreexpresadas y/o amplificadas (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR, o cinasas ROS).

181. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 165-180, en el que el cáncer se caracteriza por una mutación o una eliminación de una proteína PTEN.

182. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 164, para usar para tratar un trastorno metabólico, una rasopatía o un trastorno vascular.

183. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 182, en el que: (i) el trastorno metabólico se selecciona de hiperinsulinemia y diabetes de tipo 2; (ii) la rasopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación arteriovenosa-malformación capilar, y síndrome de Legius; y/o (iii) el trastorno o afección vascular se selecciona del síndrome de crecimiento excesivo relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (por ejemplo, malformaciones venosas, malformaciones linfáticas, crecimiento excesivo lipomatoso congénito con síndrome de anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES), síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS); y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

184. Un compuesto capaz de interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una pequeña GTPasa y una proteína PI3Kα.

185. El compuesto de la reivindicación 184, en el que el compuesto es capaz de unirse a PI3Kα, de modo que (i) la interacción entre la GTPasa pequeña y PI3Kα está al menos parcialmente interrumpida, prevenida o inhibida; y/o (ii) la actividad cinasa de PI3Kα no está inhibida considerablemente.

186. El compuesto de la reivindicación 184 o 185, en donde el compuesto tiene una actividad de:

(i) < 5 μM o ≥ 5 μM y ≤ 25 μM en el ensayo del Ejemplo biológico 1 (por ejemplo, un ensayo de unión por resonancia de plasmón superficial (SPR) que evalúa la inhibición de la interacción KRAS-PI3Kα);

(ii) ≥ 75%, <75% y ≥ 50%, o <50% y ≥ 25% en el ensayo del Ejemplo Biológico 2 (por ejemplo, un análisis de espectrometría de masas de tiempo de vuelo con desorción por láser asistida por matriz (MALDI-TOF MS) de modificación covalente de Cys242 en PIK3CA humano (157-299);

(iii) < 1 μM o ≥ 1 μM y ≤ 10 μM en el ensayo del Ejemplo Biológico 3 (por ejemplo, un ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de pAKT basado en células asistidas por matriz en células HeLa Tet-on KRAS G12D); y/o

(iv) < 0,1 μM, ≥ 0,1 μM y < 1 μM, o ≥ 1 μM y ≤ 3 μM en el ensayo del Ejemplo biológico 4 (por ejemplo, un ensayo de pAKT HTRF basado en células asistido por matriz en células BT474).

187. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 184-186, en donde el compuesto comprende un resto electrófilo.

188. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 184-187, en el que el compuesto es capaz de interactuar con un residuo Cys242 en la subunidad catalítica de PI3Kα.

189. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 184-188, en donde el compuesto es capaz de unirse irreversiblemente a la proteína PI3Kα.

190. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 184-189, en donde el compuesto es capaz de unirse reversiblemente a la proteína PI3Kα.

191. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 184-190, en donde la GTPasa pequeña es Rac1, CDC42 o una proteína RAS.

192. El compuesto de la reivindicación 191, en el que la proteína RAS es KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1.

193. El compuesto de la reivindicación 191 o 192, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

194. El compuesto de la reivindicación 192 o 193, en donde la proteína RAS es KRAS.

195. El compuesto de la reivindicación 194, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

196. El compuesto de la reivindicación 195, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

197. El compuesto de la reivindicación 192 o 193, en donde la proteína RAS es HRAS.

198. El compuesto de la reivindicación 197, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

199. El compuesto de la reivindicación 192 o 193, en donde la proteína RAS es NRAS.

200. El compuesto de la reivindicación 199, en el que la proteína NRAS comprende una mutación

G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

201. El compuesto de cualquiera de las reivindicacione 184-200, en el que el compuesto es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-96.

202. Un método para interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα, que comprende poner en contacto una células que contiene la GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 184-201, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este.

203. El método de la reivindicación 202, en donde la célula está dentro de un sujeto.

204. El método de la reivindicación 202 o 203, en donde la GTPasa pequeña es Rac1, CDC42 o una proteína RAS.

205. El método de la reivindicación 204, en el que la proteína RAS es KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1.

206. El método de la reivindicación 205, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

207. El método de la reivindicación 205 o 206, en donde la proteína RAS es KRAS.

208. El método de la reivindicación 207, en el que la proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

209. El método de la reivindicación 208, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

210. El método de la reivindicación 205 o 206, en donde la proteína RAS es HRAS.

211. El método de la reivindicación 210, en el que la proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, y/o Q61H.

212. El método de la reivindicación 205 o 206, en donde la proteína RAS es NRAS.

213. El método de la reivindicación 212, en el que la proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

RESUMEN

En la presente memoria se proporcionan compuestos y composiciones de estos que pueden interrumpir y/o evitar una interacción entre una proteína GTPasa pequeña y una proteína PI3K (por ejemplo, PI3Ka). La presente descripción también proporciona métodos para tratar cánceres y otras indicaciones con dichos compuestos y composiciones de estos.