

COMPUESTOS Y USOS DE ESTOS

Antecedentes

La invención se relaciona con compuestos útiles para modular complejos de factores asociados a BRG1 o BRM (BAF). En particular, la invención se relaciona con compuestos útiles para el tratamiento de trastornos asociados con la función del complejo BAF.

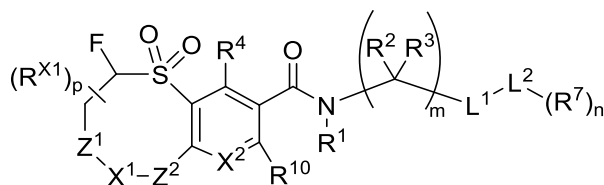
La regulación de la cromatina es esencial para la expresión génica y la remodelación de la cromatina dependiente de ATP es un mecanismo por el cual se produce dicha expresión génica. El complejo de remodelación de la cromatina Switch/sacarosa no fermentable (SWI/SNF) humano, también conocido como complejo BAF, tiene dos ATPasas similares a SWI2 conocidas como BRG1 (gen 1 relacionado con Brahma) y BRM (Brahma). El activador de la transcripción BRG1, también conocido como remodelador de la cromatina dependiente de ATP SMARCA4, está codificado por el gen SMARCA4 en el cromosoma 19. El BRG1 se sobreexpresa en algunos tumores cancerosos y es necesario para la proliferación de células cancerosas. BRM, también conocido como probable activador de la transcripción global SNF2L2 y/o remodelador de la cromatina dependiente de ATP SMARCA2, está codificado por el gen SMARCA2 en el cromosoma 9 y se ha demostrado que es esencial para el crecimiento de células tumorales en células caracterizadas por mutaciones de pérdida de función BRG1.

La desactivación de BRG y/o BRM da como resultado efectos posteriores en las células, que incluyen la detención del ciclo celular y la supresión de tumores.

Sumario

- 5 La presente invención presenta compuestos útiles para modular un complejo BAF. En algunas modalidades, los compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos asociados con una alteración en un complejo BAF, p. ej., un trastorno asociado con una alteración en una o ambas proteínas BRG1 y BRM. Los compuestos de la invención, solos o en combinación con otros agentes
- 10 farmacéuticamente activos, pueden usarse para el tratamiento de dichos trastornos.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



Fórmula I

15

donde

m es 0, 1, 2, o 3;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, o 3;

X^1 es O, NR^5 , o $(C(R^5)(R^6))$, y cada uno de Z^1 y Z^2 está independientemente ausente o es $(C(R^9)_2)$ u O, siempre que, si X^1 es O, entonces cada uno de Z^1 y Z^2 está independientemente ausente o es $(C(R^9)_2)$;

X^2 es N o CR^8 ;

- 5 cada R^{X1} es independientemente deuterio, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o halo, o dos grupos R^{X1} *geminales*, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un carbonilo;

- L^1 es heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilvinilo
10 monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo- C_3-C_8 -cicloalquilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroariletinilo de 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido;

- L^2 está ausente, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente
15 sustituido, o heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

- R^4 es hidrógeno, halo, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o
20 cicloalquilo de C_3-C_{10} opcionalmente sustituido;

R^5 es hidrógeno, deuterio, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^6 es hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o halo, y cada R^9 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o halo; o R^6 y un R^9 *cercano*, junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, y los
 5 grupos R^9 restantes, si están presentes, son independientemente deuterio, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o halo;

cada R^7 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido independientemente, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, halo, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido,
 10 heterociclilo opcionalmente sustituido de 4 a 10 miembros, $-N(R^{7A})_2$ u $-OR^{7A}$, en donde cada R^{7A} es independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente
 15 sustituido, o dos grupos *geminales* R^{7A} , junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^8 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente
 20 sustituido, o cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido; y

R^{10} es hidrógeno o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

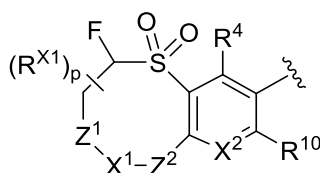
En algunas modalidades, Z^1 es $(C(R^9)_2)$. En algunas modalidades, Z^1 está ausente. En algunas modalidades, Z^1 es O.

En algunas modalidades, Z^2 es $(C(R^9)_2)$. En algunas modalidades, Z^2 está ausente. En algunas modalidades, Z^2 es O.

5 En algunas modalidades, X^1 es O. En algunas modalidades, X^1 es NR^5 . En algunas modalidades, X^1 es $(C(R^5)(R^6))$.

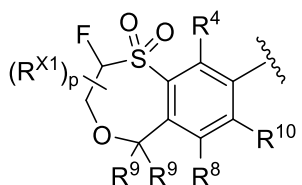
En algunas modalidades, X^2 es CR^8 .

En algunas modalidades, el grupo



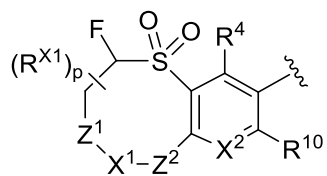
10

es un grupo de la siguiente estructura

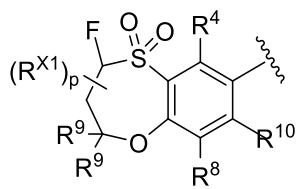


15

En algunas modalidades, el grupo

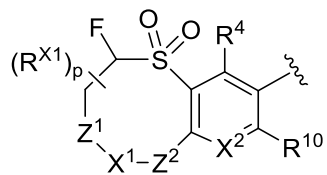


es un grupo de la siguiente estructura



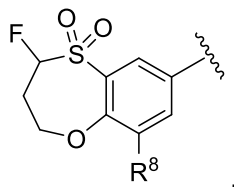
5

En algunas modalidades, el grupo

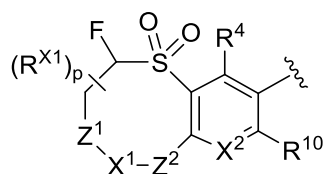


10

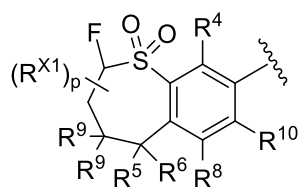
es un grupo de la siguiente estructura



En algunas modalidades, el grupo

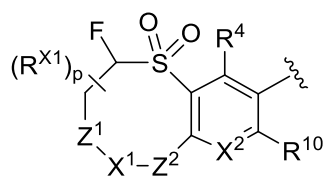


5 es un grupo de la siguiente estructura

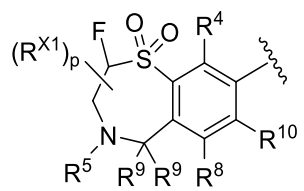


En algunas modalidades, el grupo

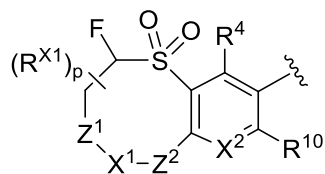
10



es un grupo de la siguiente estructura

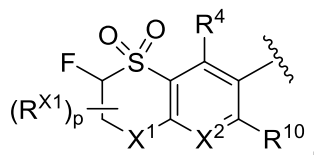


En algunas modalidades, el grupo



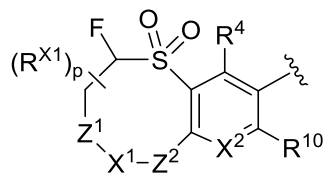
5

es un grupo de la siguiente estructura

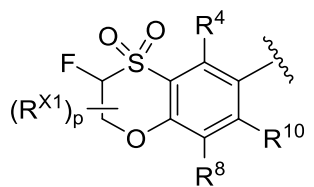


10

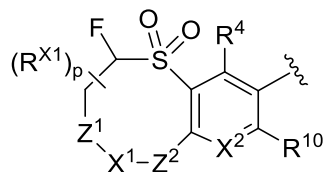
En algunas modalidades, el grupo



es un grupo de la siguiente estructura

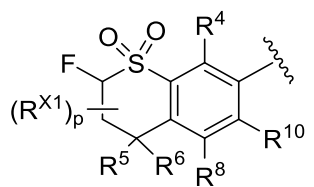


5 En algunas modalidades, el grupo



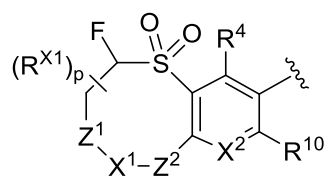
es un grupo de la siguiente estructura

10

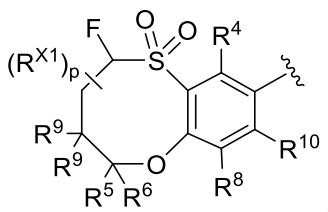


En algunas modalidades, el grupo

En algunas modalidades, el grupo



es un grupo de la siguiente estructura



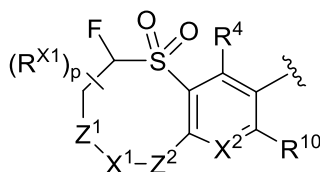
En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^8 es halo (p. ej., fluoro). En algunas modalidades, R^8 es alquilino C_2 - C_6 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^8 es heteroalquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En

5 algunas modalidades, R^8 es cicloalquilo C_3 - C_{10} opcionalmente sustituido.

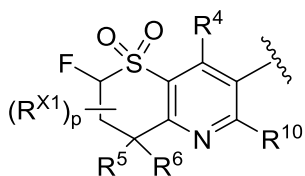
En algunas modalidades, X^2 es N.

En algunas modalidades, el grupo



10

es un grupo de la siguiente estructura



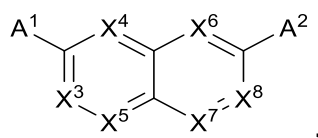
15 En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 es halógeno.

En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es halógeno.

En algunas modalidades, al menos un R^{X1} es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, al menos un R^{X1} es halo. En algunas modalidades, al menos un R^{X1} es deuterio.

En algunas modalidades, p es 3. En algunas modalidades, p es 2. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 0.

En algunas modalidades, L^1 es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, L^1 es



Fórmula A

en donde

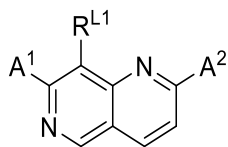
cada uno de X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 y X^8 es independientemente N o CR^{L1} ;

cada R^{L1} es independientemente H, halo, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

A^1 es un enlace a $-(C(R^2)(R^3))_m$; y

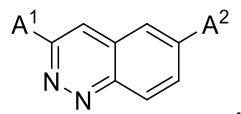
A^2 es un enlace a L^2 .

En algunas modalidades, L^1 es



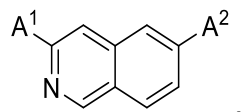
. En algunas modalidades, R^{L1} es hidrógeno.

En algunas modalidades, L^1 es



En algunas modalidades, L¹ es

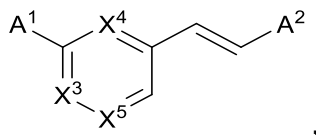
5



En algunas modalidades, L¹ es heteroarilvinilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido.

10

En algunas modalidades, L¹ es



Fórmula B

15 en donde

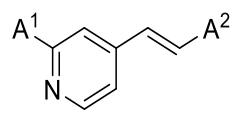
cada uno de X³, X⁴ y X⁵ es independientemente N o CR^{L1};

cada R^{L1} es independientemente H, halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

A¹ es un enlace a -(C(R²)(R³))_m-; y

A^2 es un enlace a L^2 .

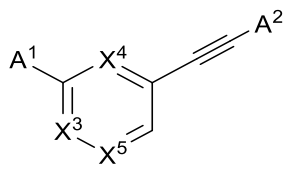
En algunas modalidades, L^1 es



5

En algunas modalidades, L^1 es heteroariletinilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, L^1 es



10

Fórmula C

en donde

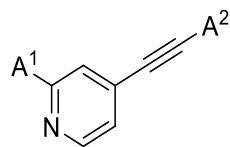
cada uno de X^3 , X^4 y X^5 es independientemente N o CR^{L1} ;

15 cada R^{L1} es independientemente H, halo, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

A^1 es un enlace a $-(C(R^2)(R^3))_m$; y

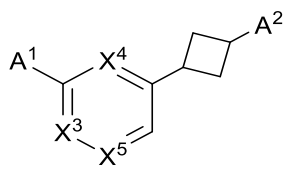
A^2 es un enlace a L^2 .

En algunas modalidades, L^1 es



En algunas modalidades, L^1 es heteroarilo- C_3 - C_8 -cicloalquilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido.

5 En algunas modalidades, L^1 es



Fórmula D

10 en donde

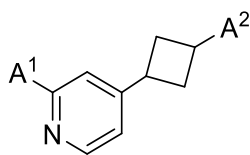
cada uno de X^3 , X^4 y X^5 es independientemente N o CR^{L1} ;

cada R^{L1} es independientemente H, halo, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

A^1 es un enlace a $-(C(R^2)(R^3))_m-$; y

A^2 es un enlace a L^2 .

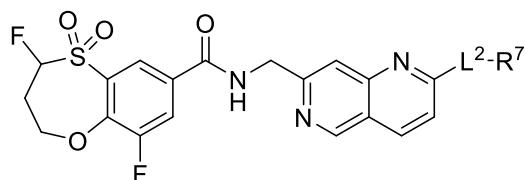
15 En algunas modalidades, L^1 es



En algunas modalidades, L^1 es heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura:

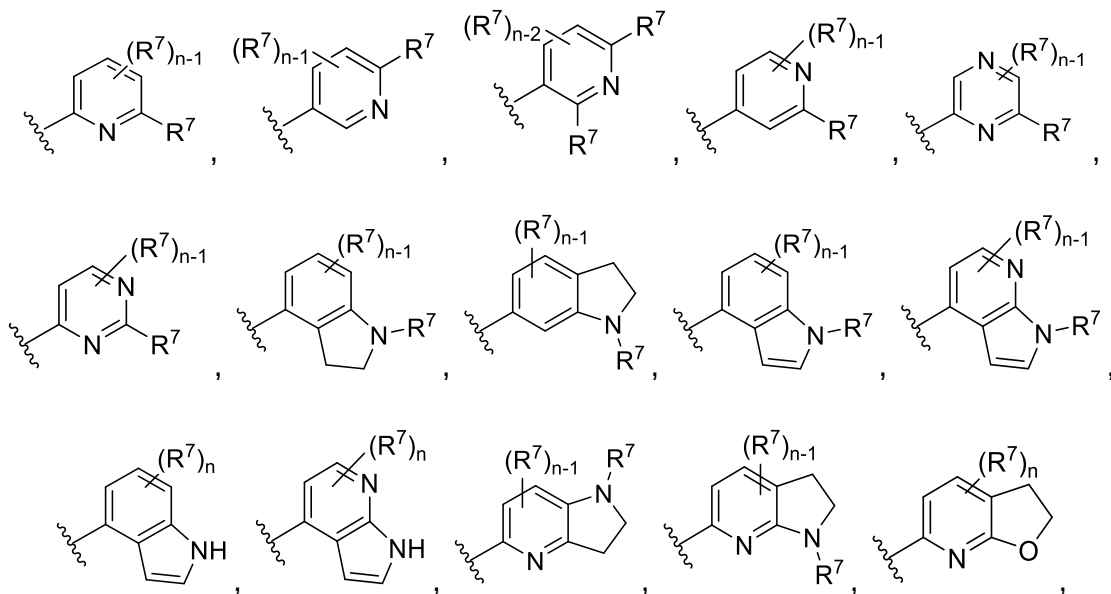
5

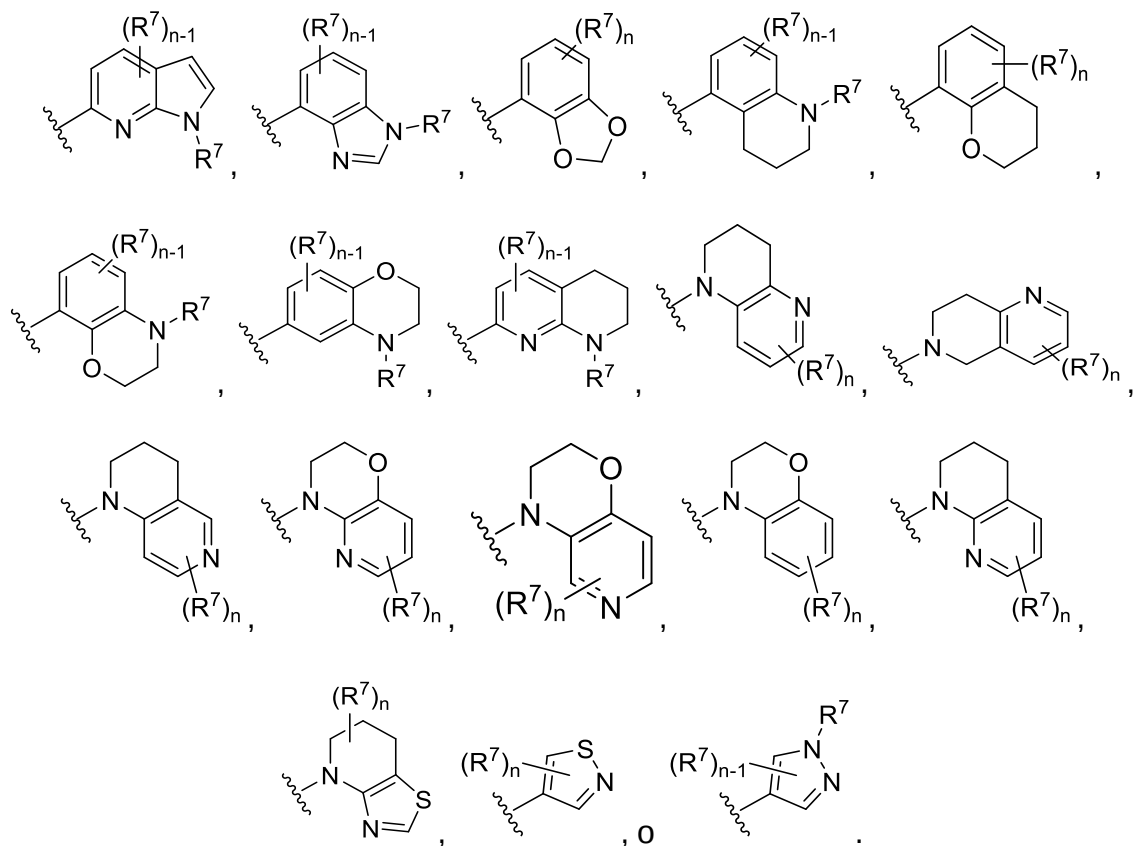


En algunas modalidades, L^2 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

10

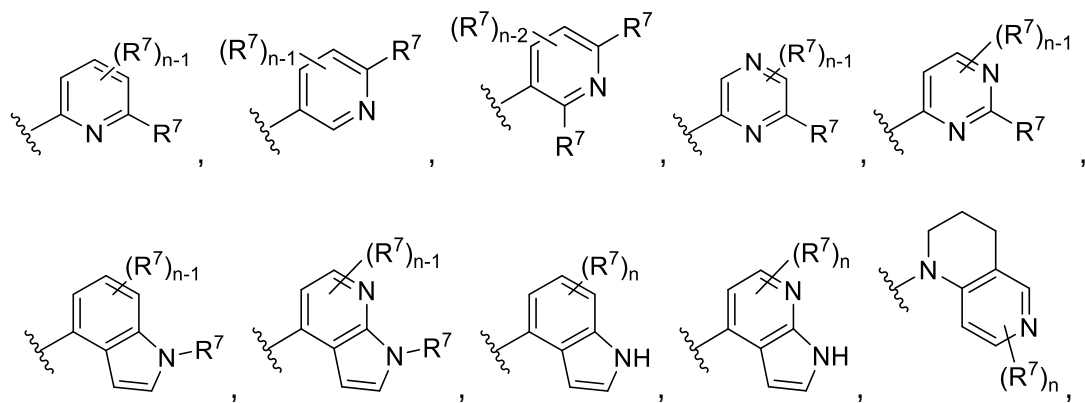
En algunas modalidades, $-L^2-(R^7)_n$ es un grupo de la siguiente estructura:

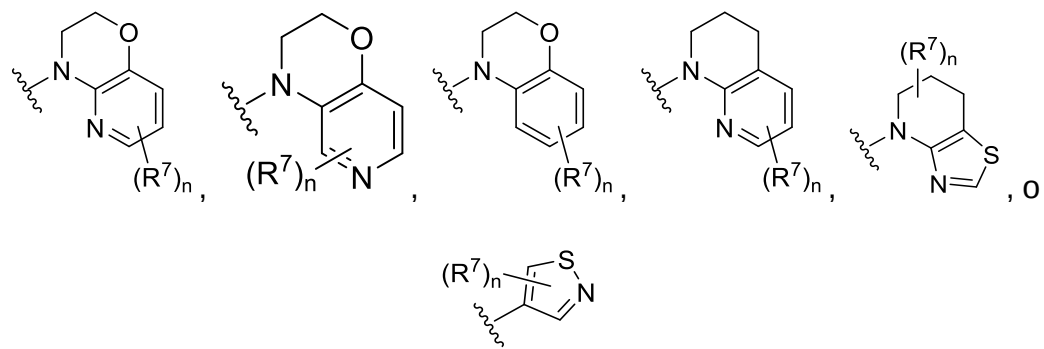




5

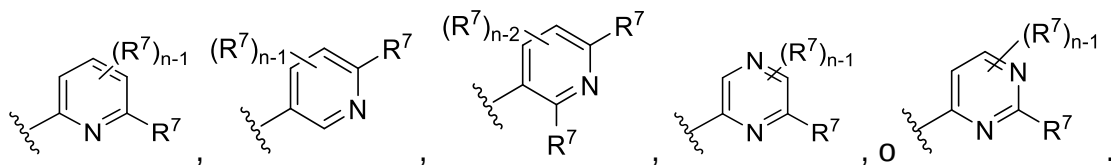
En algunas modalidades, $-L^2-(R^7)_n$ es un grupo de la siguiente estructura:





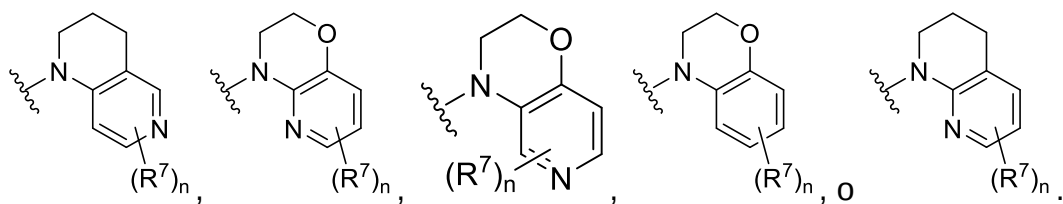
En algunas modalidades, $-L^2-(R^7)_n$ es un grupo de la siguiente estructura:

5

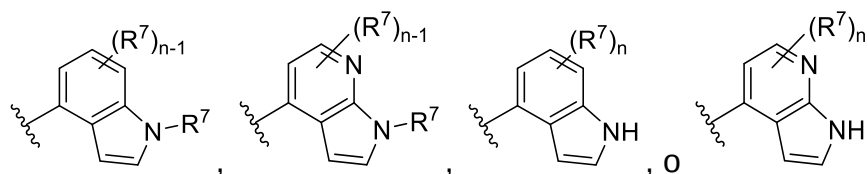


En algunas modalidades, $-L^2-(R^7)_n$ es un grupo de la siguiente estructura:

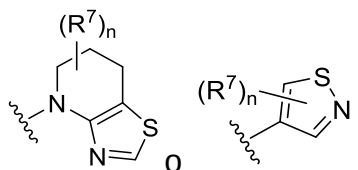
10



En algunas modalidades, $-L^2-(R^7)_n$ es un grupo de la siguiente estructura:



En algunas modalidades, $-L^2-(R^7)_n$ es un grupo de la siguiente estructura:



5

En algunas modalidades, L^2 es arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, L^2 es fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3.

En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es un heterociclo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es azetidinilo opcionalmente sustituido o morfolinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es ciclopropilo opcionalmente sustituido o ciclobutilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es $-N(R^{7A})_2$. En algunas modalidades, R^7 es N-azetidinilo opcionalmente sustituido o N-

15

morfolinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, dos grupos *geminales* R⁷, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, al menos un R⁷ es -OR^{7A}. En algunas modalidades, R^{7A} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

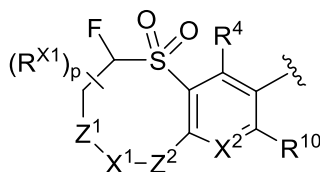
5 En algunas modalidades, n es 0.

En algunas modalidades, al menos un R⁷ es difluorometilo, ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, difluorometoxi, 2,6-dimetilmorfolin-4-il, N-azetidino, 3-fluorociclobutilo, 2-metoxietilo, etoxi, metoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetilo, trifluorometilo, isopropilo, metilo, acetilo, fluoro, cloro, 1-metilpirazol-3-ilo, 10 dimetilamino, N-metil-N-(2-metoxietil)-amino, N-etil-N-(2-metoxietil)-amino, N-(2-propil)-N-(2-metoxietil)-amino, 2-metoxietilamino, 3-aza-8-oxa-biciclo[4.3.0]non-3-ilo, 3-aza-7-oxa-biciclo[4.3.0]non-3-ilo, 1-fluorociclobut-1-ilo, 3-fluoropirrolidin-1-ilo, 3-metoxipirrolidin-1-ilo, oxetan-3-ilo, N-metilindolin-4-ilo, 2,2-difluoro-3-metilcicloprop-1-ilo, 3-metoxiazetidin-1-ilo, 3-metoxipiperidin-1-ilo, 1,2-dimetil-7- 15 azaindol-4-ilo, 1-metil-7-azaindol-4-ilo, 2,3-metilendioxfenilo, N-metil-N-(3-oxetanil)amino, 3-oxetanilo, 1,1-difluoro-5-azaspiro[2.3]hex-5-ilo, 1-fluorometilciclopropilo, N-(3-tetrahidrofurano)metilamino, N-indolinilo, N-1,4-oxazepanilo, 2-fluoro-2-propilo, 1,1-difluoro-2-propilo, 2,2-difluoro-1-metilcicloprop-1-ilo, 1-metilciclopropilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2-metoxietoxi, 3,3-difluorociclobut-1-ilo, 20 N-metil-N-1-metoxiprop-2-ilamino, 1-metoxiprop-2-ilamino, 1-metoxietilo, 4-metilpiperazinilo, 3-metilmorfolinilo, 2,2-difluoropropoxi, 3-metoxiciclobutilo, metilamino, 4-dimetilamino-3,3-difluoropiperidinilo, 4-metilamino-3,3-

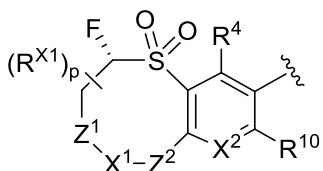
difluoropiperidinilo, 3,3-difluoropirrolidinilo, N-metil-N-3-metoxiciclobutilamino, 1-metilpirazol-5-ilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]hept-3-ilo, ciclopropilo, 2,6-dimetilpirid-4-ilo, 2-metilpirrolidinilo, 4-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-ilo, N-metil-N-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il)amino, o N-metil-N-3-metioxetan-3-ilmetilamino.

5 En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno.

En algunas modalidades, el grupo

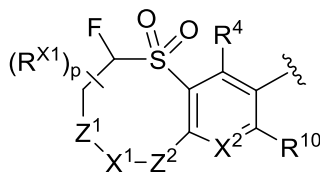


10 es un grupo de la siguiente estructura

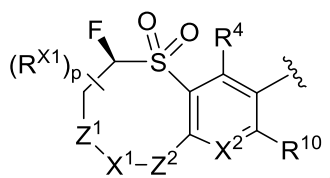


En algunas modalidades, el grupo

15



es un grupo de la siguiente estructura



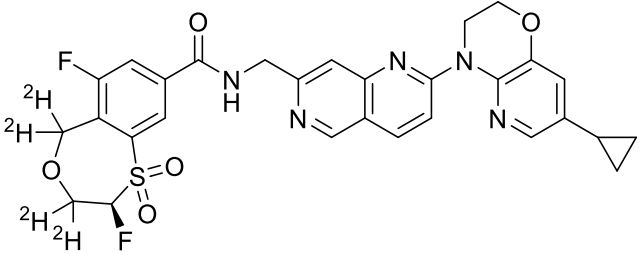
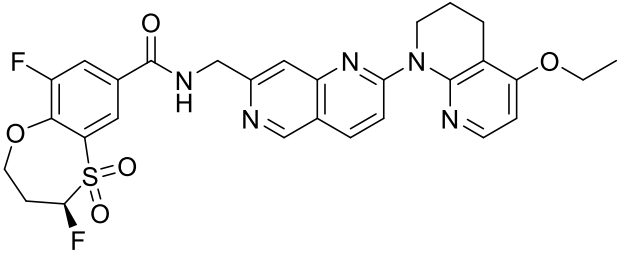
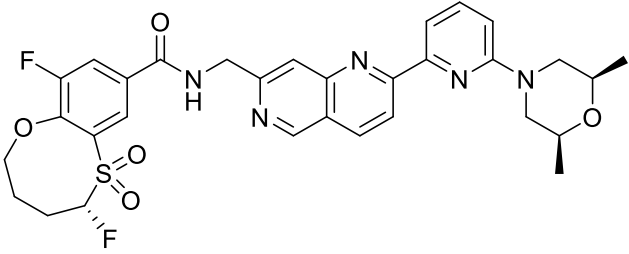
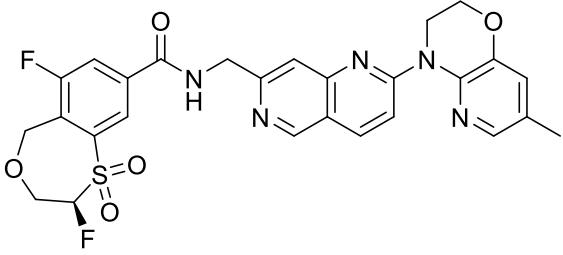
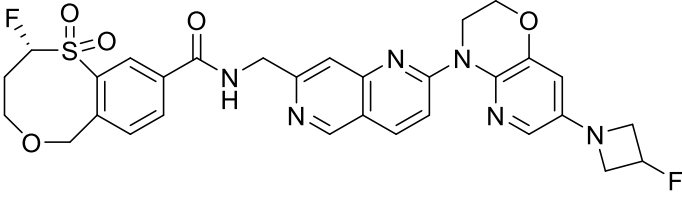
5

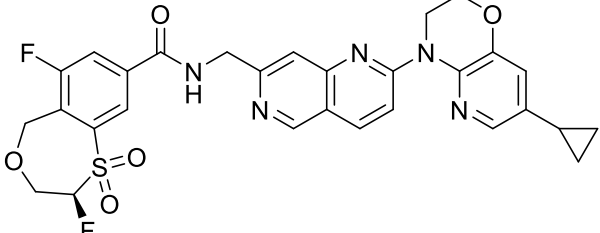
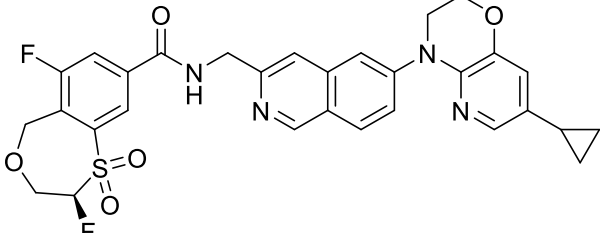
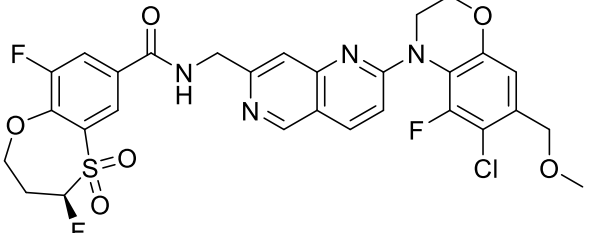
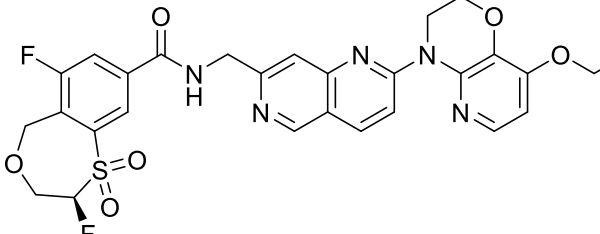
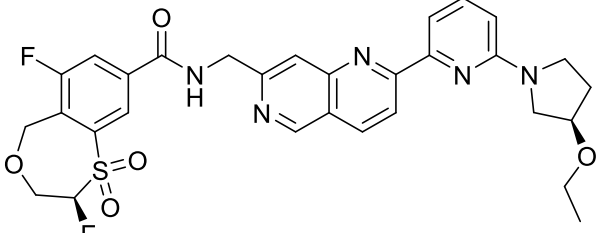
En algunas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 1-523 y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

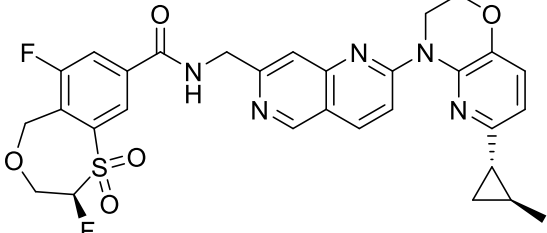
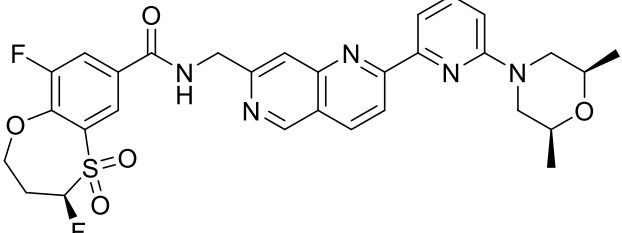
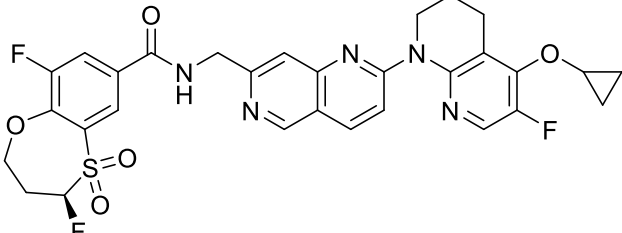
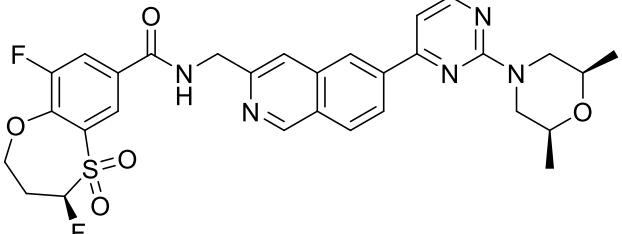
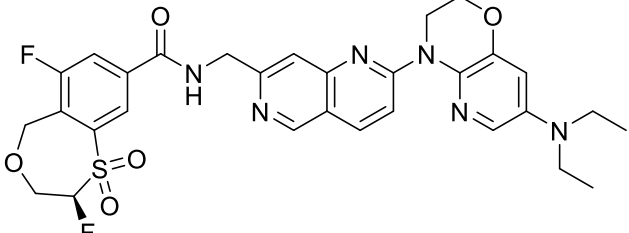
Tabla 1. Compuestos de la invención

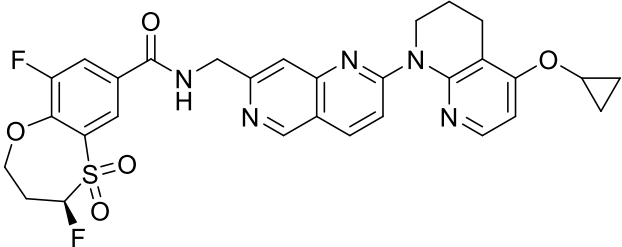
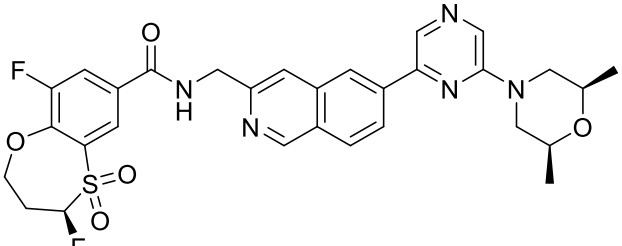
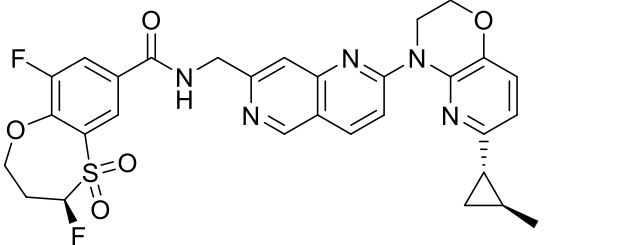
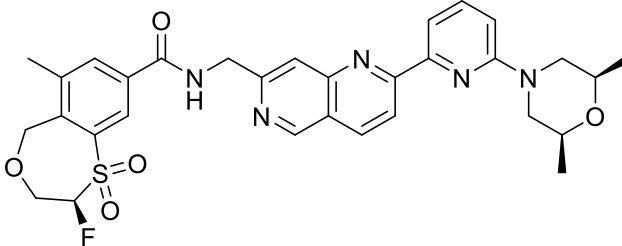
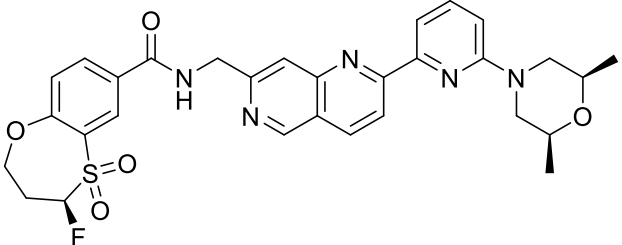
10

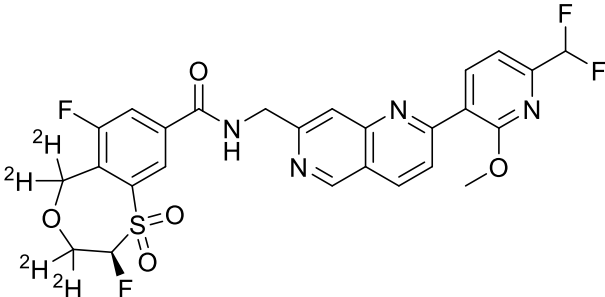
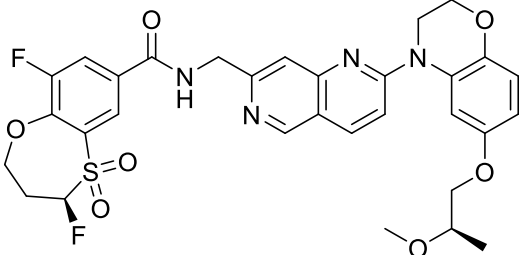
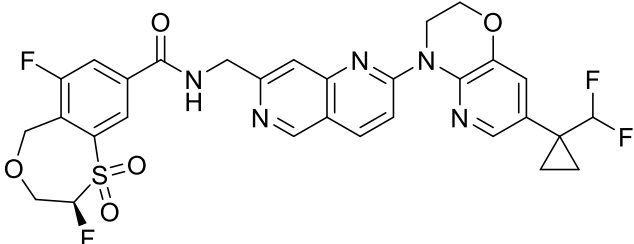
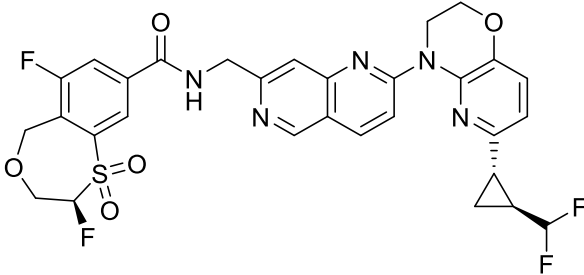
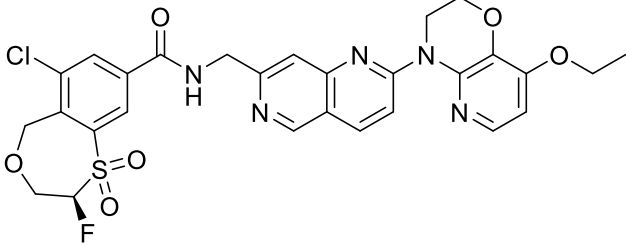
Núm.	Estructura
1	
2	

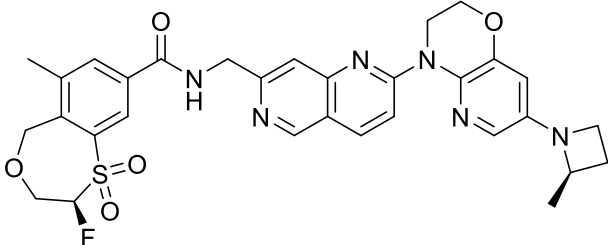
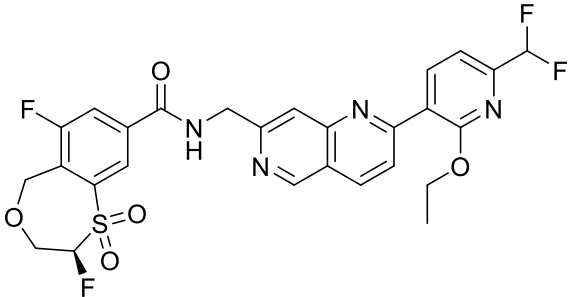
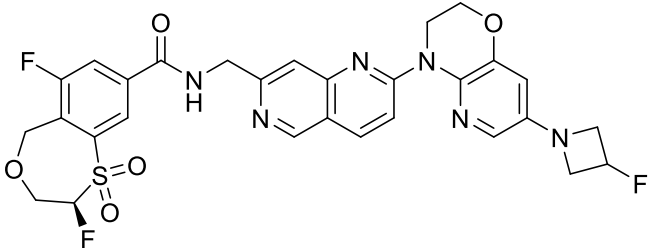
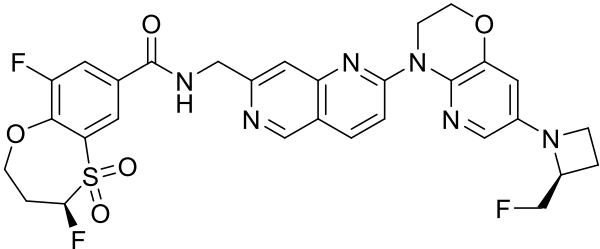
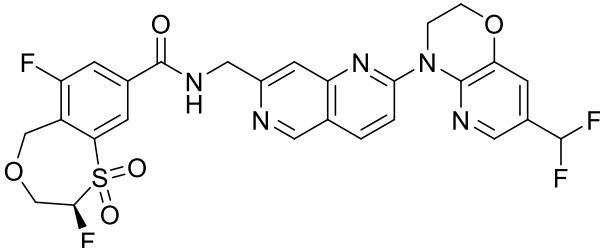
Núm.	Estructura
3	
4	
5	
6	
7	

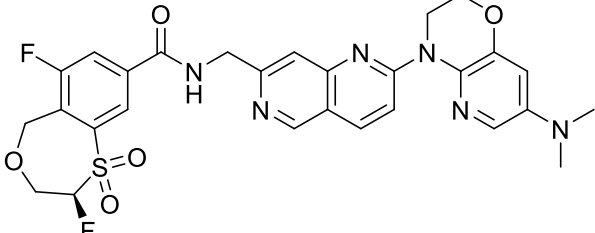
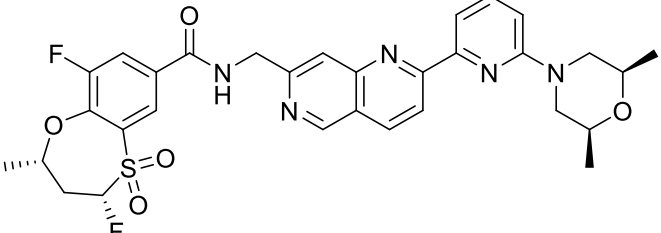
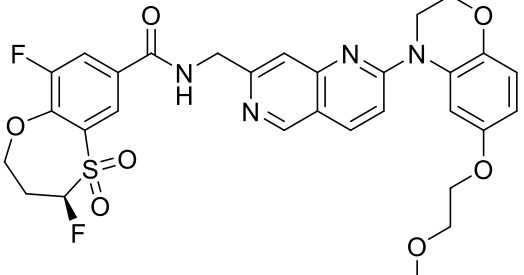
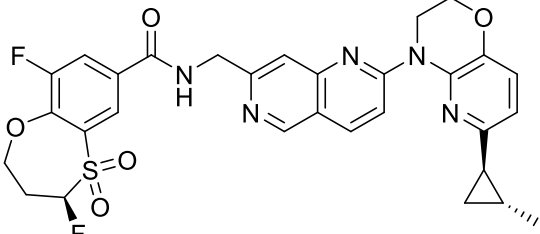
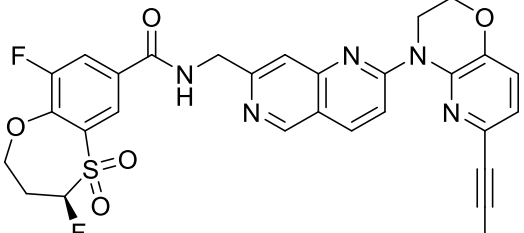
Núm.	Estructura
8	
9	
10	
11	
12	

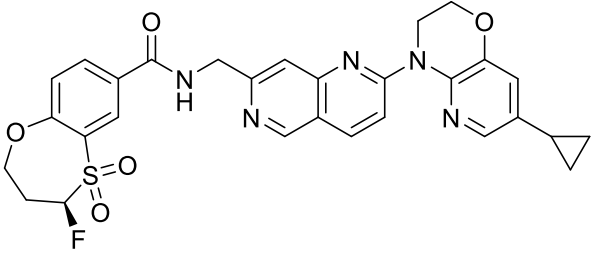
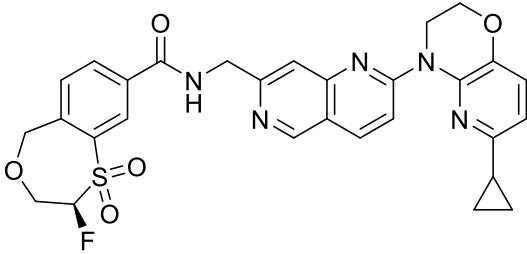
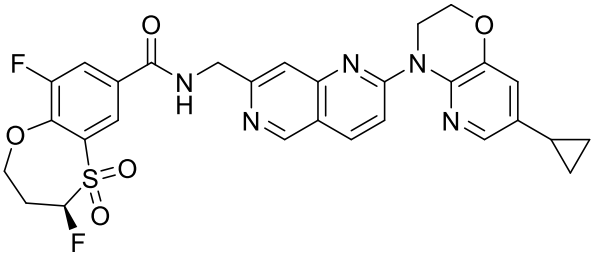
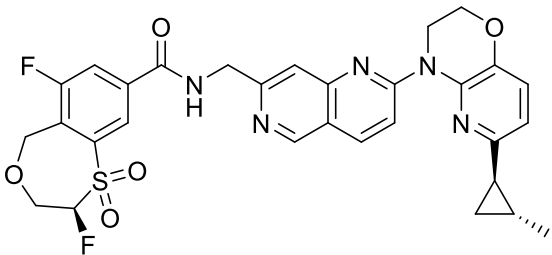
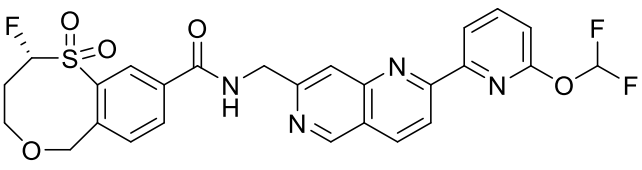
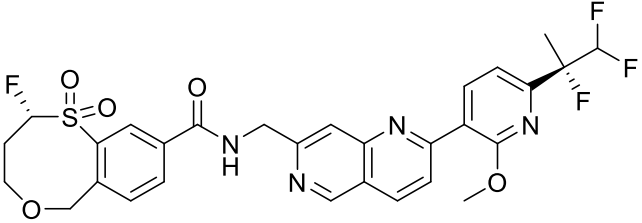
Núm.	Estructura
13	
14	
15	
16	
17	

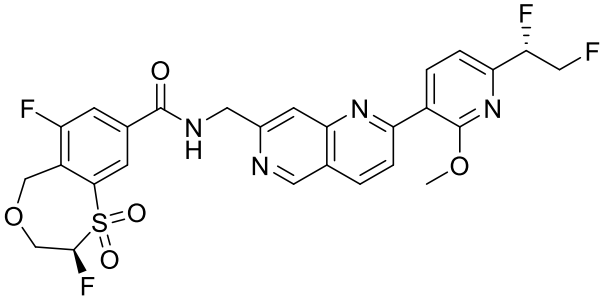
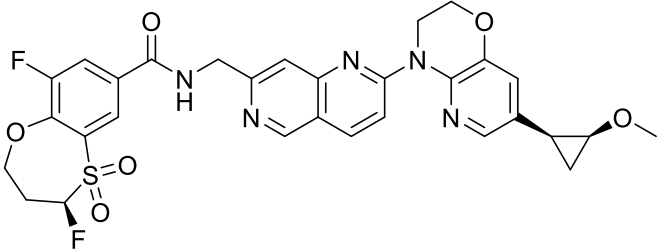
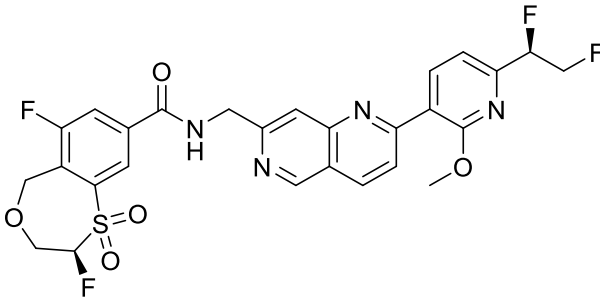
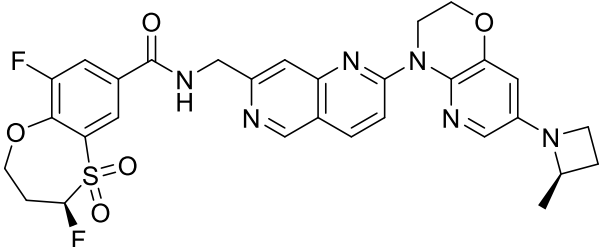
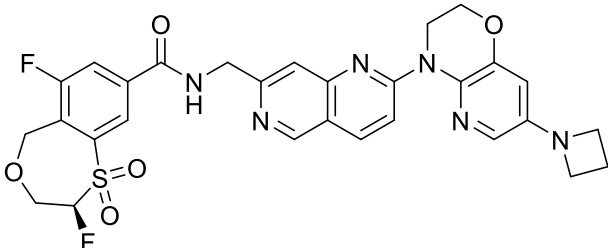
Núm.	Estructura
18	
19	
20	
21	
22	

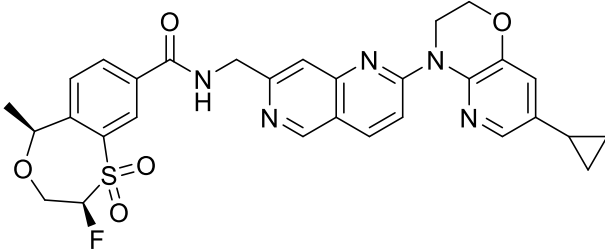
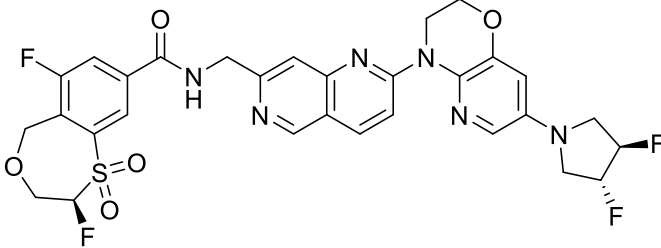
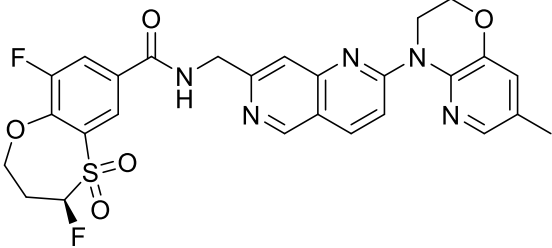
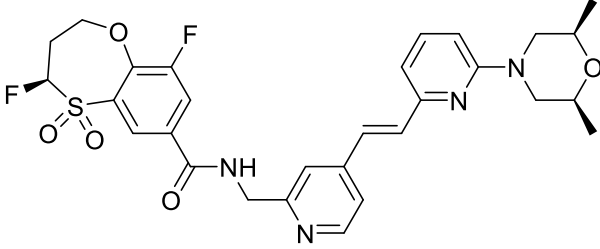
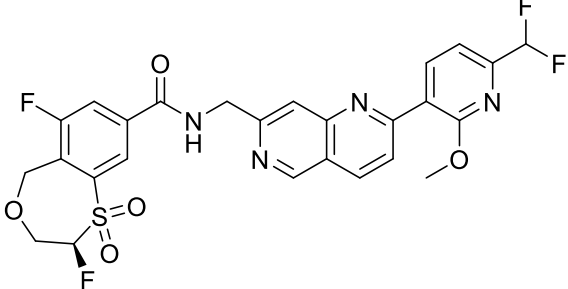
Núm.	Estructura
23	
24	
25	
26	
27	

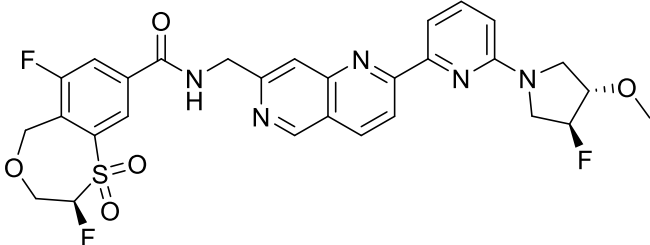
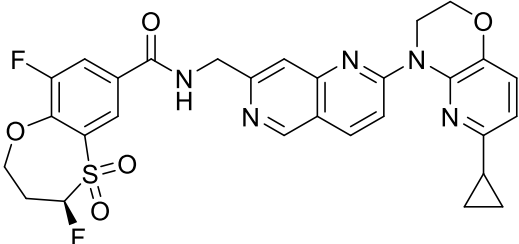
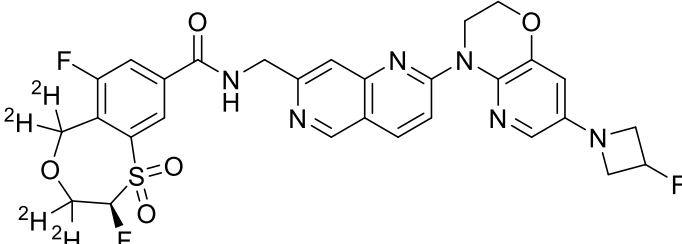
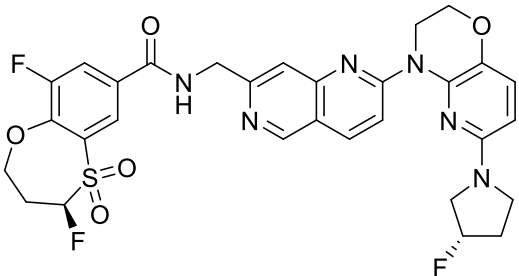
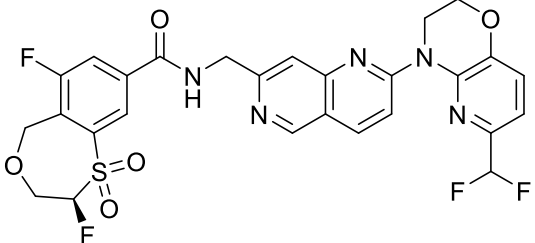
Núm.	Estructura
28	
29	
30	
31	
32	

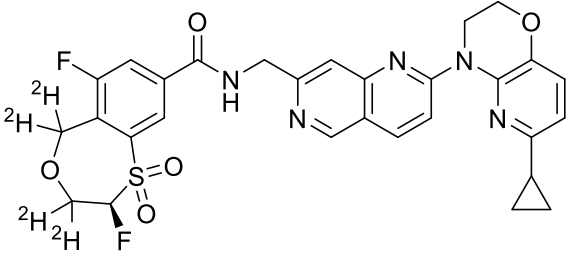
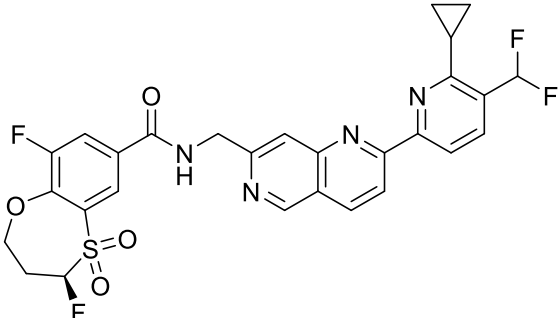
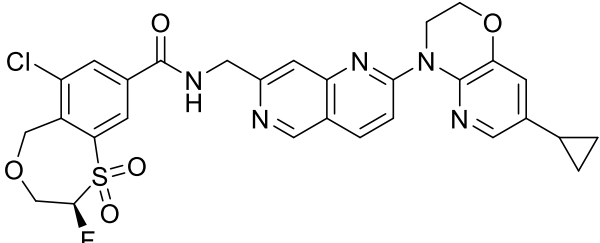
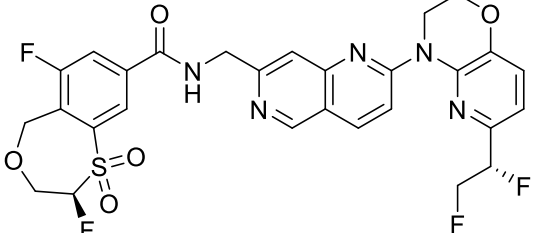
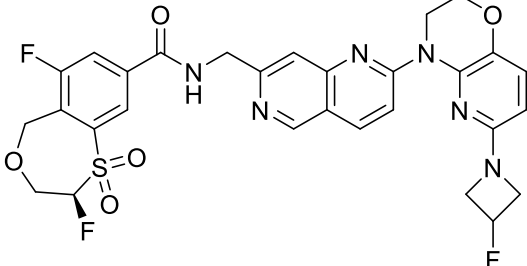
Núm.	Estructura
33	
34	
35	
36	
37	

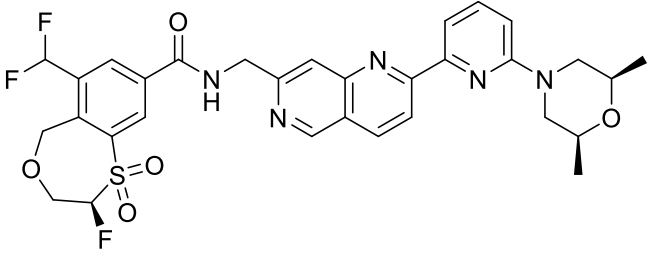
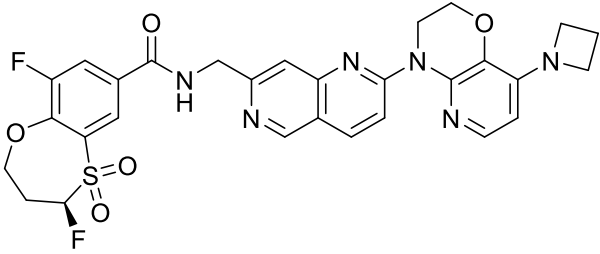
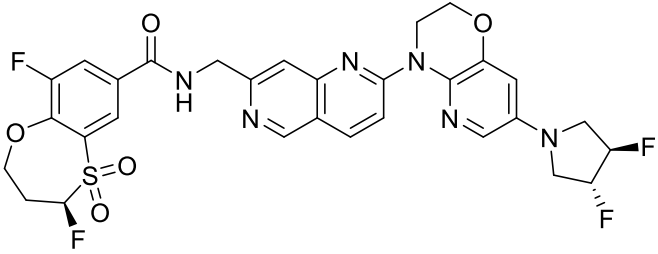
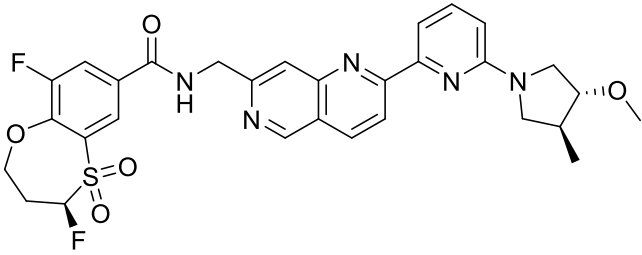
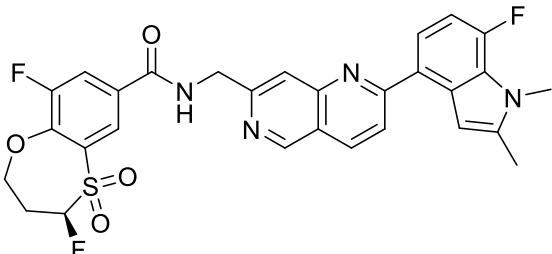
Núm.	Estructura
38	
39	
40	
41	
42	
43	

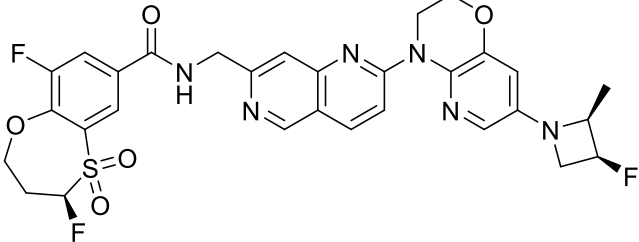
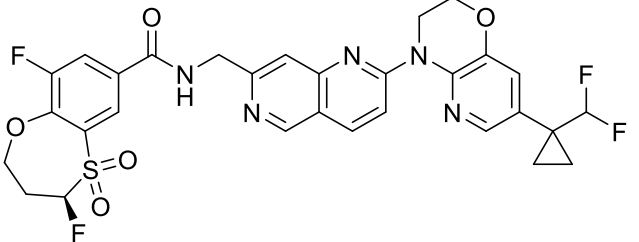
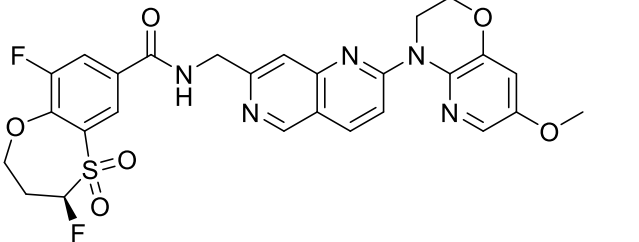
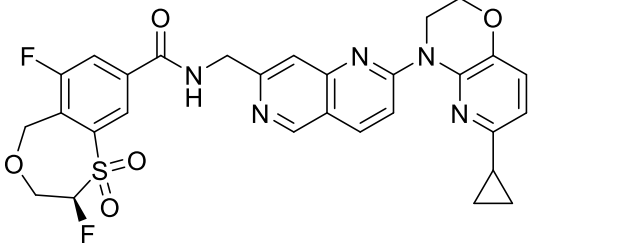
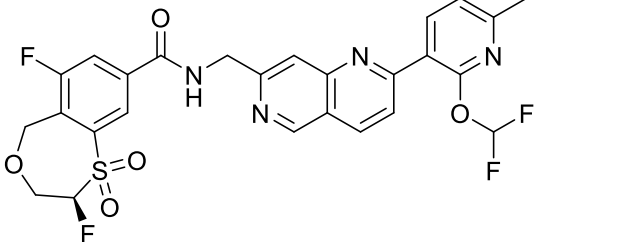
Núm.	Estructura
44	 <chem>COc1cc(CCN(C(=O)c2cc(F)cc(OCC3CC(S(=O)(=O)F)CC3)c2)c4cccnc4)ccn1CCF</chem>
45	 <chem>CO[C@H]1CC[C@H]1c2cc(CCN(C(=O)c3cc(F)cc(OCC4CC(S(=O)(=O)F)CC4)c3)c5cccnc5)n2CO</chem>
46	 <chem>COc1cc(CCN(C(=O)c2cc(F)cc(OCC3CC(S(=O)(=O)F)CC3)c2)c4cccnc4)ccn1CC[C@H](F)C</chem>
47	 <chem>CC1CCN1c2cc(CCN(C(=O)c3cc(F)cc(OCC4CC(S(=O)(=O)F)CC4)c3)c5cccnc5)n2CO</chem>
48	 <chem>C1CCN1c2cc(CCN(C(=O)c3cc(F)cc(OCC4CC(S(=O)(=O)F)CC4)c3)c5cccnc5)n2CO</chem>

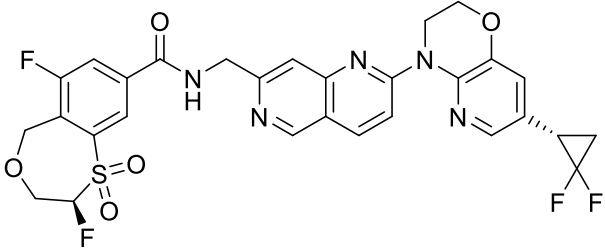
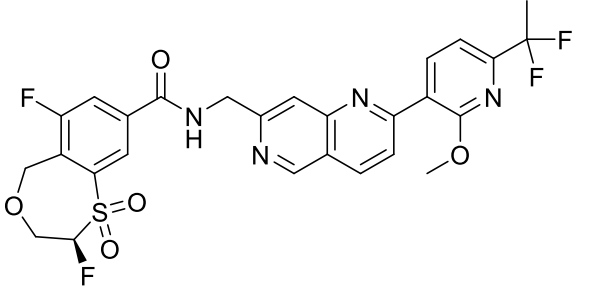
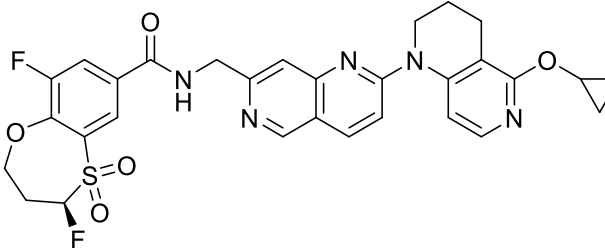
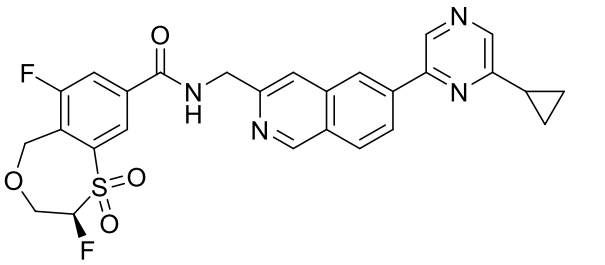
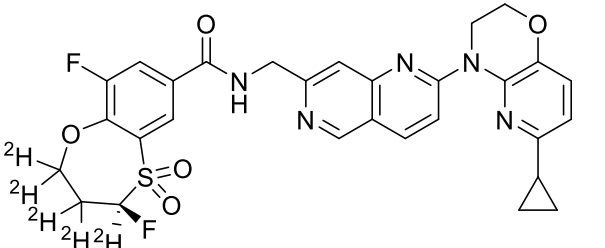
Núm.	Estructura
49	
50	
51	
52	
53	

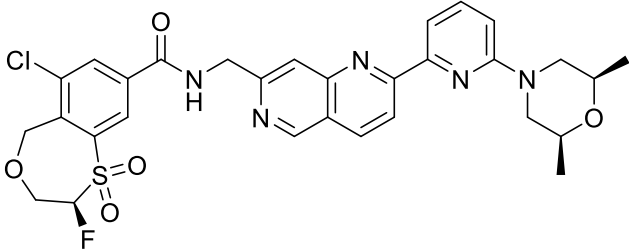
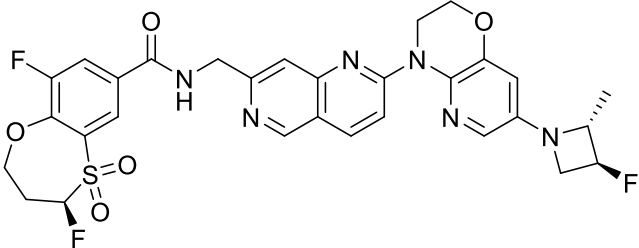
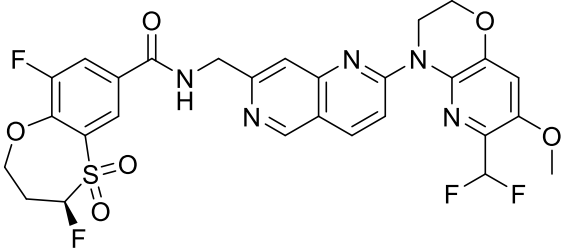
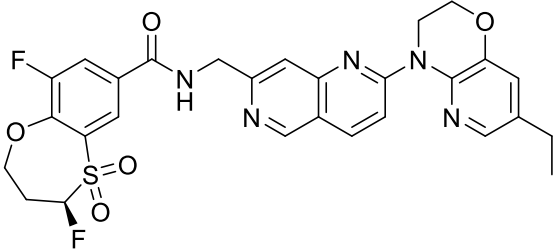
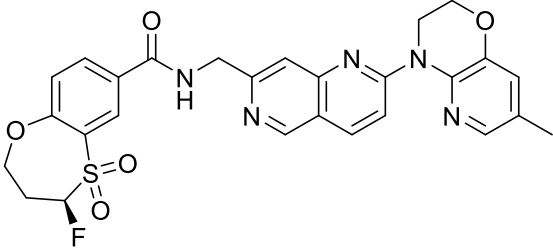
Núm.	Estructura
54	
55	
56	
57	
58	

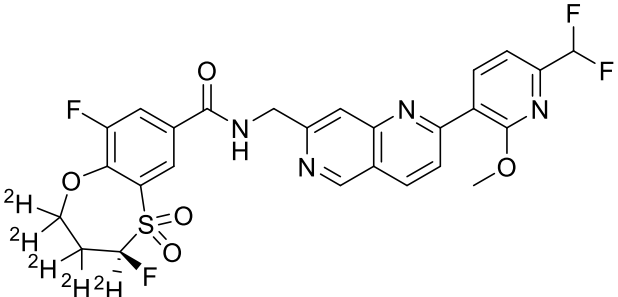
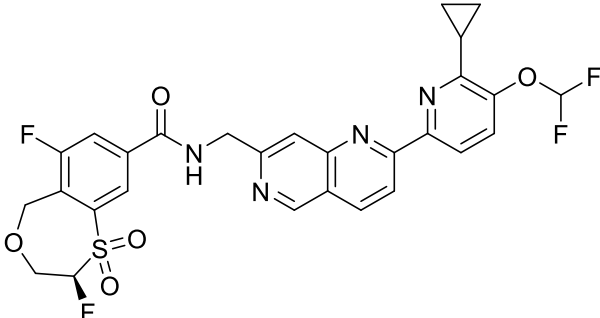
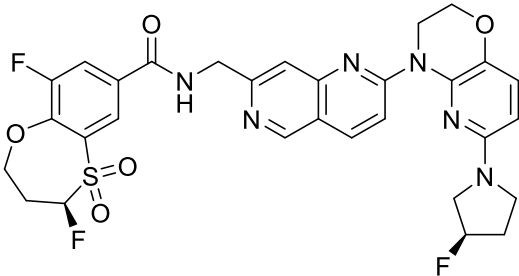
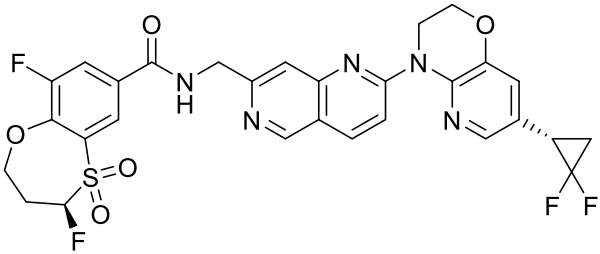
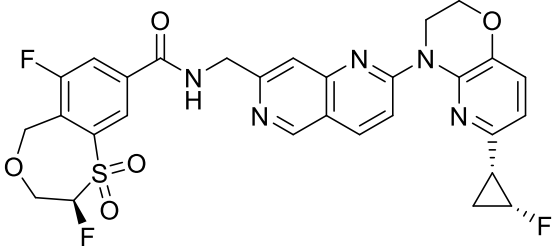
Núm.	Estructura
59	
60	
61	
62	
63	

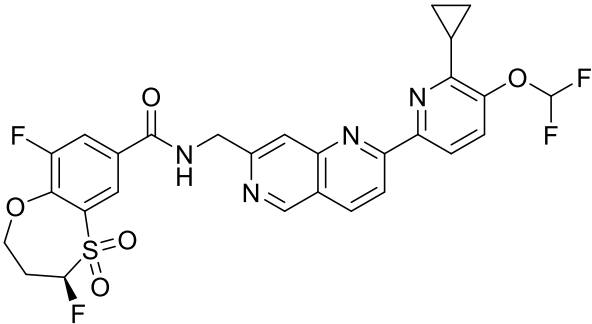
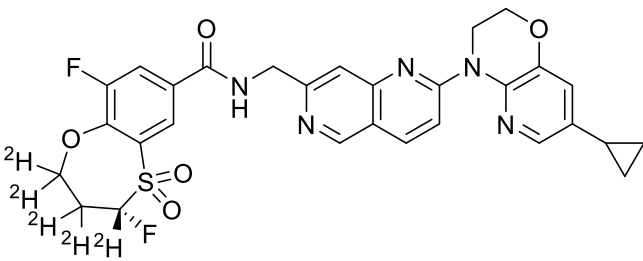
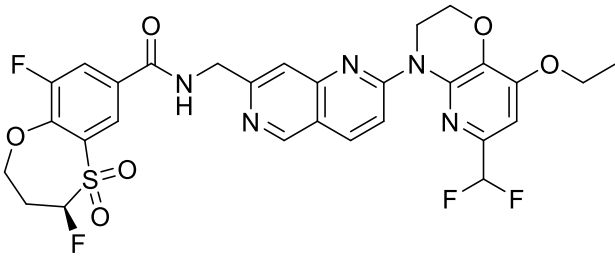
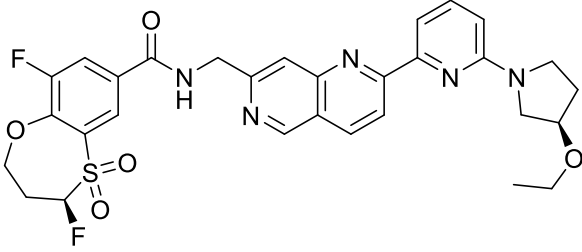
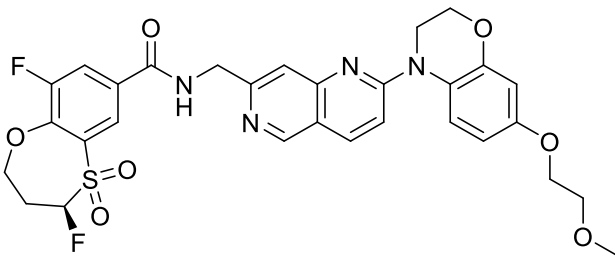
Núm.	Estructura
64	
65	
66	
67	
68	

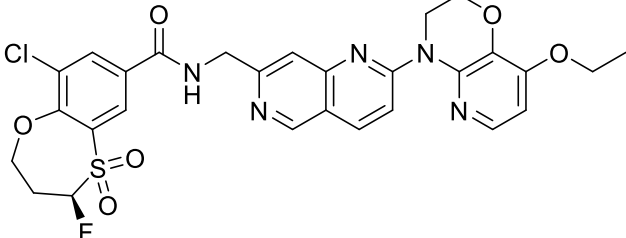
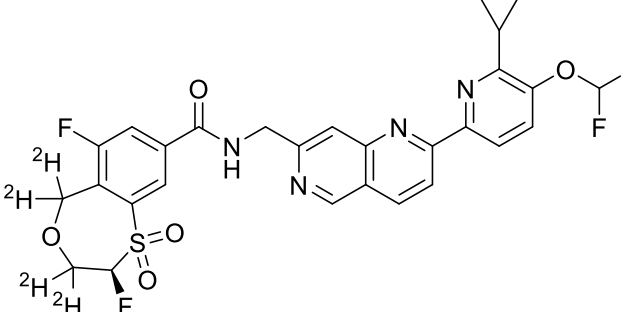
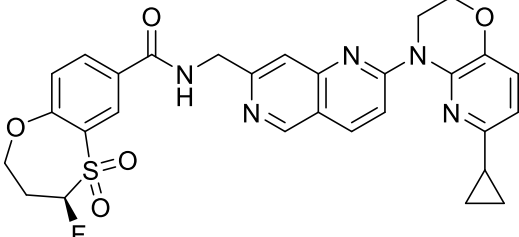
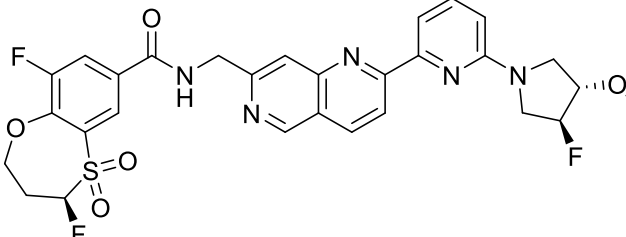
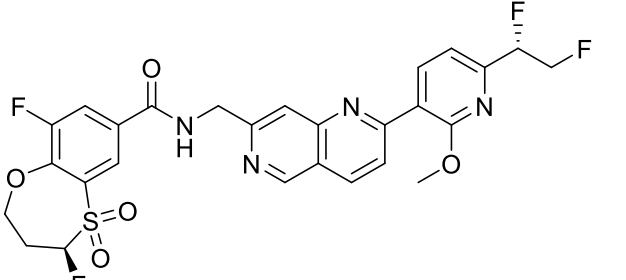
Núm.	Estructura
69	 <chem>CC1(C)CN(C1)c2ccnc2N3CCOC3c4nc5ccc(NC(=O)c6cc(F)ccc6S(=O)(=O)F)cc5n</chem>
70	 <chem>CC1(C)CN(C1)c2ccnc2N3CCOC3c4nc5ccc(NC(=O)c6cc(F)ccc6S(=O)(=O)F)cc5n</chem>
71	 <chem>CC1(C)CN(C1)c2ccnc2N3CCOC3c4nc5ccc(NC(=O)c6cc(F)ccc6S(=O)(=O)F)cc5n</chem>
72	 <chem>CC1(C)CN(C1)c2ccnc2N3CCOC3c4nc5ccc(NC(=O)c6cc(F)ccc6S(=O)(=O)F)cc5n</chem>
73	 <chem>CC1(C)CN(C1)c2ccnc2N3CCOC3c4nc5ccc(NC(=O)c6cc(F)ccc6S(=O)(=O)F)cc5n</chem>

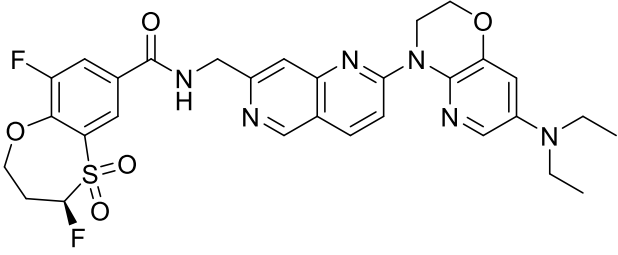
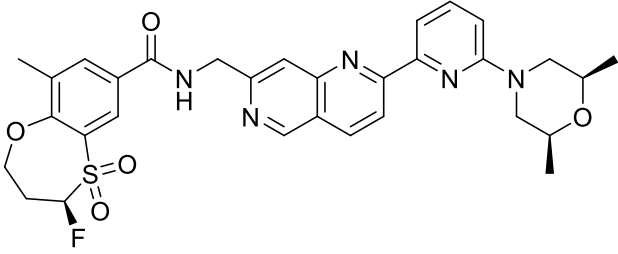
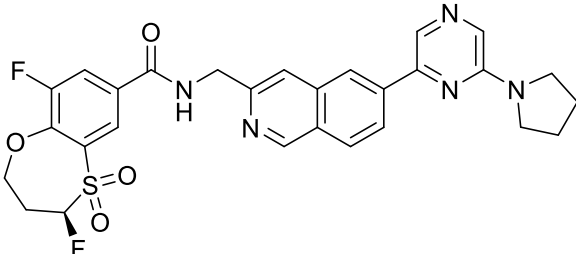
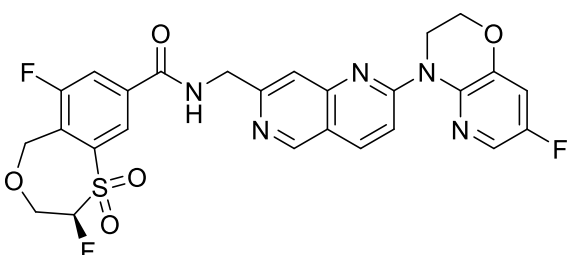
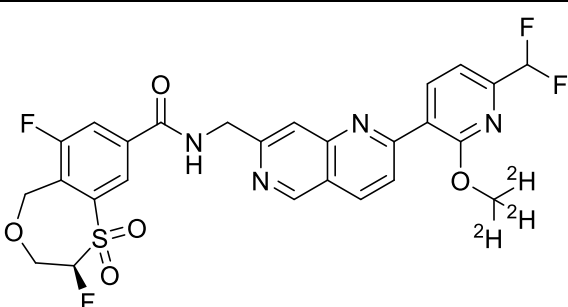
Núm.	Estructura
74	
75	
76	
77	
78	

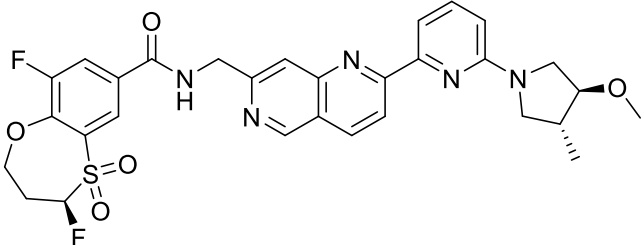
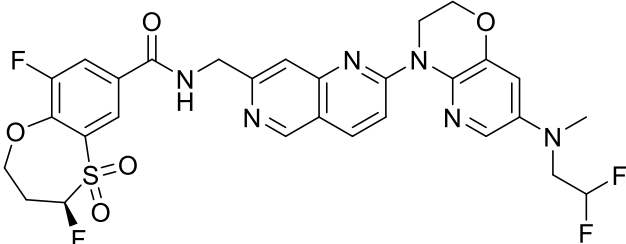
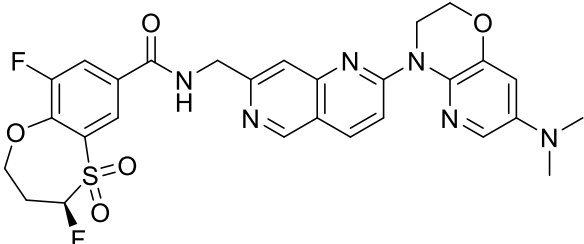
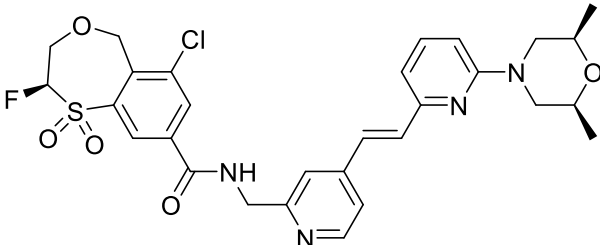
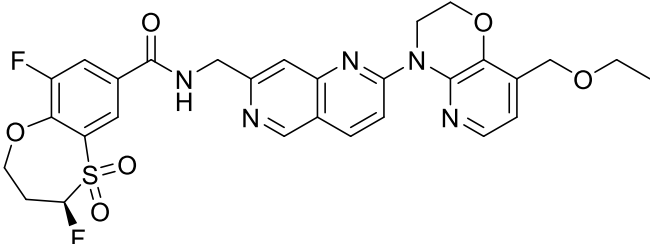
Núm.	Estructura
79	
80	
81	
82	
83	

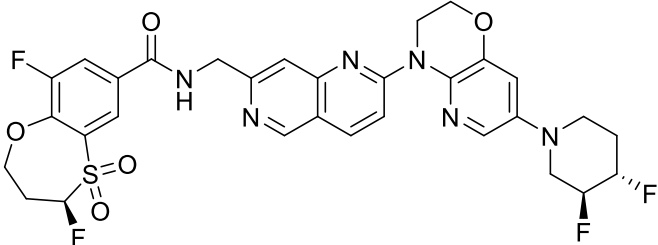
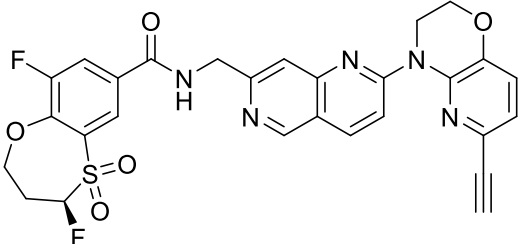
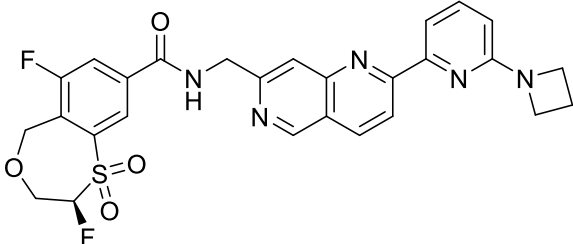
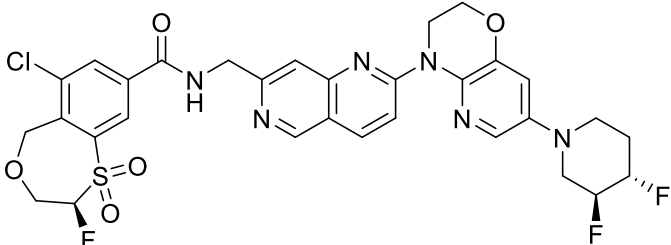
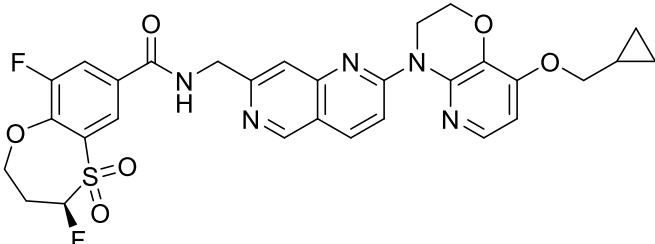
Núm.	Estructura
84	
85	
86	
87	
88	

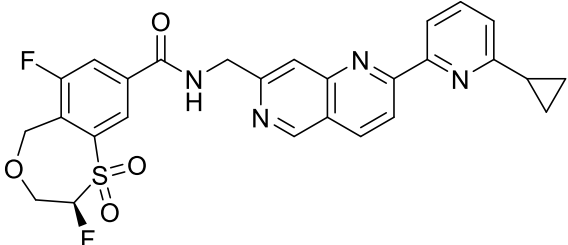
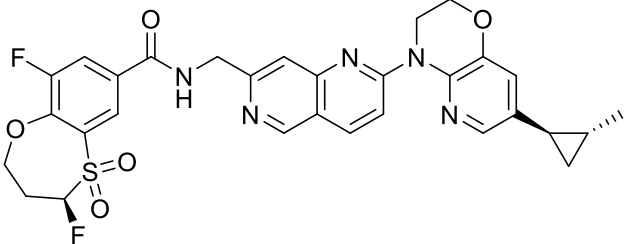
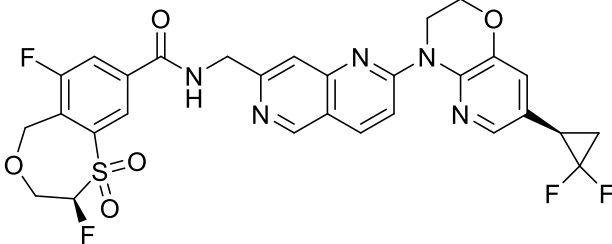
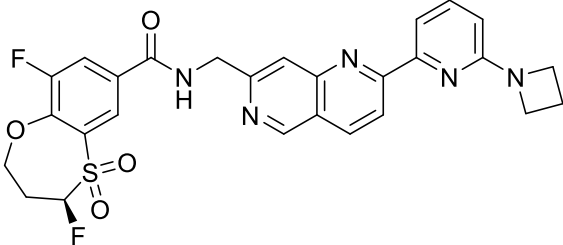
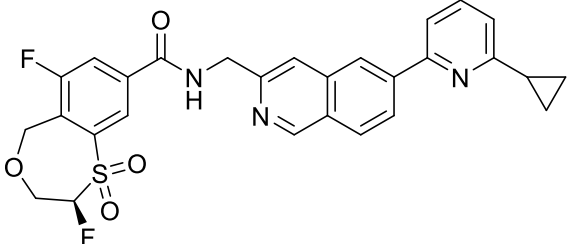
Núm.	Estructura
89	
90	
91	
92	
93	

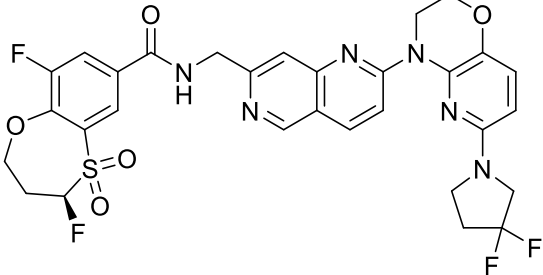
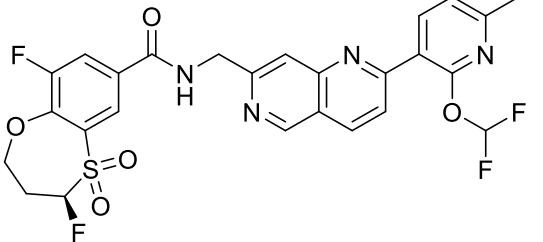
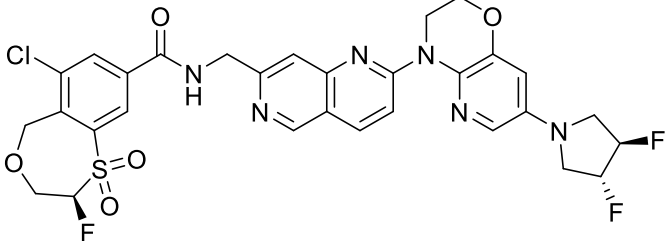
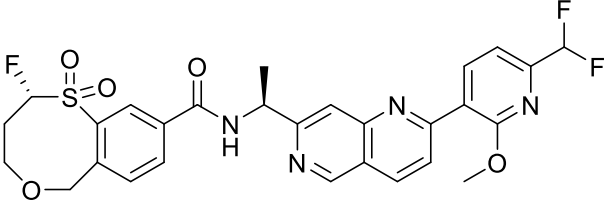
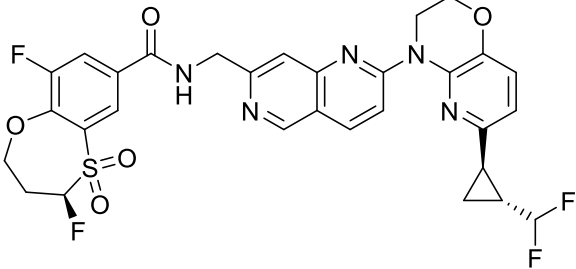
Núm.	Estructura
94	
95	
96	
97	
98	

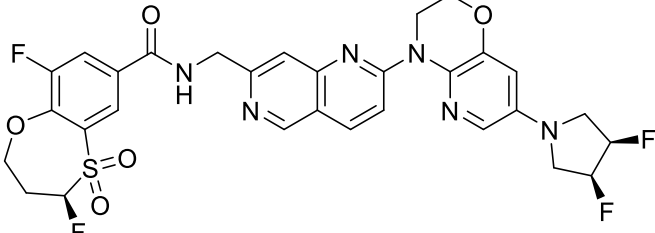
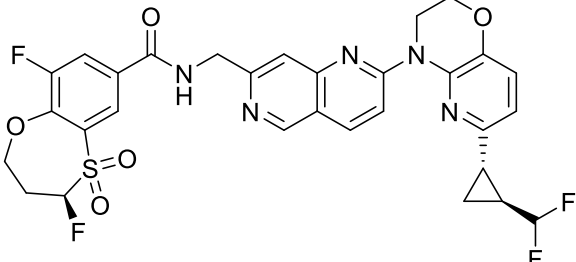
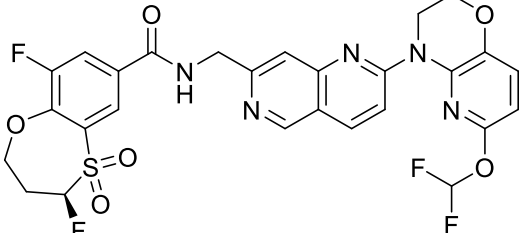
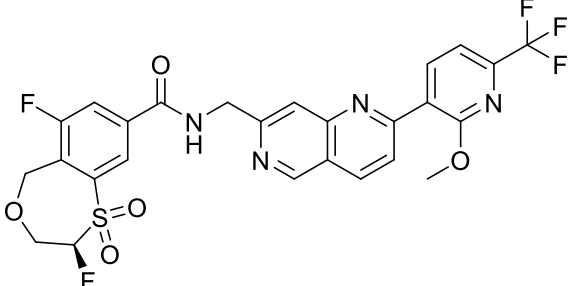
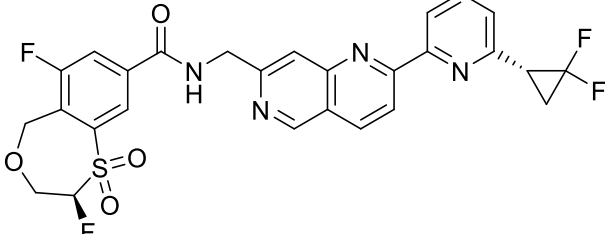
Núm.	Estructura
99	
100	
101	
102	
103	

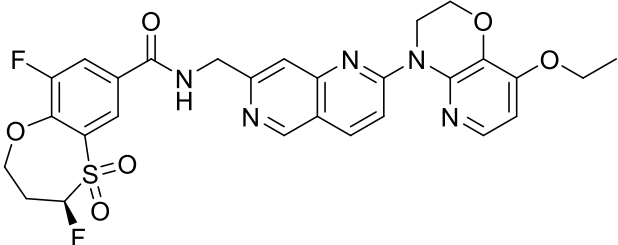
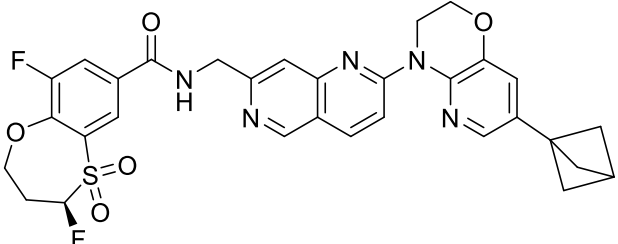
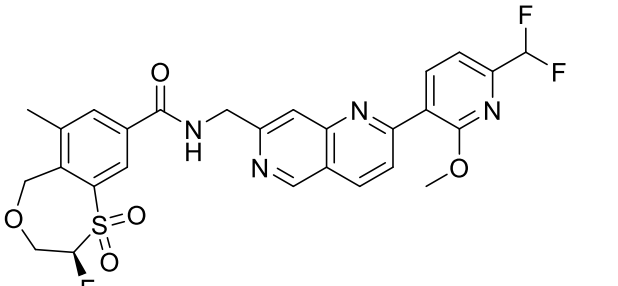
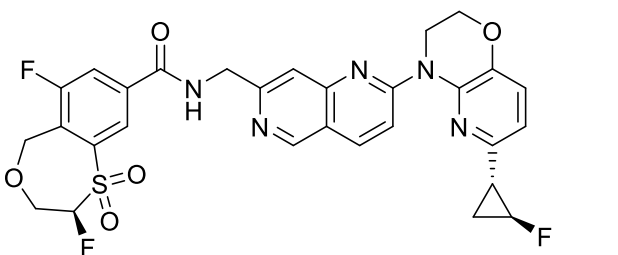
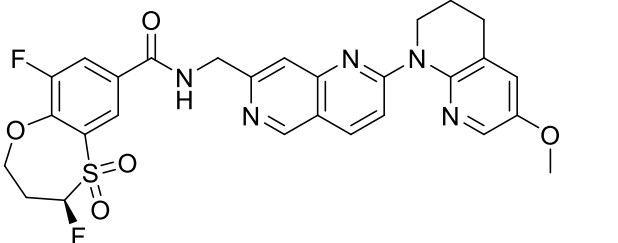
Núm.	Estructura
104	
105	
106	
107	
108	

Núm.	Estructura
109	
110	
111	
112	
113	

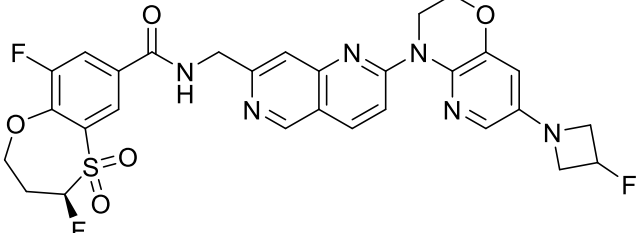
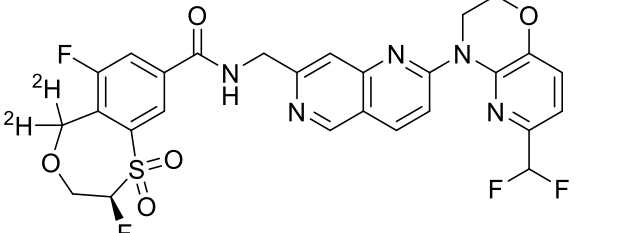
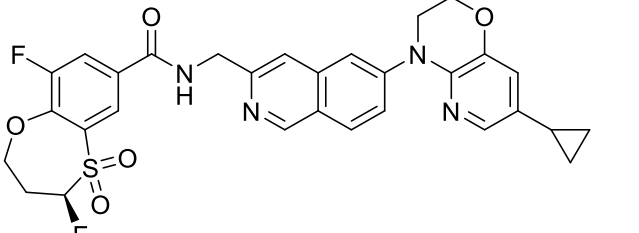
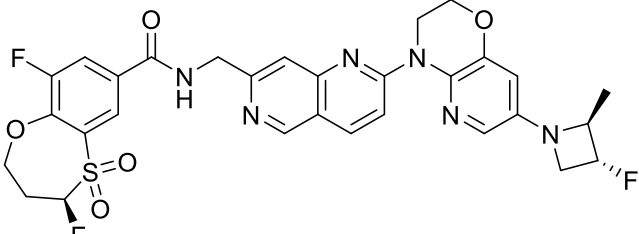
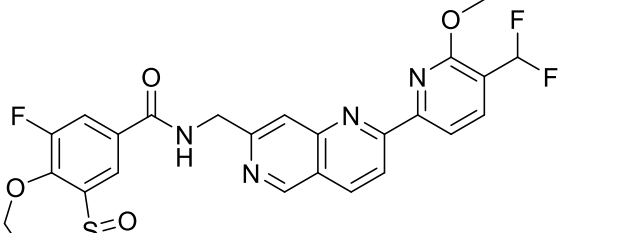
Núm.	Estructura
114	
115	
116	
117	
118	

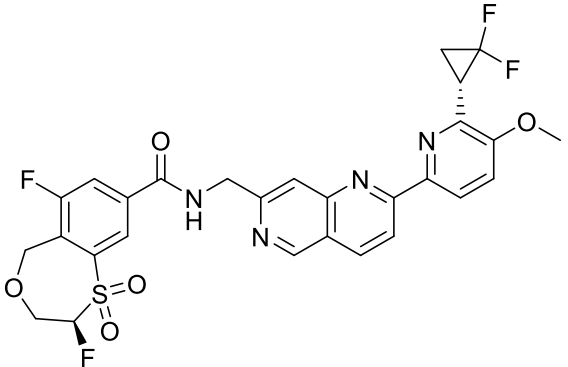
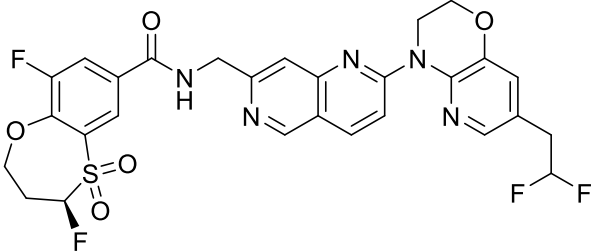
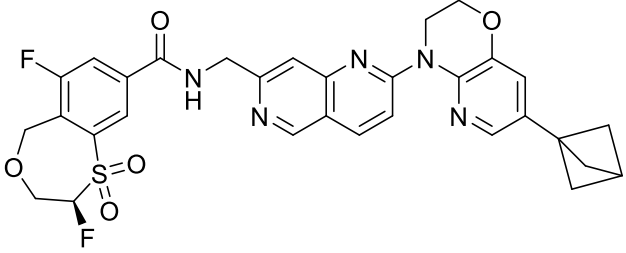
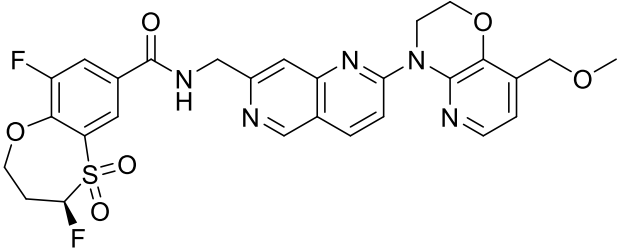
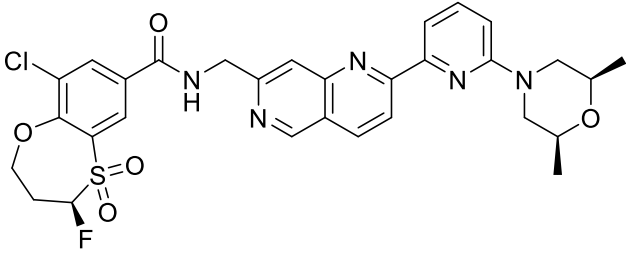
Núm.	Estructura
119	 <chem>COc1cc2nc(NCNC(=O)c3cc(F)cc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)c3)cnc2c1NCC(F)(F)F</chem>
120	 <chem>COc1cc2nc(NCNC(=O)c3cc(F)cc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)c3)cnc2c1NCC(F)(F)F</chem>
121	 <chem>COc1cc2nc(NCNC(=O)c3cc(Cl)cc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)c3)cnc2c1NCC(F)(F)F</chem>
122	 <chem>COc1cc2nc(NCNC(=O)c3cc(F)cc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)c3)cnc2c1NCC(F)(F)F</chem>
123	 <chem>COc1cc2nc(NCNC(=O)c3cc(F)cc(S(=O)(=O)C(F)(F)F)c3)cnc2c1NCC(F)(F)F</chem>

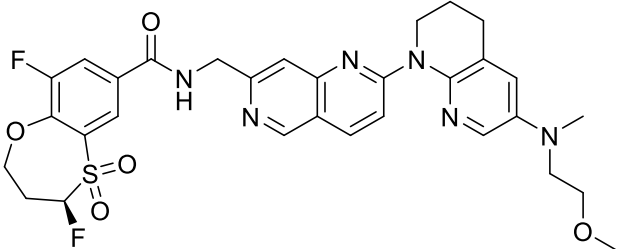
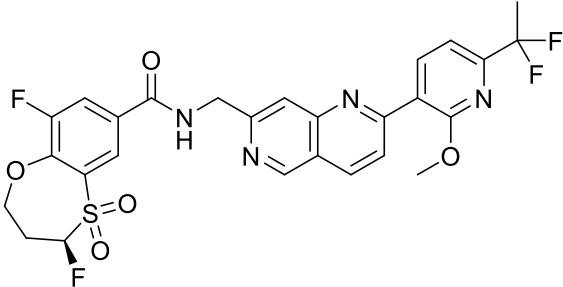
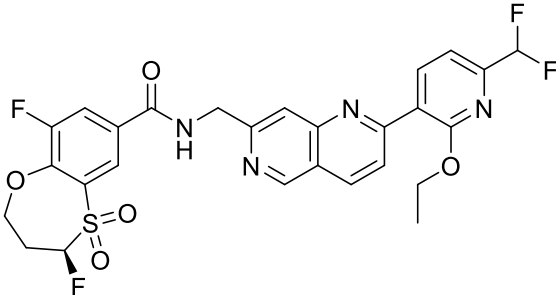
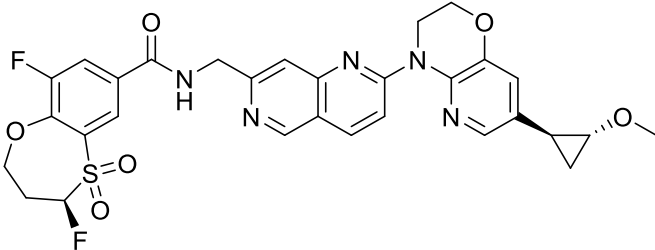
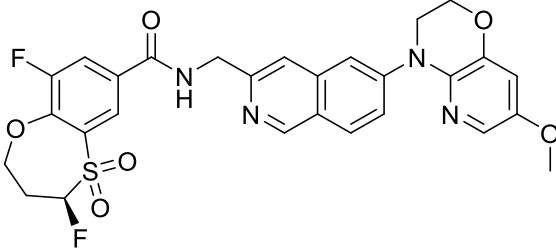
Núm.	Estructura
124	
125	
126	
127	
128	

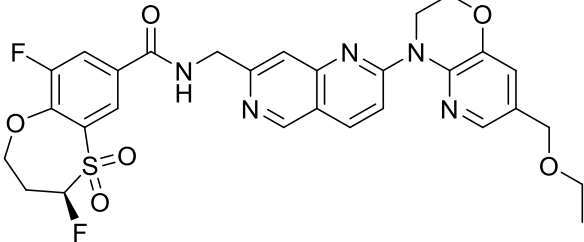
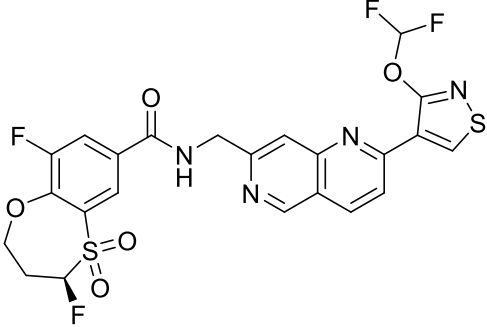
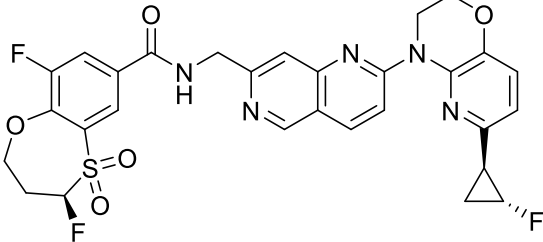
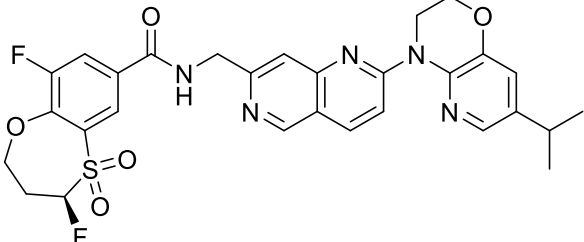
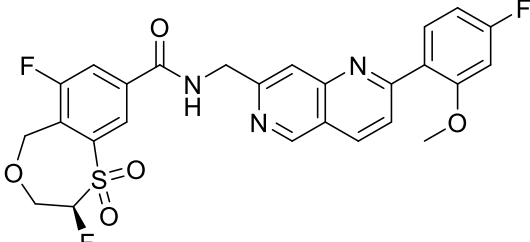
Núm.	Estructura
129	
130	
131	
132	
133	

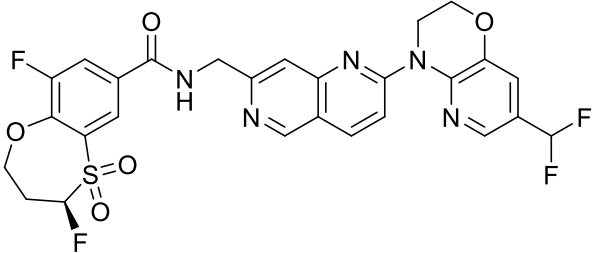
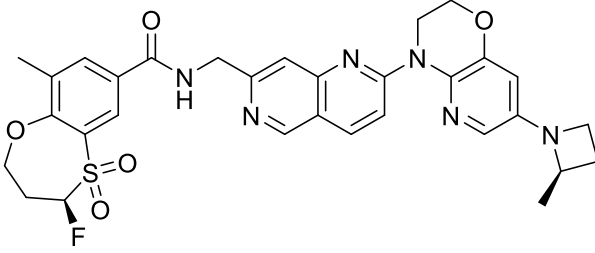
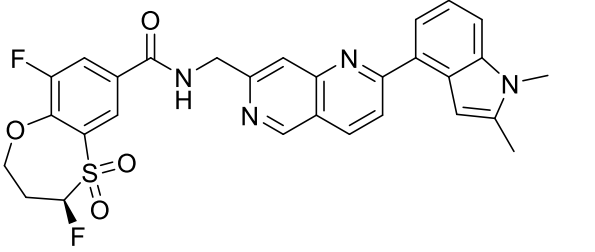
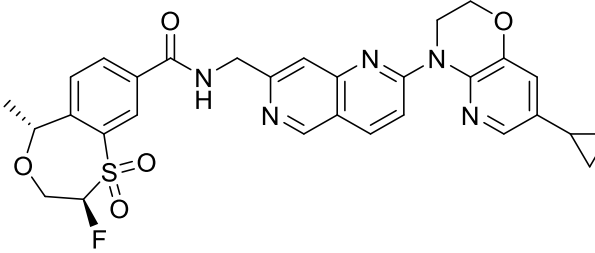
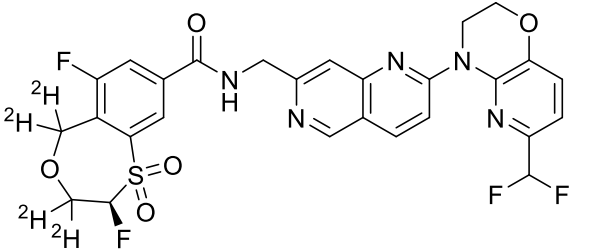
Núm.	Estructura
134	
135	
136	
137	
138	

Núm.	Estructura
139	
140	
141	
142	
143	

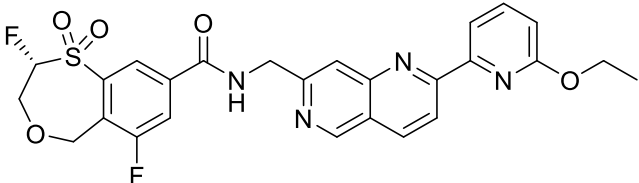
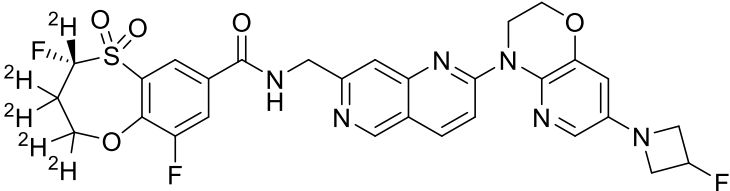
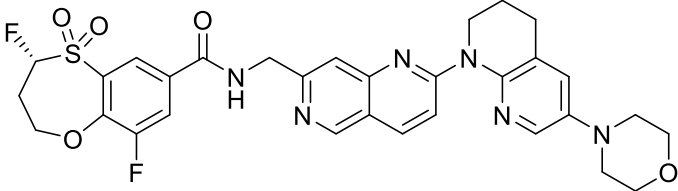
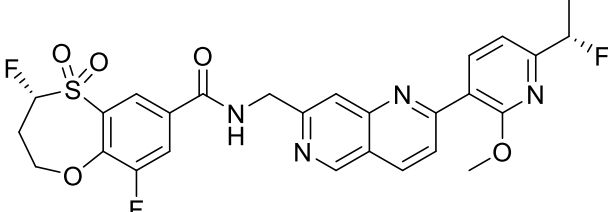
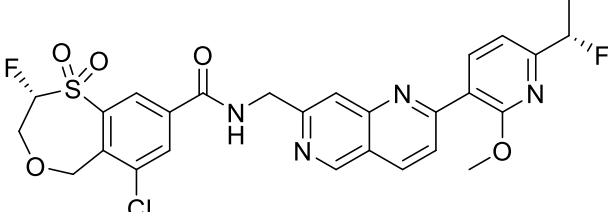
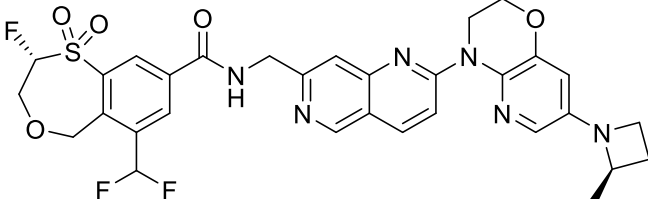
Núm.	Estructura
144	
145	
146	
147	
148	

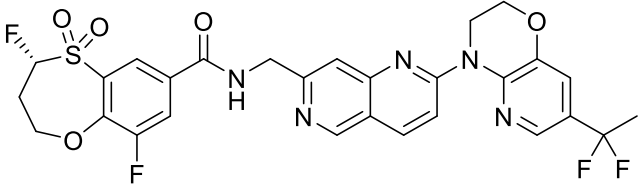
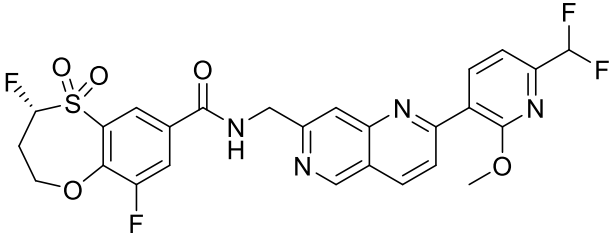
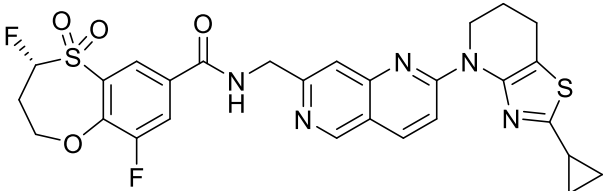
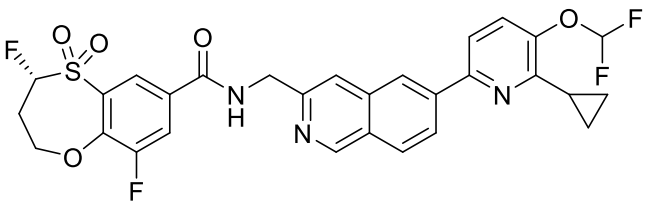
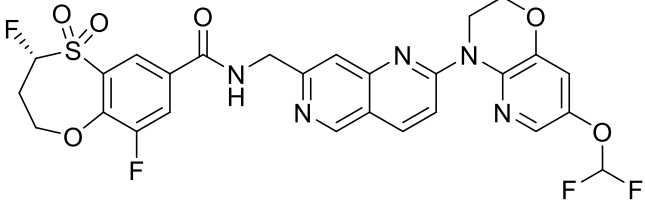
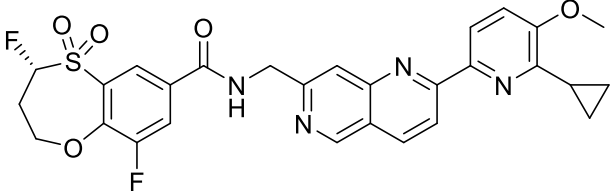
Núm.	Estructura
149	
150	
151	
152	
153	

Núm.	Estructura
154	
155	
156	
157	
158	

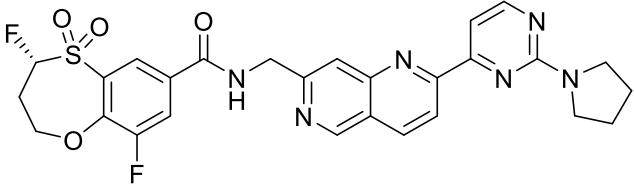
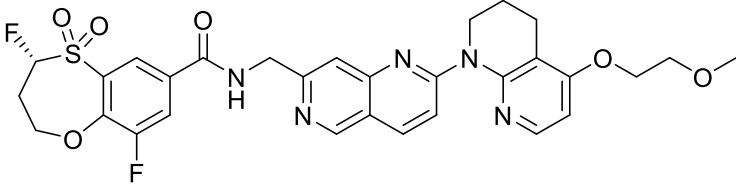
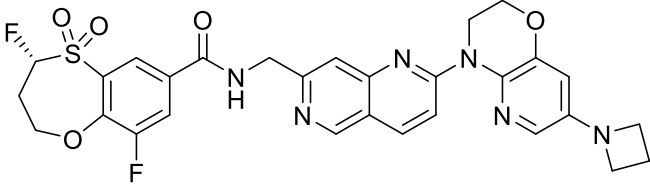
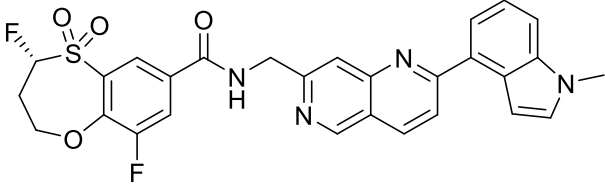
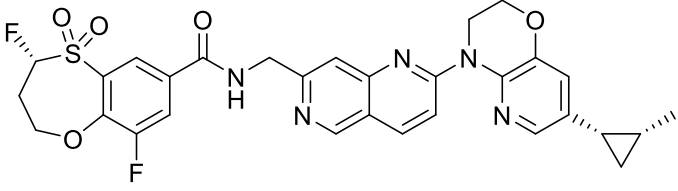
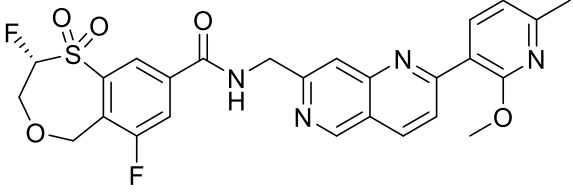
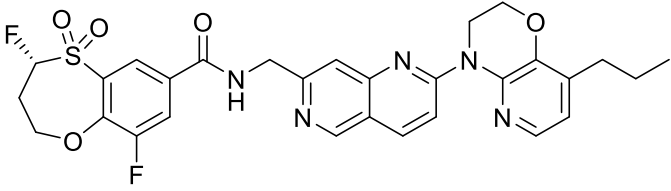
Núm.	Estructura
159	
160	
161	
162	
163	

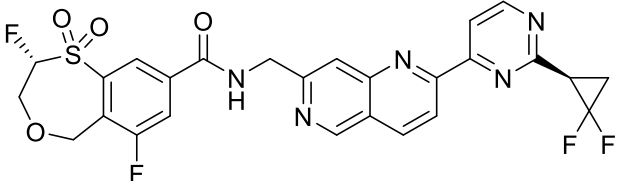
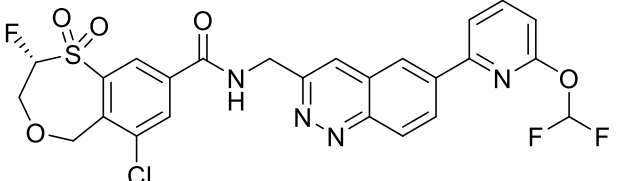
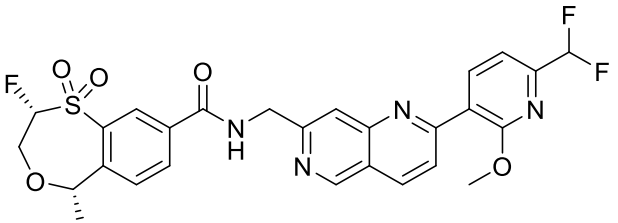
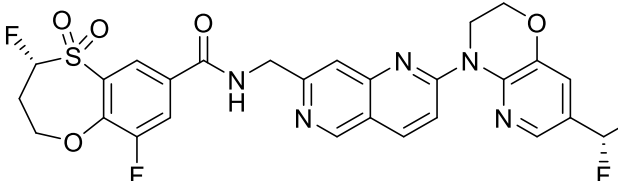
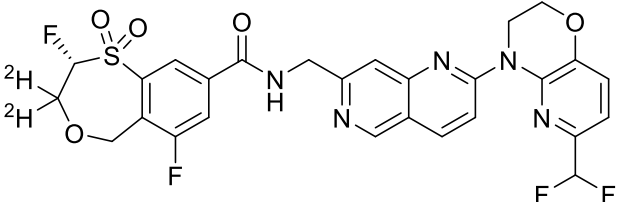
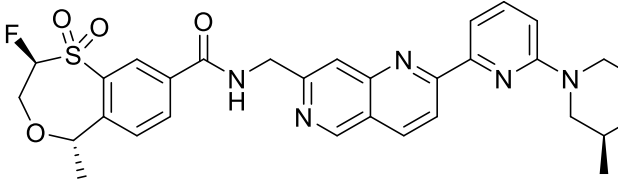
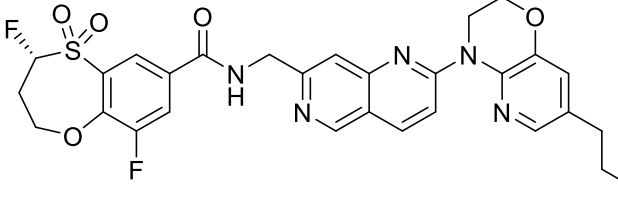
Núm.	Estructura
164	
165	
166	
167	
168	
169	

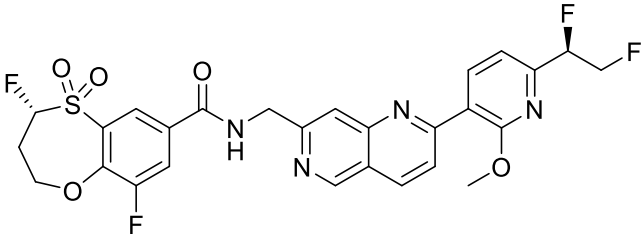
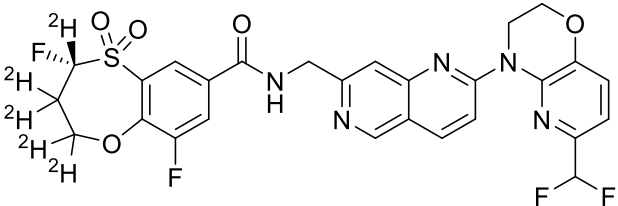
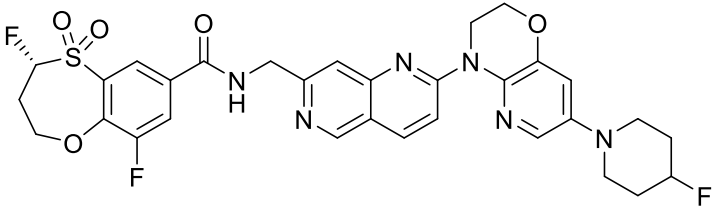
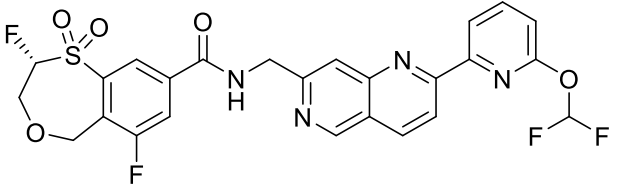
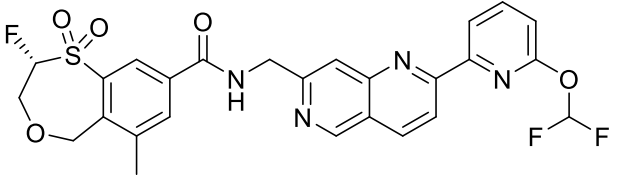
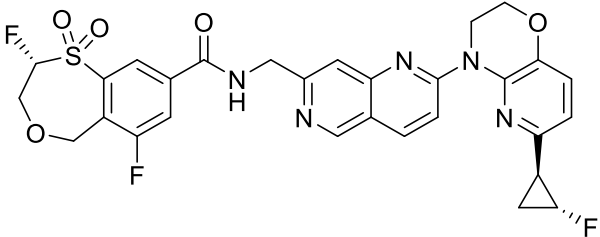
Núm.	Estructura
170	
171	
172	
173	
174	
175	

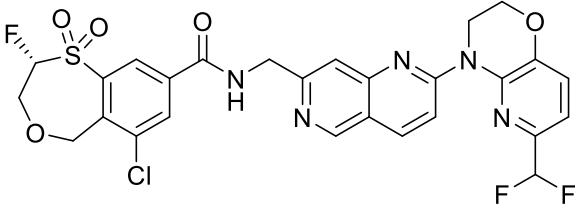
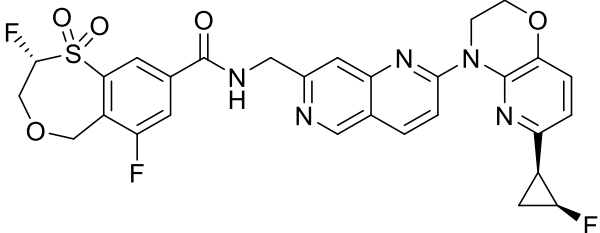
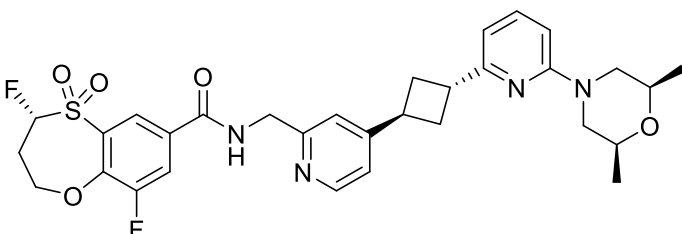
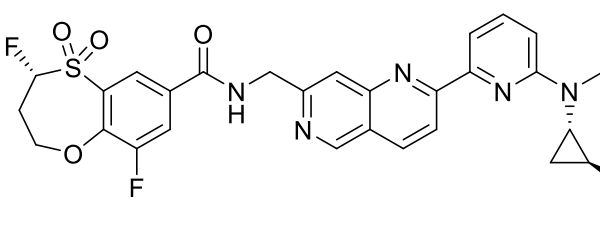
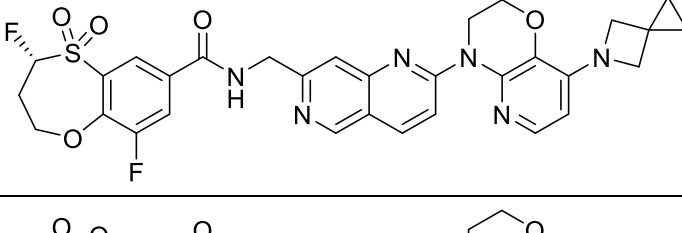
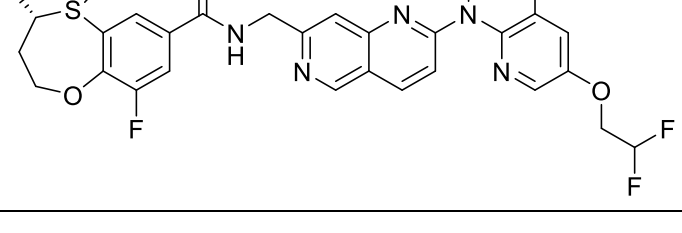
Núm.	Estructura
176	
177	
178	
179	
180	
181	

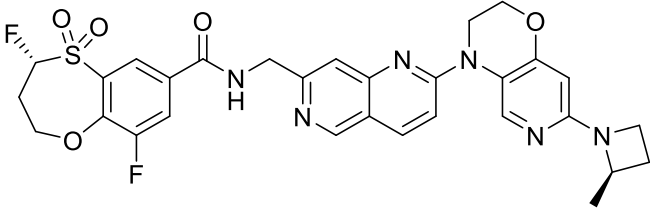
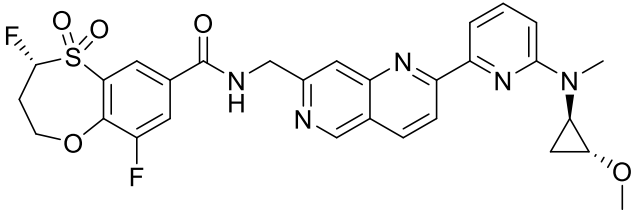
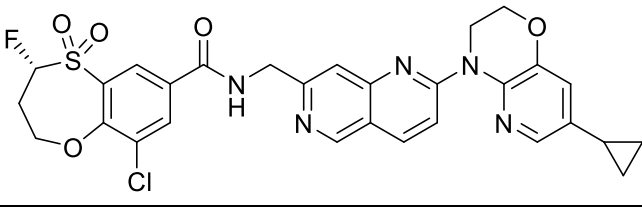
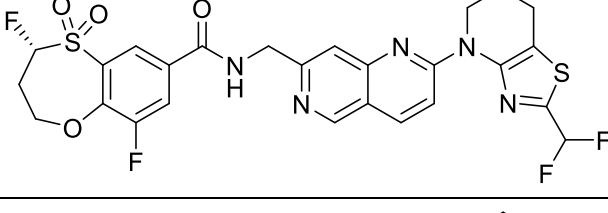
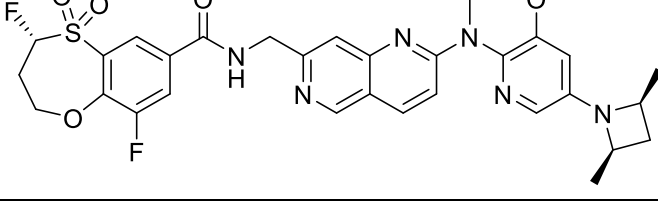
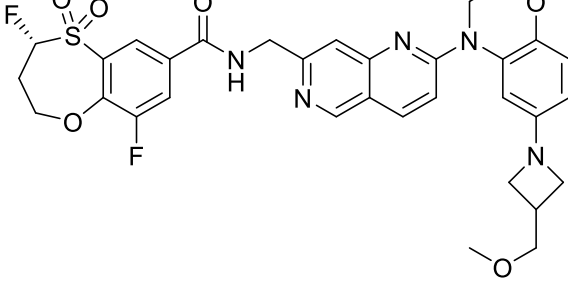
Núm.	Estructura
182	
183	
184	
185	
186	
187	

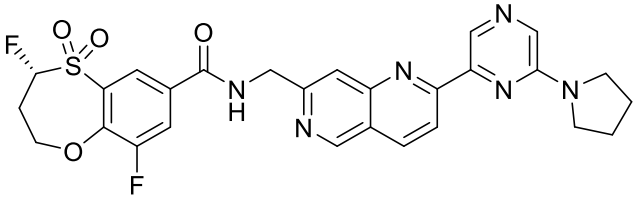
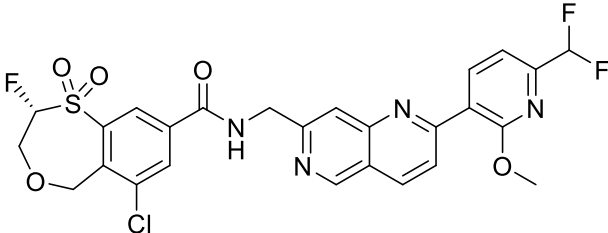
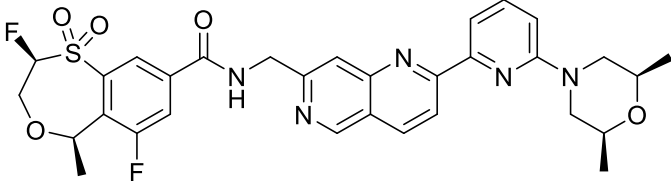
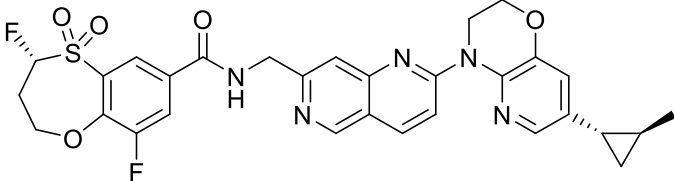
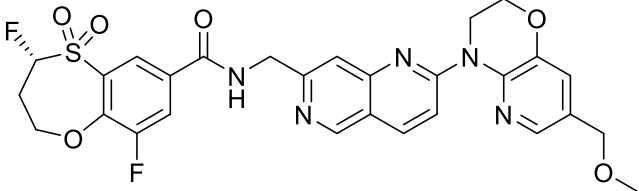
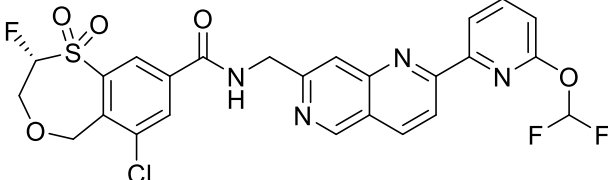
Núm.	Estructura
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	

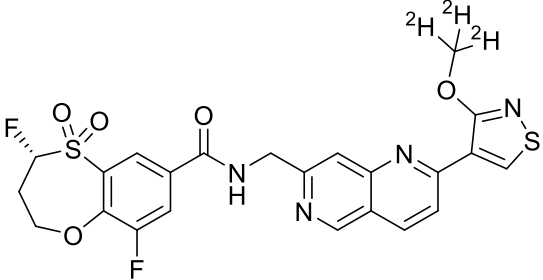
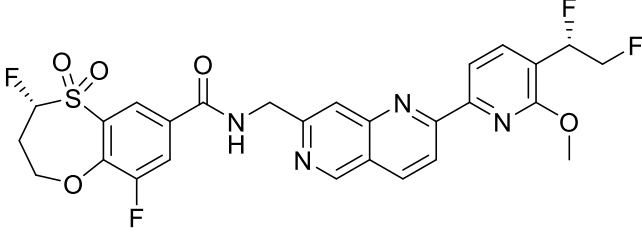
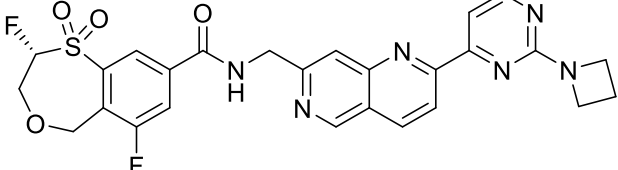
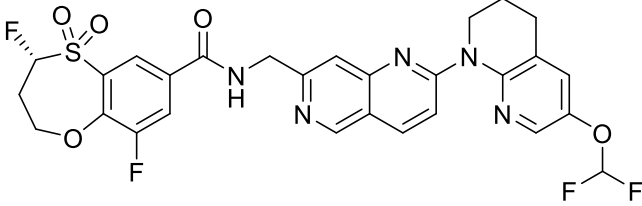
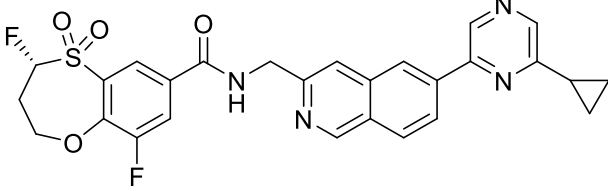
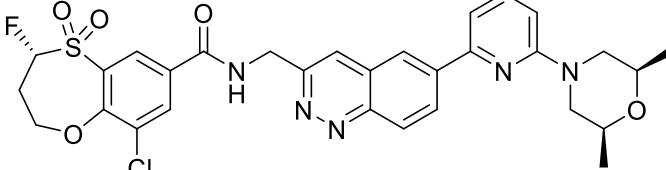
Núm.	Estructura
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	

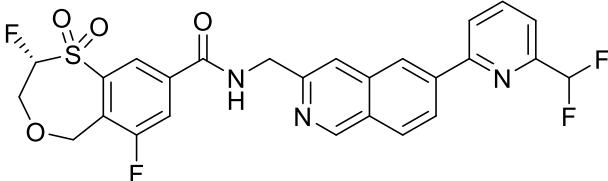
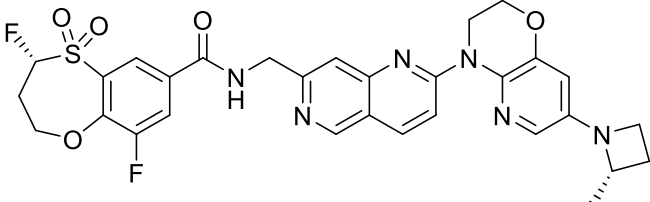
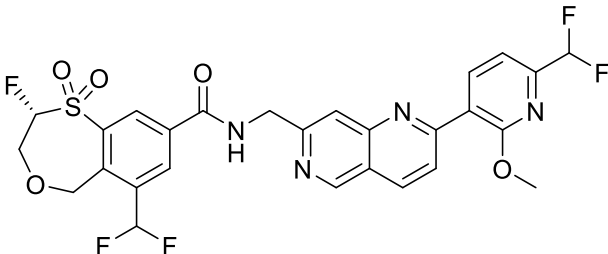
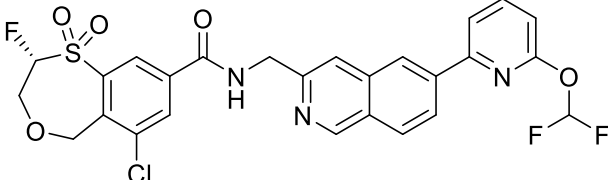
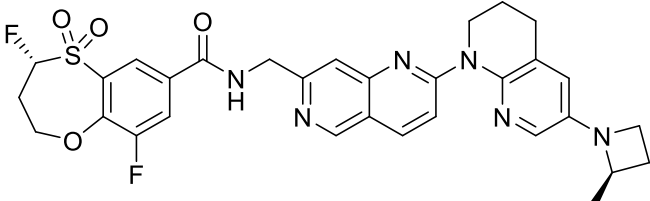
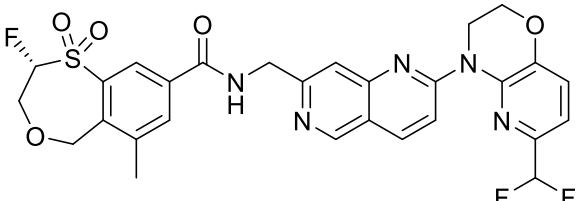
Núm.	Estructura
202	
203	
204	
205	
206	
207	

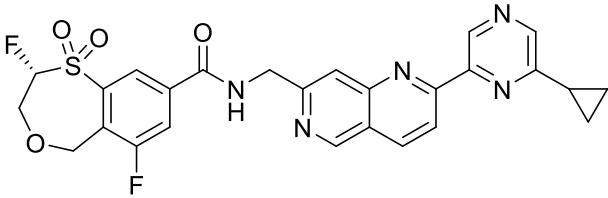
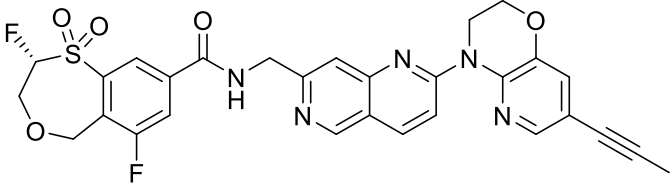
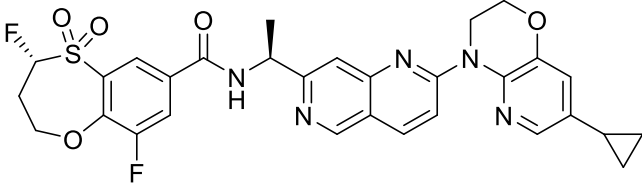
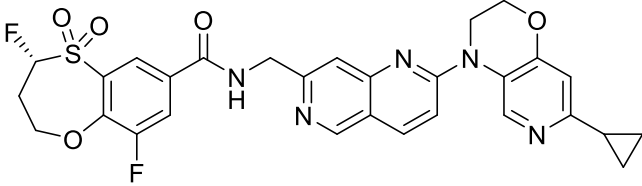
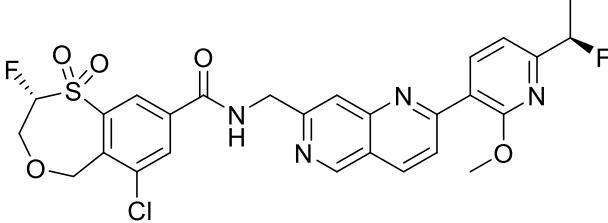
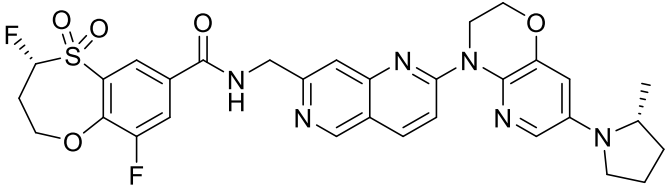
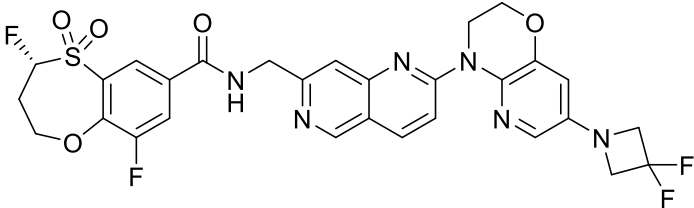
Núm.	Estructura
208	
209	
210	
211	
212	
213	

Núm.	Estructura
214	
215	
216	
217	
218	
219	

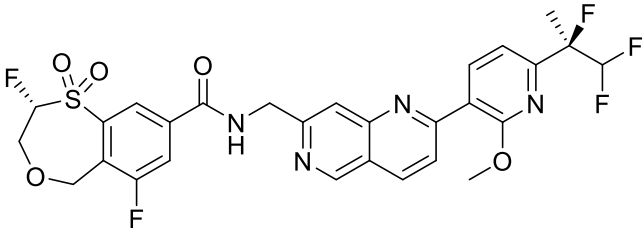
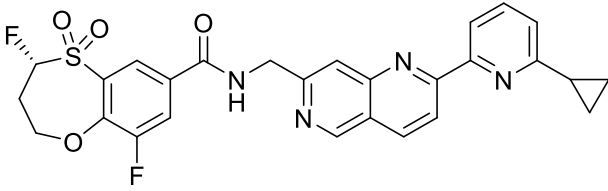
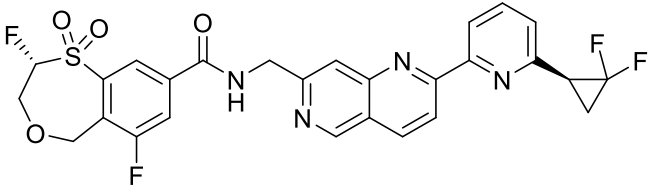
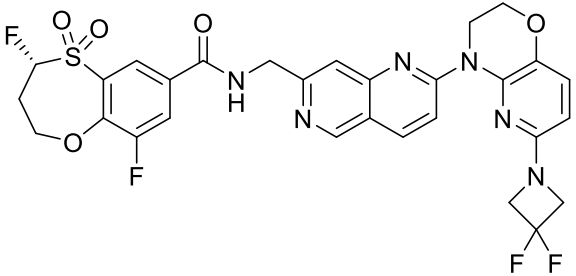
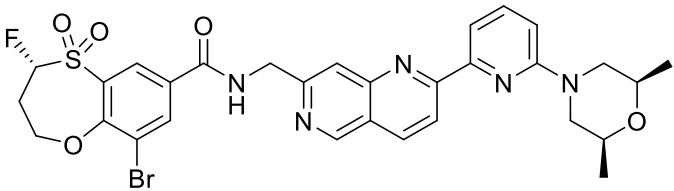
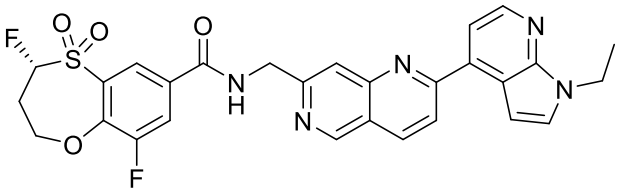
Núm.	Estructura
220	
221	
222	
223	
224	
225	

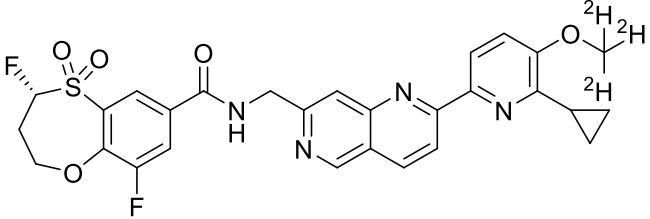
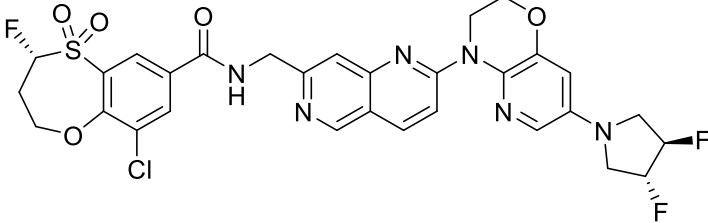
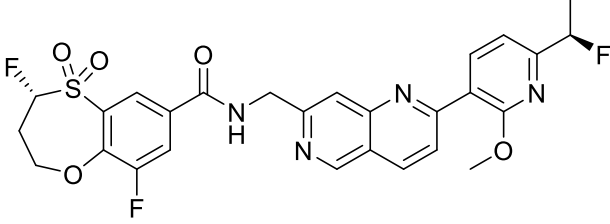
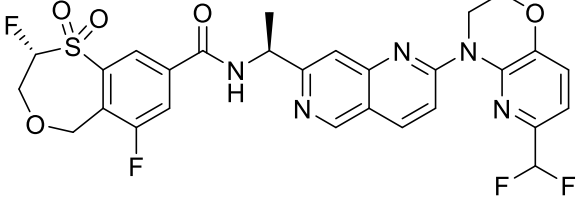
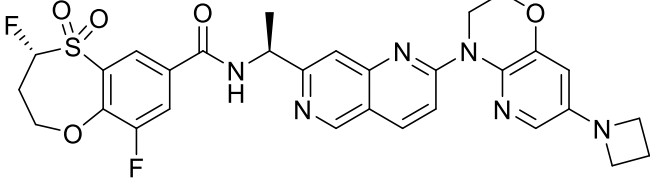
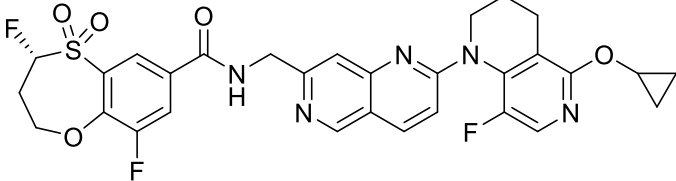
Núm.	Estructura
226	
227	
228	
229	
230	
231	

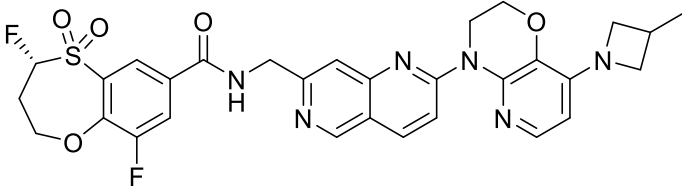
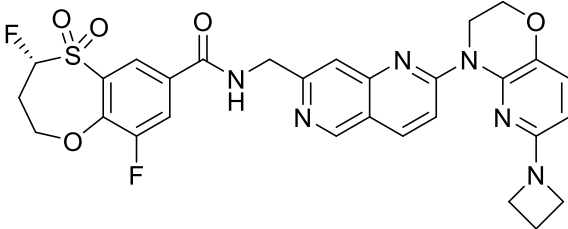
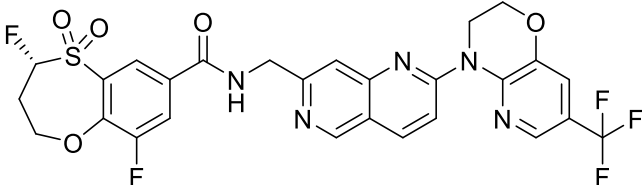
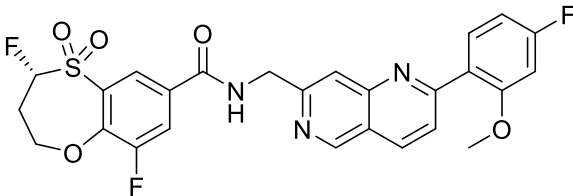
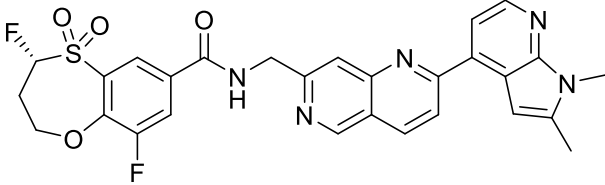
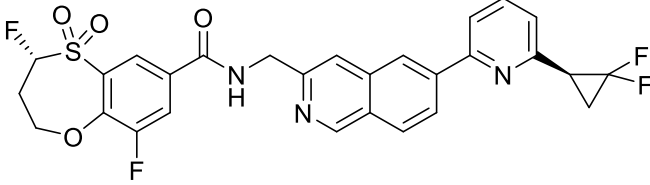
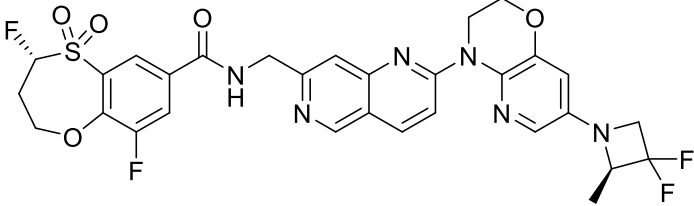
Núm.	Estructura
232	
233	
234	
235	
236	
237	

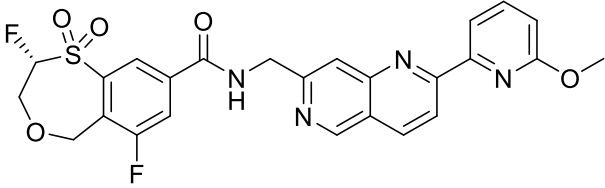
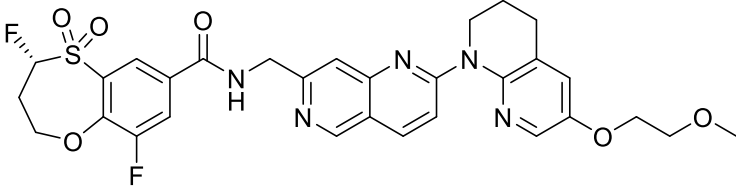
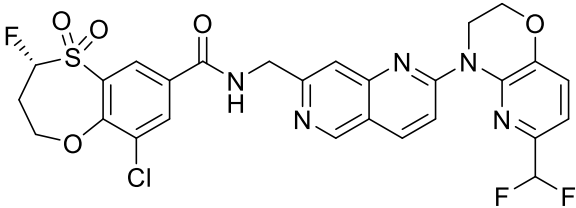
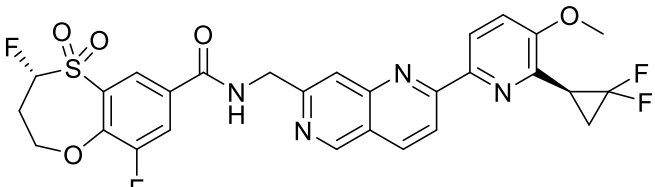
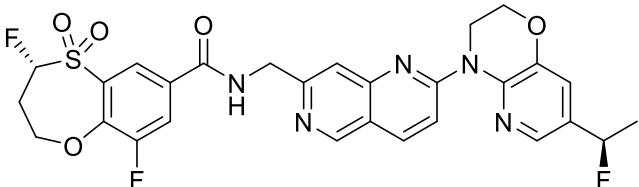
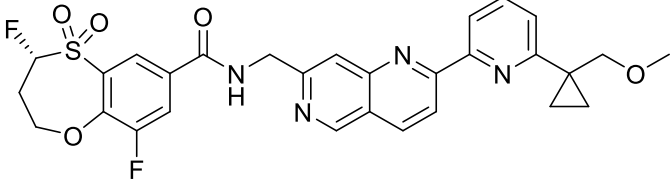
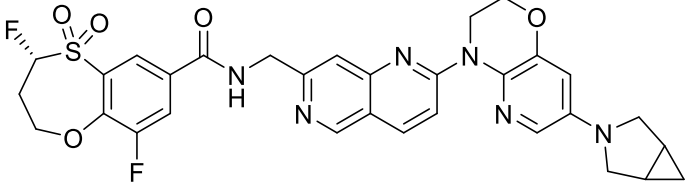
Núm.	Estructura
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	

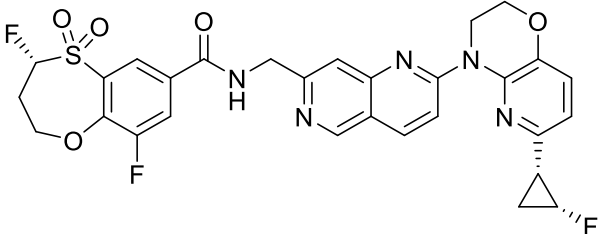
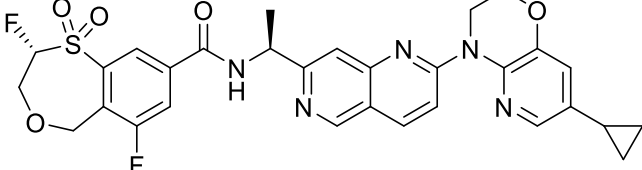
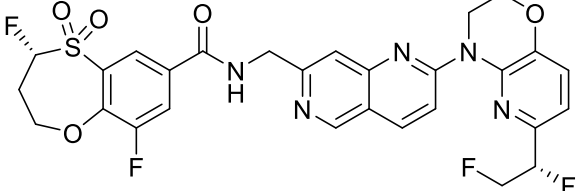
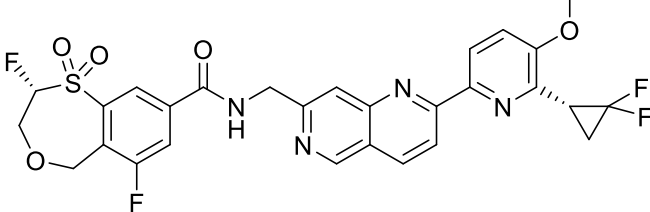
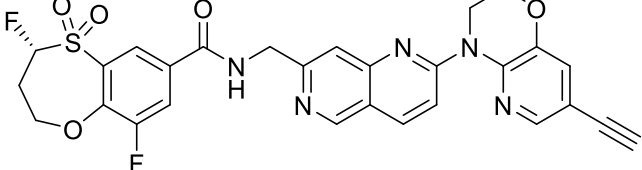
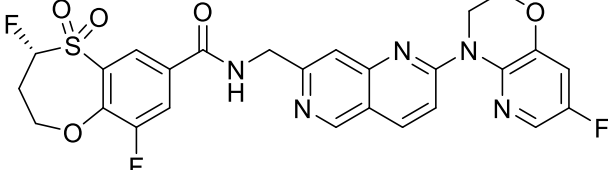
Núm.	Estructura
245	 <chem>Cc1cc(OC)ncc1Cc2ccc3nc(Cc4cc(F)c(S(=O)(=O)F)cc4O)cc3n2</chem>
246	 <chem>Fc1ccn(Cc2ccc3nc(Cc4cc(F)c(S(=O)(=O)F)cc4O)cc3n2)c1C5CCN5</chem>
247	 <chem>CCOC1=CC=CC=C1N1C=CC=C1Cc2ccc3nc(Cc4cc(F)c(S(=O)(=O)F)cc4O)cc3n2</chem>
248	 <chem>FCC1CCN1C1=CC=CC=C1N1C=CC=C1Cc2ccc3nc(Cc4cc(F)c(S(=O)(=O)F)cc4O)cc3n2</chem>
249	 <chem>FC(F)C1=CC=CC=C1N1C=CC=C1Cc2ccc3nc(Cc4cc(F)c(S(=O)(=O)F)cc4O)cc3n2</chem>
250	 <chem>F[C@H]1CC1C1=CC=CC=C1N1C=CC=C1Cc2ccc3nc(Cc4cc(F)c(S(=O)(=O)F)cc4O)cc3n2</chem>

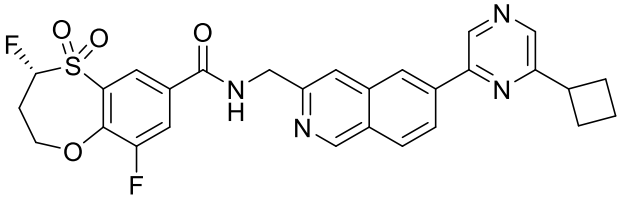
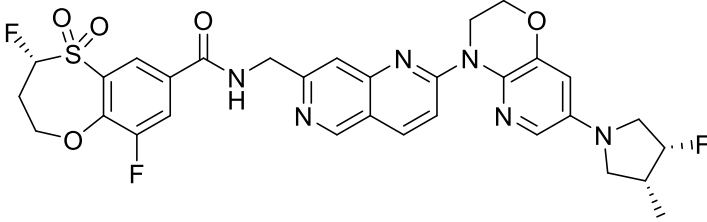
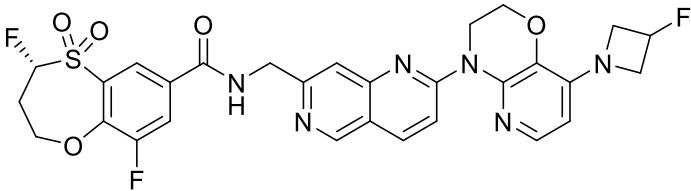
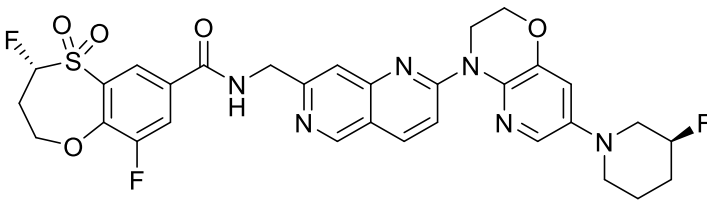
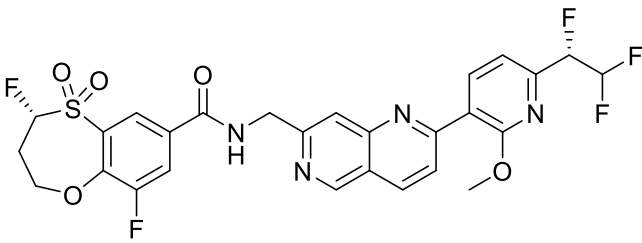
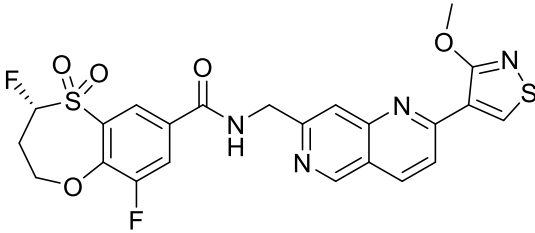
Núm.	Estructura
251	
252	
253	
254	
255	
256	

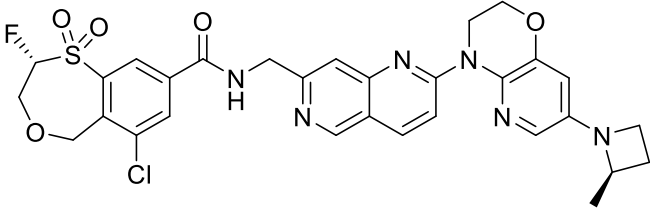
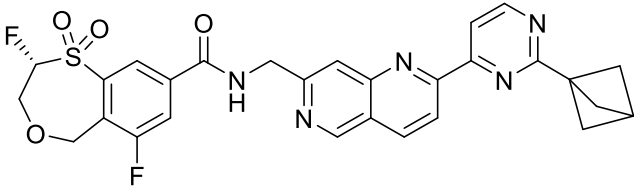
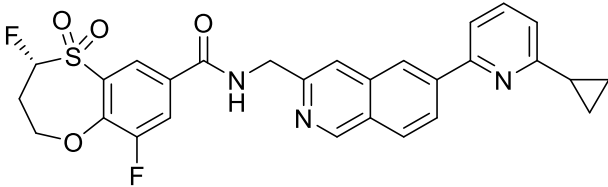
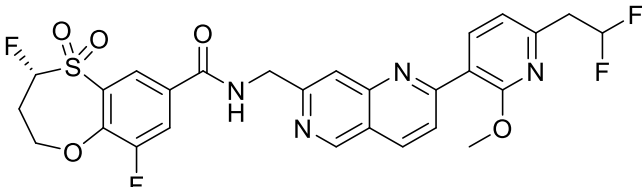
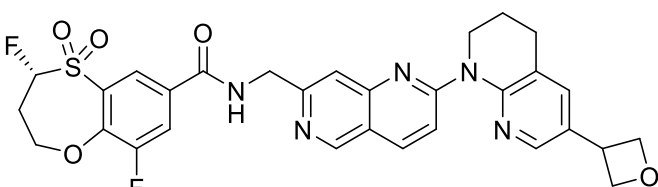
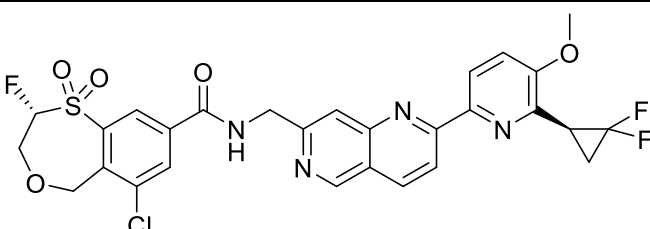
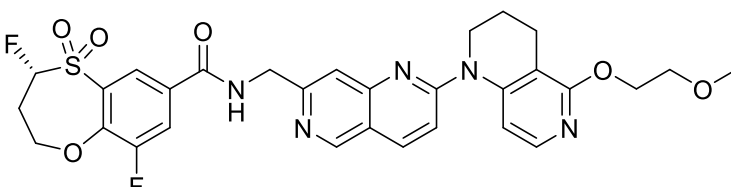
Núm.	Estructura
257	
258	
259	
260	
261	
262	

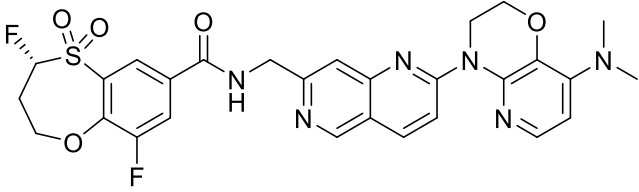
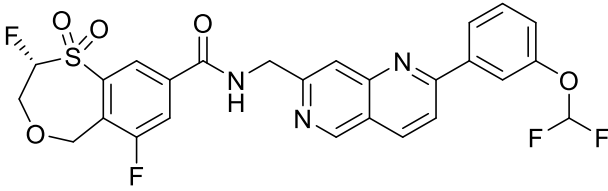
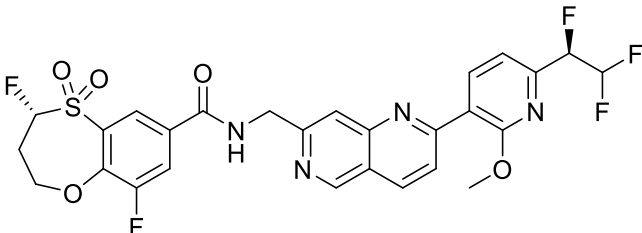
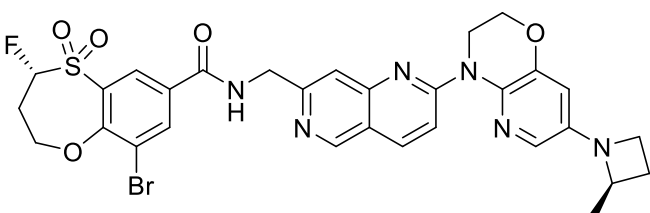
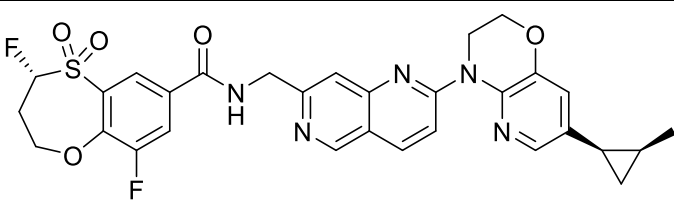
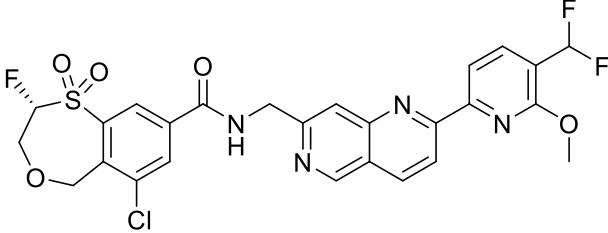
Núm.	Estructura
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	

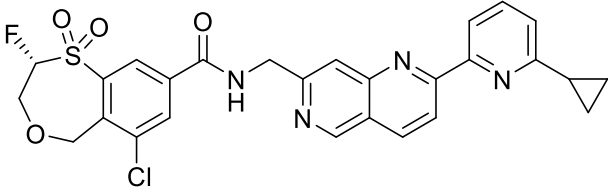
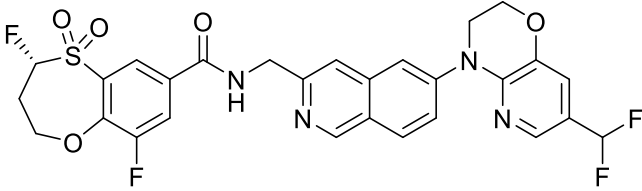
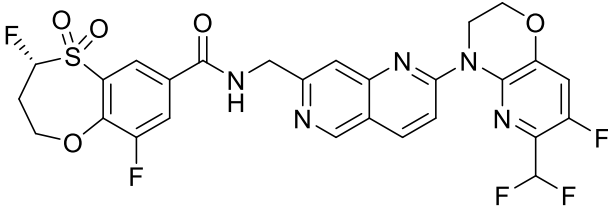
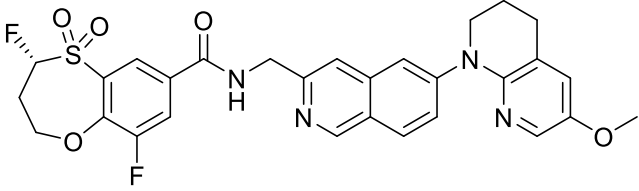
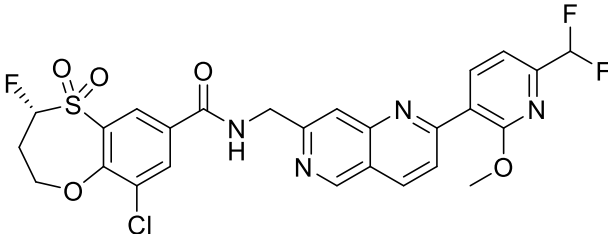
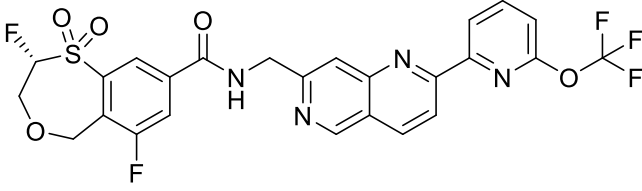
Núm.	Estructura
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	

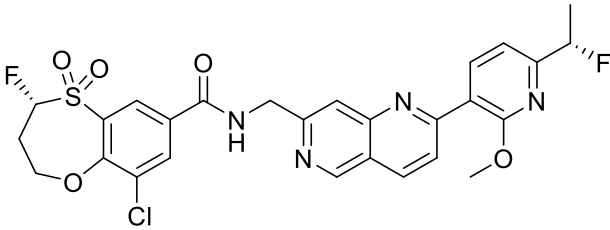
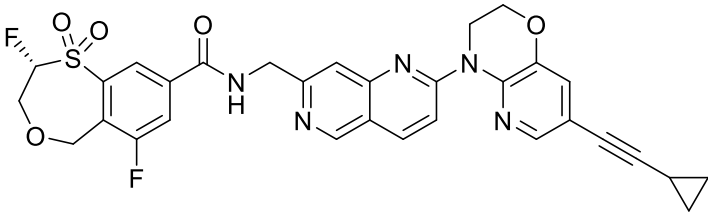
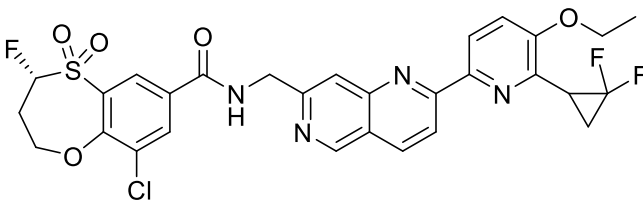
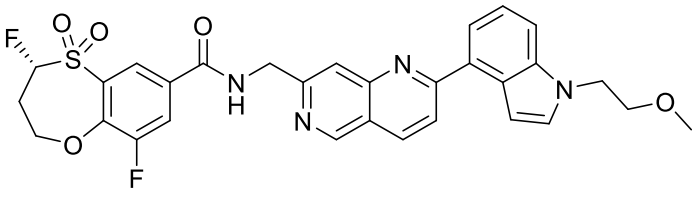
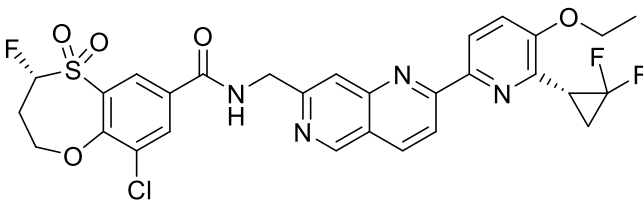
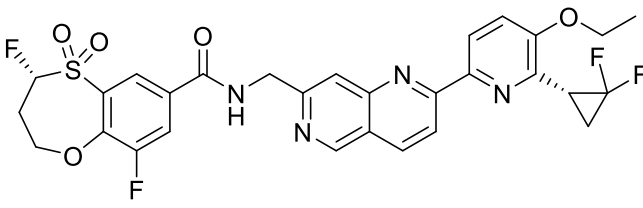
Núm.	Estructura
277	
278	
279	
280	
281	
282	

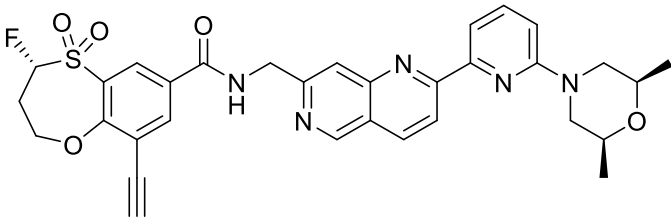
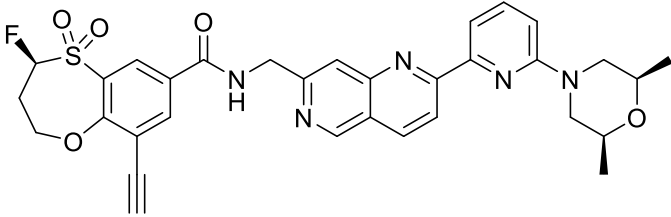
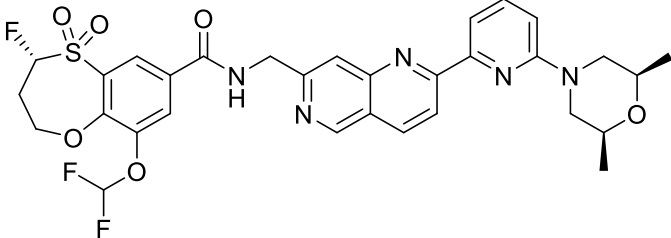
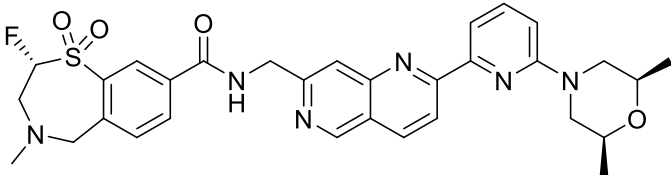
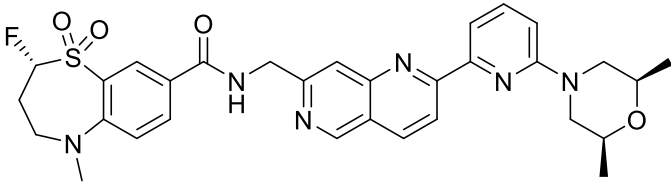
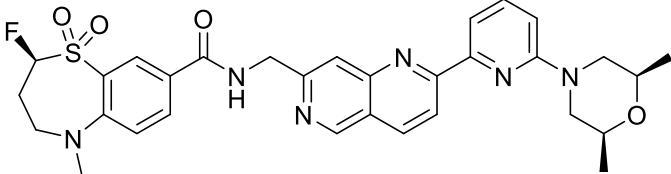
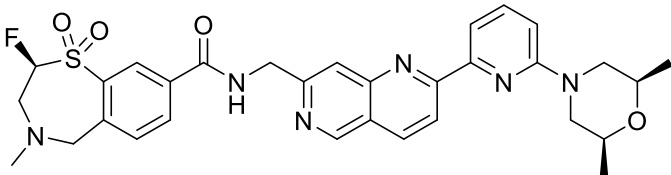
Núm.	Estructura
283	
284	
285	
286	
287	
288	

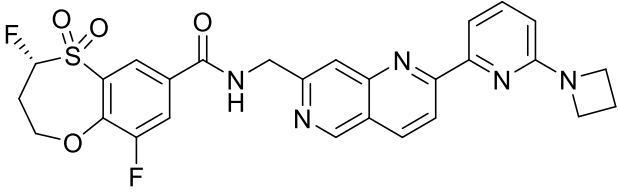
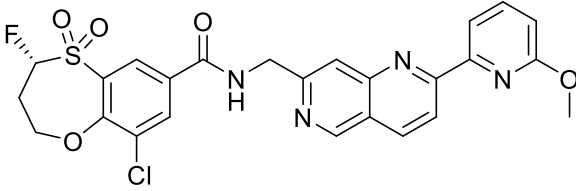
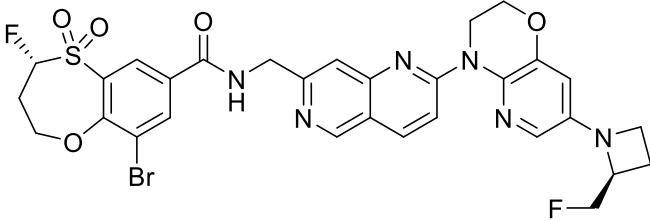
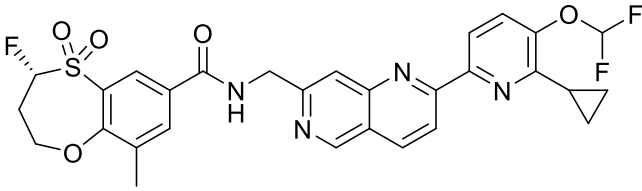
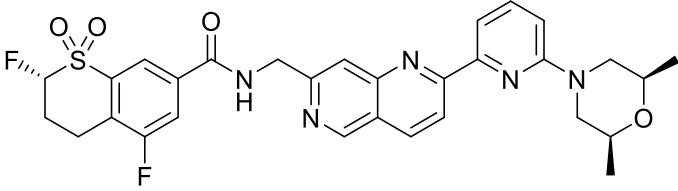
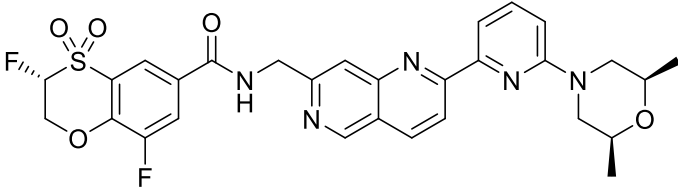
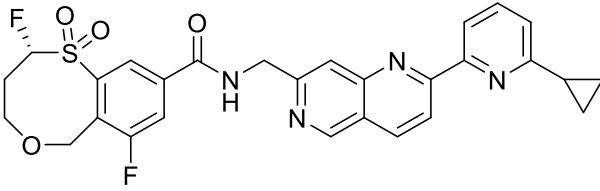
Núm.	Estructura
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	

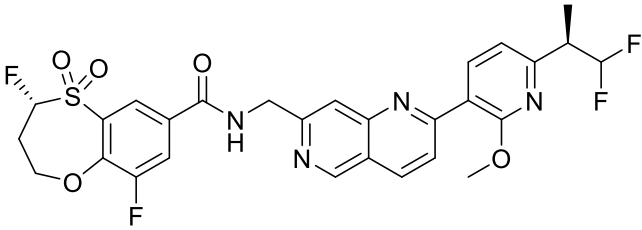
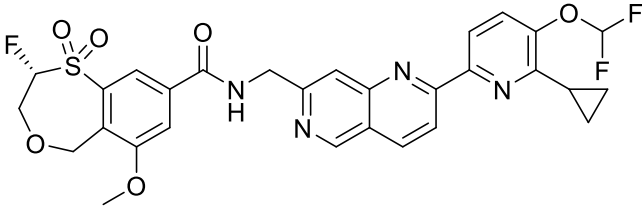
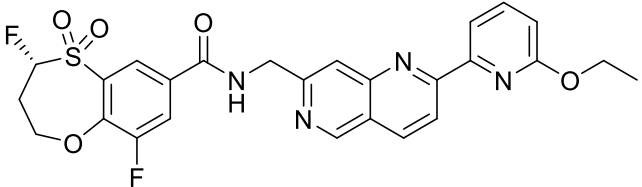
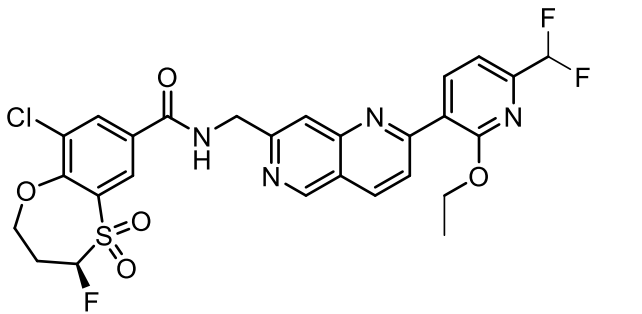
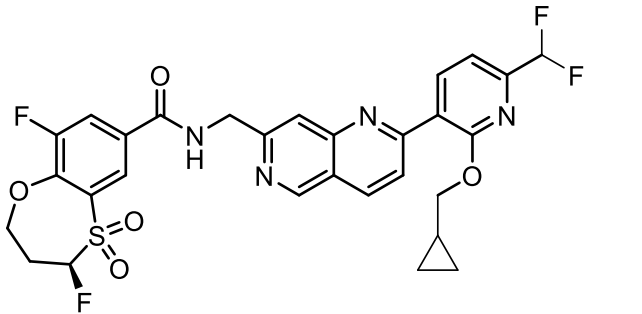
Núm.	Estructura
296	
297	
298	
299	
300	
301	

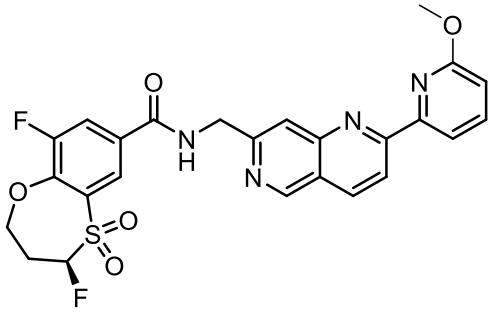
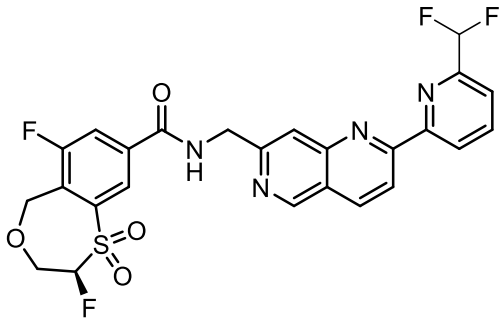
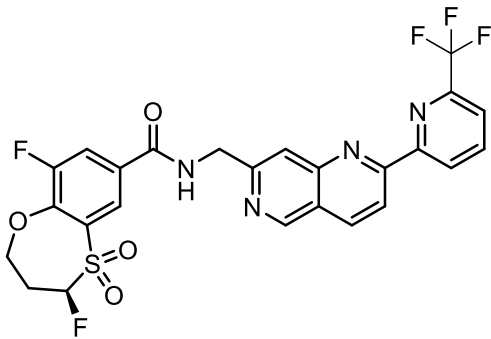
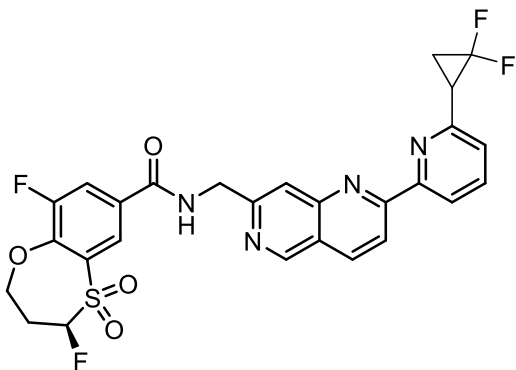
Núm.	Estructura
302	
303	
304	
305	
306	
307	

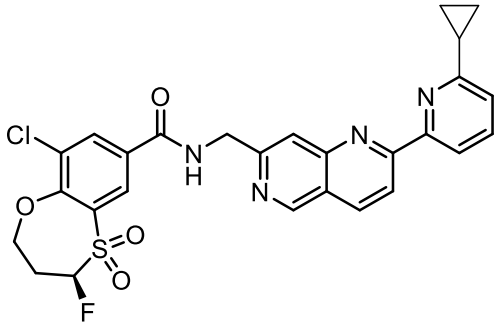
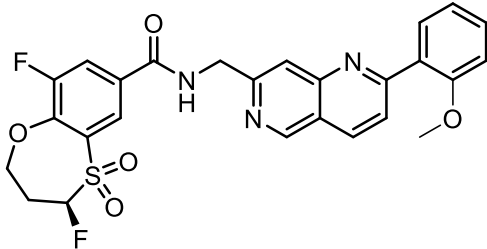
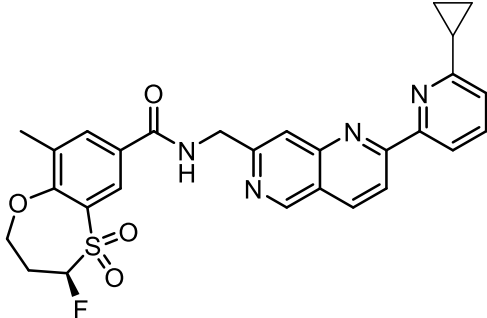
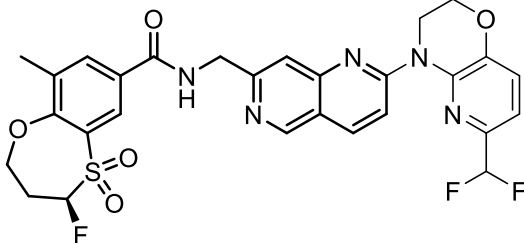
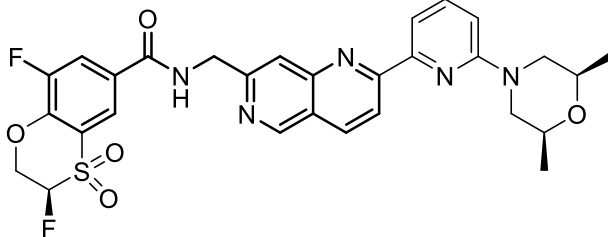
Núm.	Estructura
308	
309	
310	
311	
312	
313	

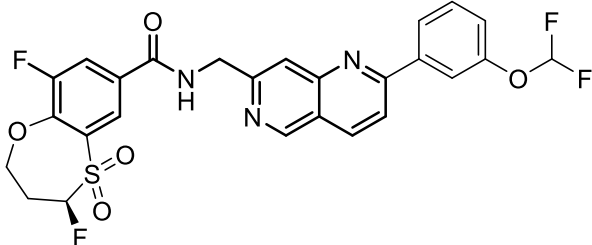
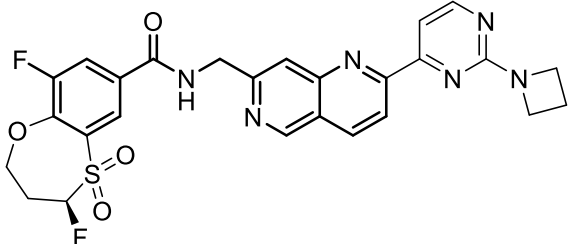
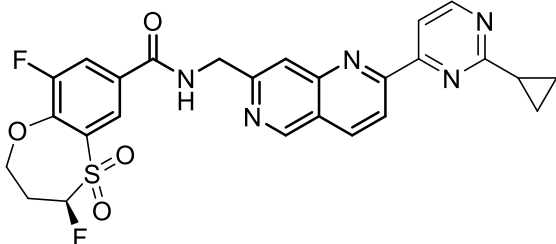
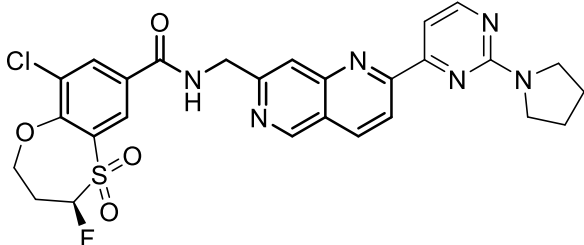
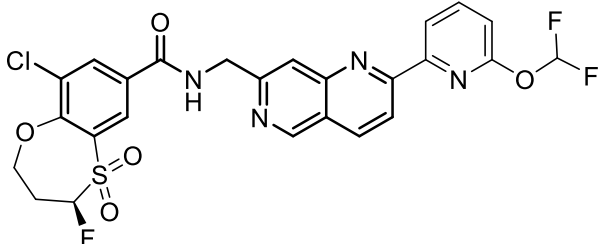
Núm.	Estructura
314	
315	
316	
317	
318	
319	
320	

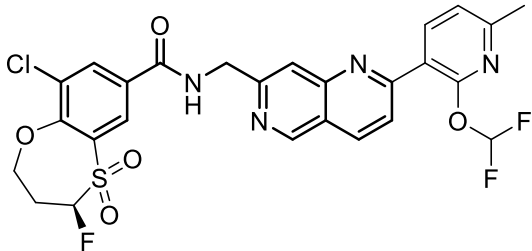
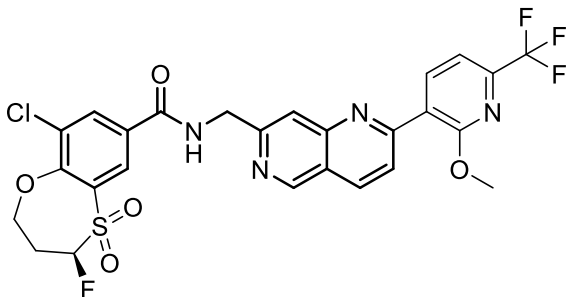
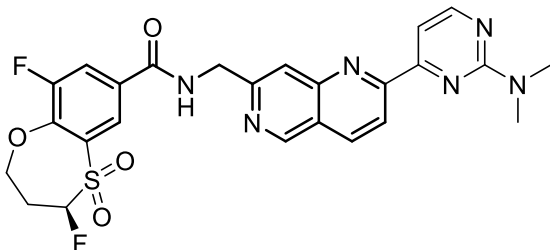
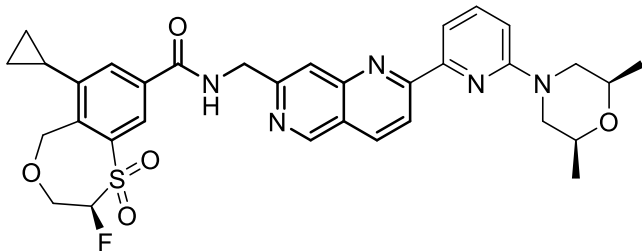
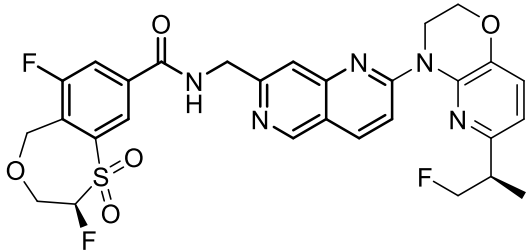
Núm.	Estructura
321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	

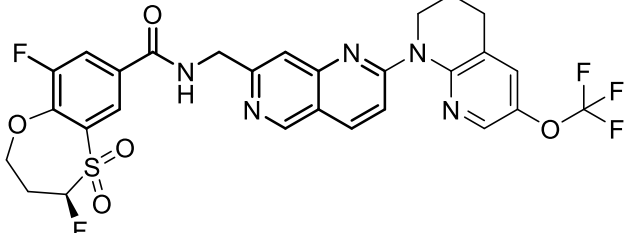
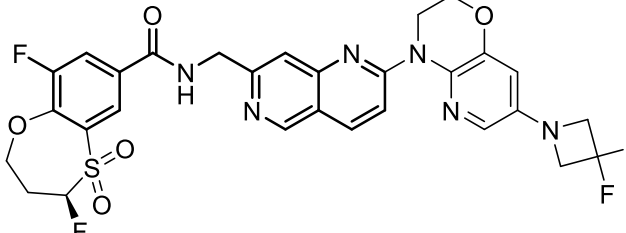
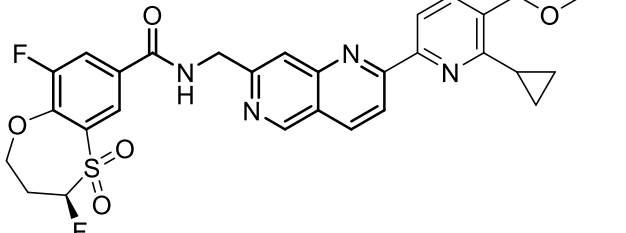
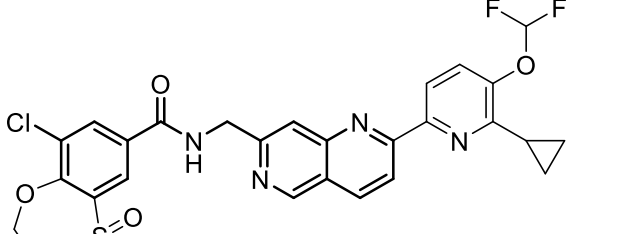
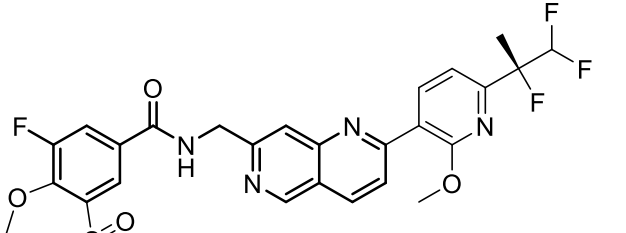
Núm.	Estructura
328	
329	
330	
331	
332	

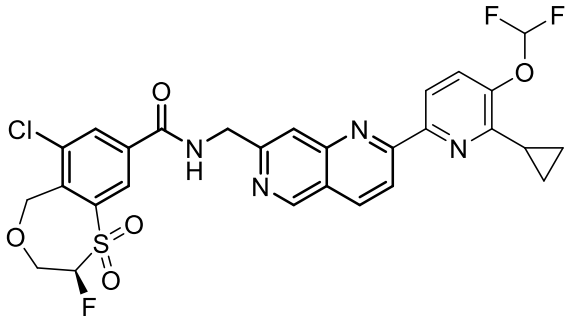
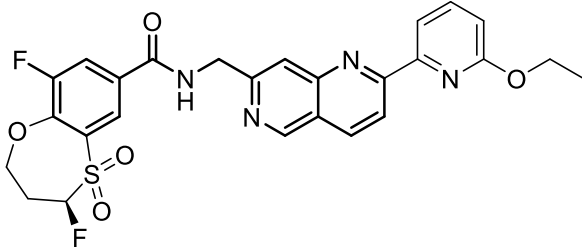
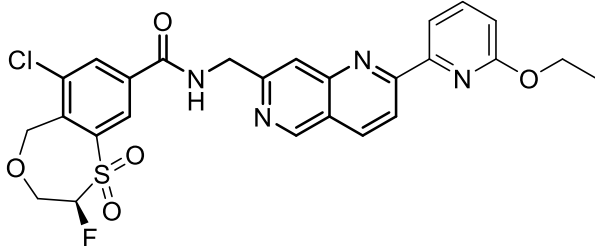
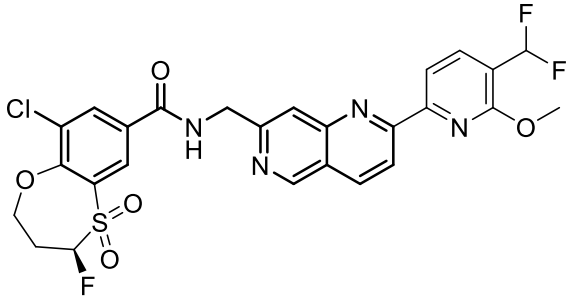
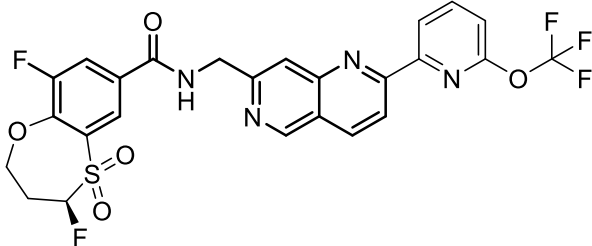
Núm.	Estructura
333	 <chem>COc1cc(NC(=O)c2ccc(S(=O)(=O)OCC3=CC=C(C=C3)F)cc2F)ccc1Nc1ccc2nc3ccc(NC(=O)c4ccc(S(=O)(=O)OCC5=CC=C(C=C5)F)cc4F)cc3cc2</chem>
334	 <chem>Fc1cc(NC(=O)c2ccc(S(=O)(=O)OCC3=CC=C(C=C3)F)cc2F)cc(C(F)F)c1Nc1ccc2nc3ccc(NC(=O)c4ccc(S(=O)(=O)OCC5=CC=C(C=C5)F)cc4F)cc3cc2</chem>
335	 <chem>FC(F)(F)c1cc(NC(=O)c2ccc(S(=O)(=O)OCC3=CC=C(C=C3)F)cc2F)ccc1Nc1ccc2nc3ccc(NC(=O)c4ccc(S(=O)(=O)OCC5=CC=C(C=C5)F)cc4F)cc3cc2</chem>
336	 <chem>Fc1cc(NC(=O)c2ccc(S(=O)(=O)OCC3=CC=C(C=C3)F)cc2F)cc(C(F)F)c1Nc1ccc2nc3ccc(NC(=O)c4ccc(S(=O)(=O)OCC5=CC=C(C=C5)F)cc4F)cc3cc2</chem>

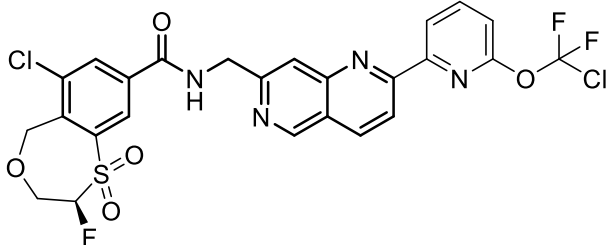
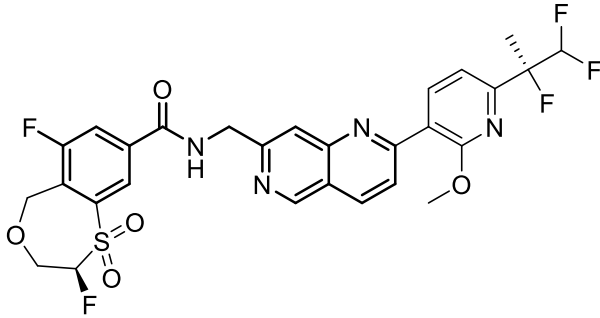
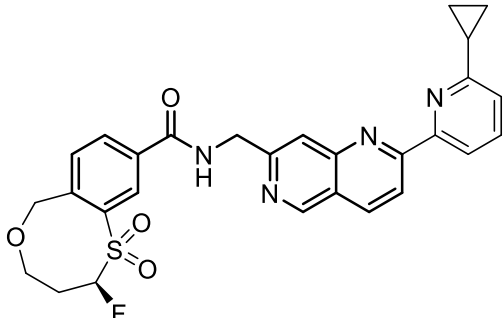
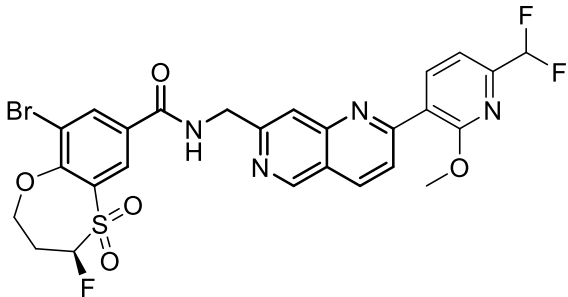
Núm.	Estructura
337	
338	
339	
340	
341	

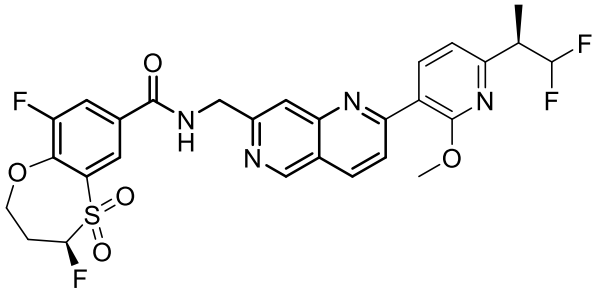
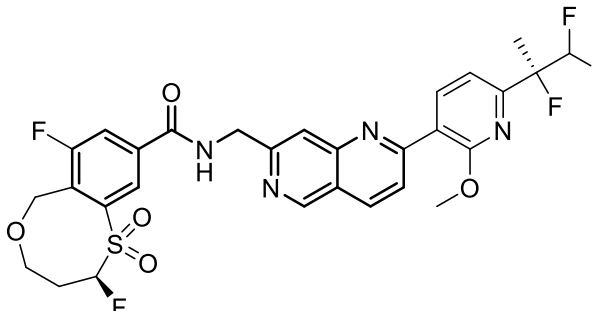
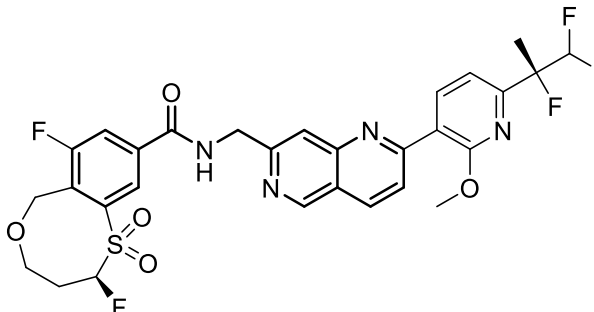
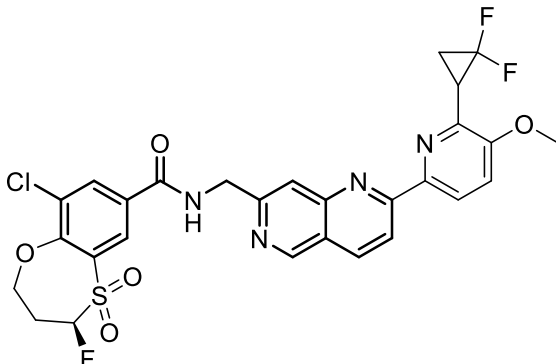
Núm.	Estructura
342	 <chem>COc1ccc(cc1N2C=CC3C=CC=C(C=C3N2)CNC(=O)c4cc(F)cc5c4OCC6(S(=O)(=O)F)CC6O5)C</chem>
343	 <chem>C1CCN1C2=CN=CC=C2c3cc4c5c3ccn4CNC(=O)c6cc(F)cc7c6OCC8(S(=O)(=O)F)CC8O7</chem>
344	 <chem>C1CC1C2=CN=CC=C2c3cc4c5c3ccn4CNC(=O)c6cc(F)cc7c6OCC8(S(=O)(=O)F)CC8O7</chem>
345	 <chem>C1CCN1C2=CN=CC=C2c3cc4c5c3ccn4CNC(=O)c6cc(Cl)cc7c6OCC8(S(=O)(=O)F)CC8O7</chem>
346	 <chem>COc1ccc(cc1N2C=CC3C=CC=C(C=C3N2)CNC(=O)c4cc(Cl)cc5c4OCC6(S(=O)(=O)F)CC6O5)C</chem>

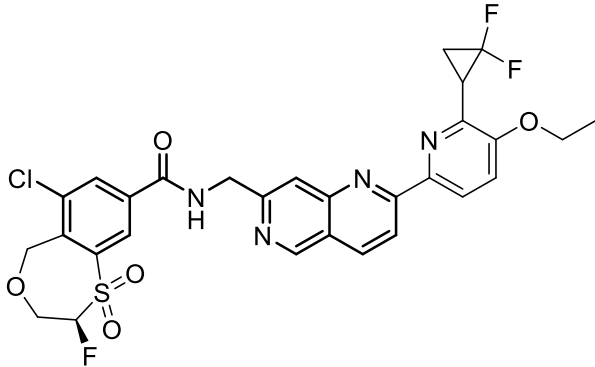
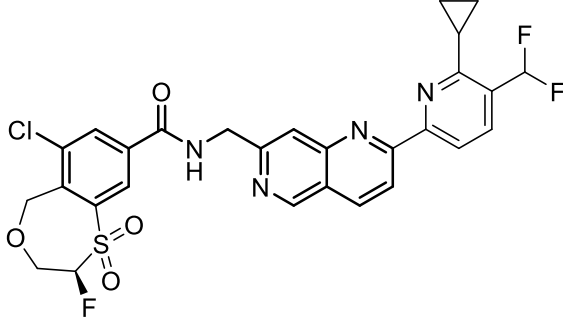
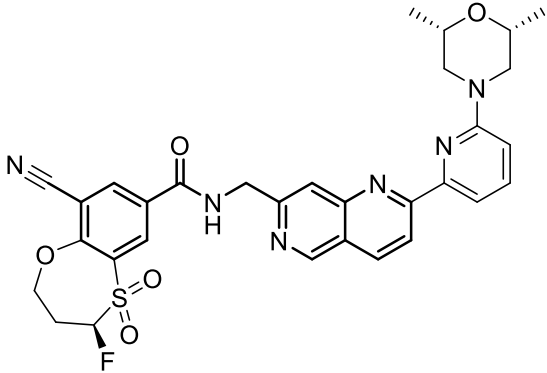
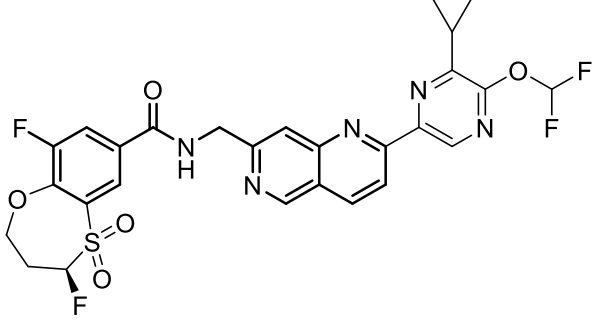
Núm.	Estructura
347	
348	
349	
350	
351	

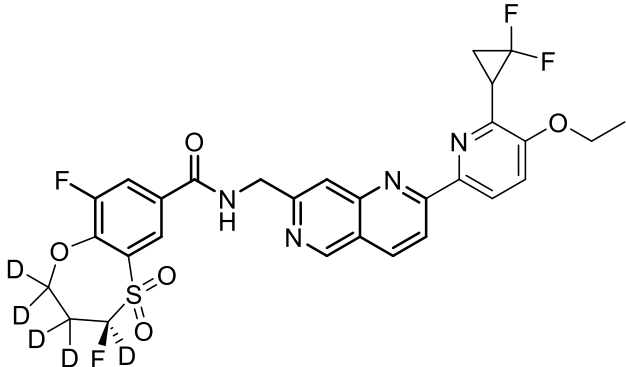
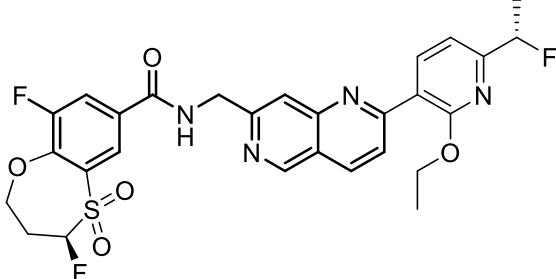
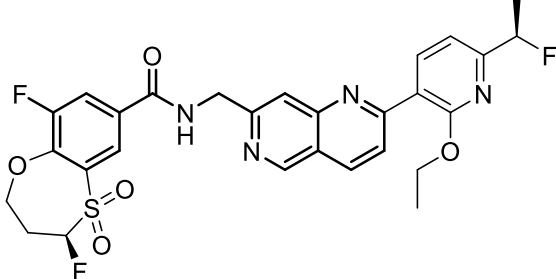
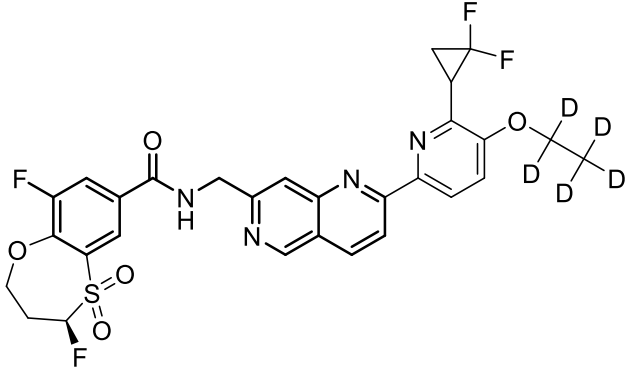
Núm.	Estructura
352	
353	
354	
355	
356	

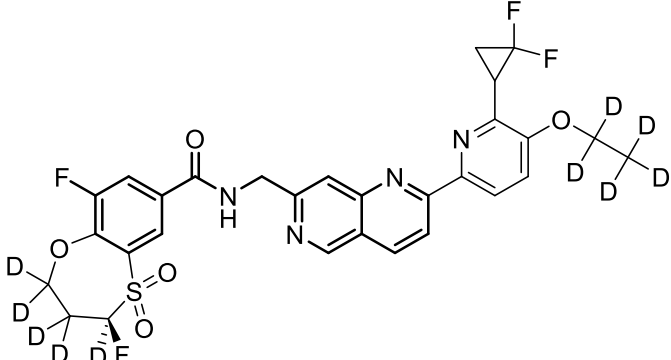
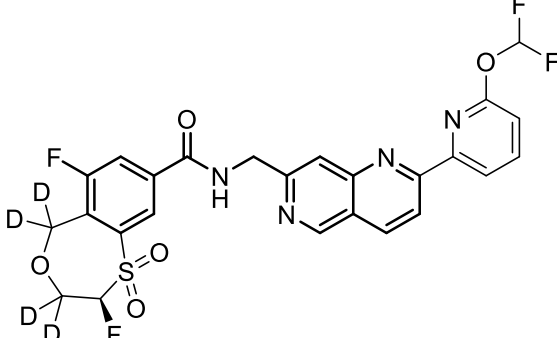
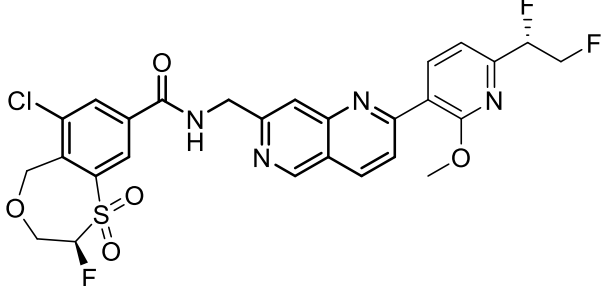
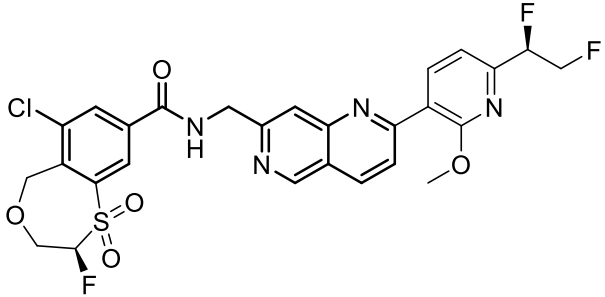
Núm.	Estructura
357	 <chem>Clc1cc(ccc1C2OCC(S(=O)(=O)C2F)C(=O)NCc3ccc4ncccc4n3c5ccncc5C6CC6)OC(F)F</chem>
358	 <chem>Fc1cc(ccc1C2OCC(S(=O)(=O)C2F)C(=O)NCc3ccc4ncccc4n3c5ccncc5COCC)F</chem>
359	 <chem>Clc1cc(ccc1C2OCC(S(=O)(=O)C2F)C(=O)NCc3ccc4ncccc4n3c5ccncc5COCC)</chem>
360	 <chem>Clc1cc(ccc1C2OCC(S(=O)(=O)C2F)C(=O)NCc3ccc4ncccc4n3c5ccncc5C(F)F)OC</chem>
361	 <chem>Fc1cc(ccc1C2OCC(S(=O)(=O)C2F)C(=O)NCc3ccc4ncccc4n3c5ccncc5OC(F)(F)F)F</chem>

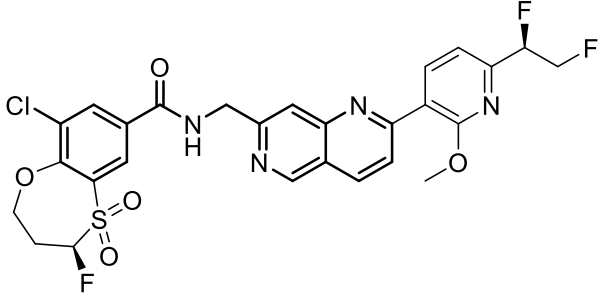
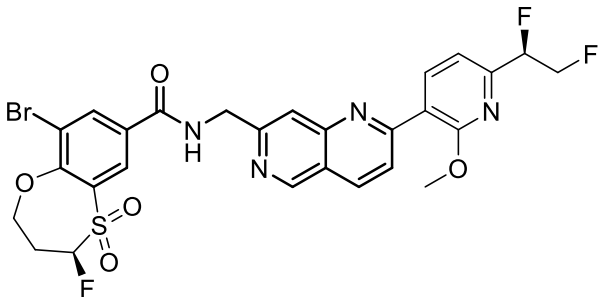
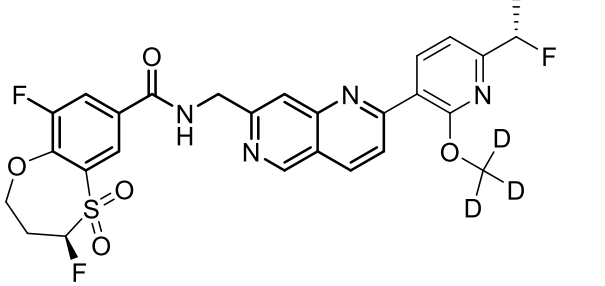
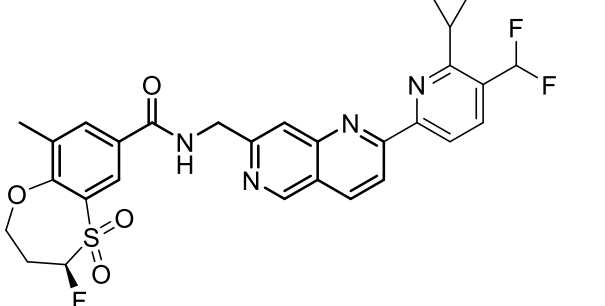
Núm.	Estructura
362	 Chemical structure 362: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a chlorine atom at the 6-position and a sulfonamide group at the 7-position. The sulfonamide group is linked to a pyridine ring, which is further substituted with a trifluoromethoxy group at the 4-position.
363	 Chemical structure 363: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a fluorine atom at the 6-position and a sulfonamide group at the 7-position. The sulfonamide group is linked to a pyridine ring, which is further substituted with a trifluoromethyl group at the 4-position and a methoxy group at the 3-position.
364	 Chemical structure 364: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a sulfonamide group at the 7-position. The sulfonamide group is linked to a pyridine ring, which is further substituted with a cyclopropyl group at the 4-position.
365	 Chemical structure 365: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a bromine atom at the 6-position and a sulfonamide group at the 7-position. The sulfonamide group is linked to a pyridine ring, which is further substituted with a trifluoromethyl group at the 4-position and a methoxy group at the 3-position.

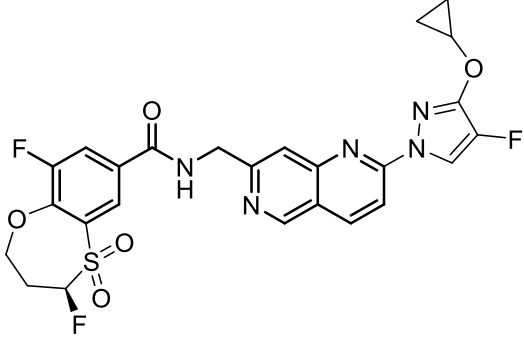
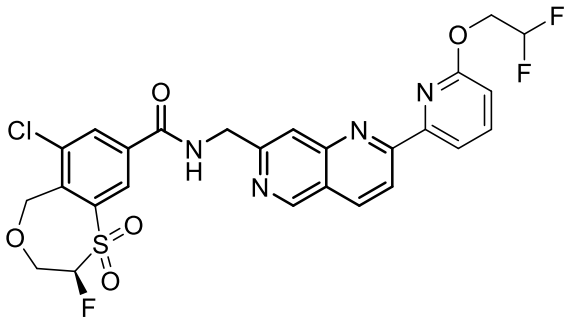
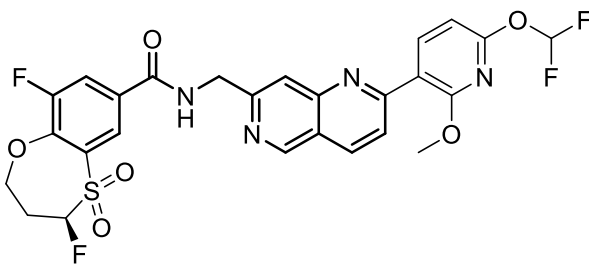
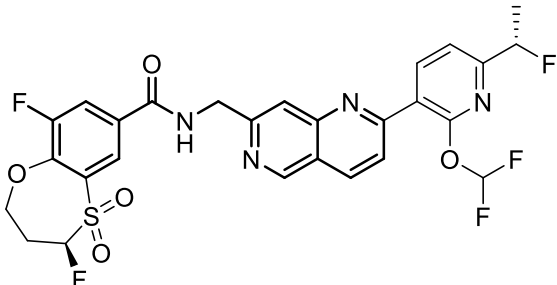
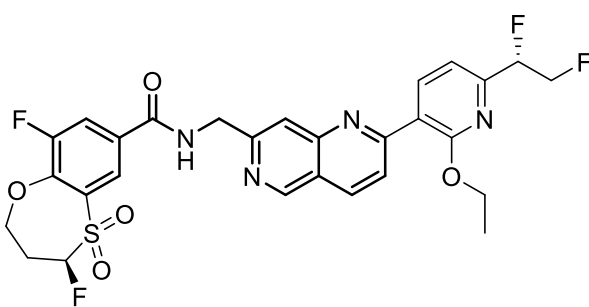
Núm.	Estructura
366	 <chem>COc1cc(NC(=O)c2cc(F)cc(c2S(=O)(=O)C3OCC3)C4=CN=C5C=CC=CC45)ccc1C(F)(F)F</chem>
367	 <chem>CC(F)(F)C1=CC(OC)=CC=C1N=C2C=CC=CC2=NC3=CC=CC=C3NC(=O)c4cc(F)cc(c4S(=O)(=O)C5OCC5)C6=CN=C7C=CC=CC67</chem>
368	 <chem>CC(F)(F)C1=CC(OC)=CC=C1N=C2C=CC=CC2=NC3=CC=CC=C3NC(=O)c4cc(F)cc(c4S(=O)(=O)C5OCC5)C6=CN=C7C=CC=CC67</chem>
369	 <chem>COc1cc(NC(=O)c2cc(Cl)cc(c2S(=O)(=O)C3OCC3)C4=CN=C5C=CC=CC45)ccc1C6CC6F2</chem>

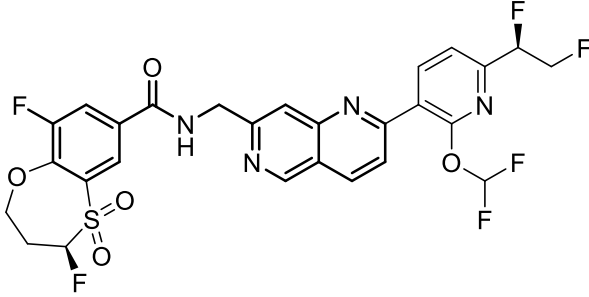
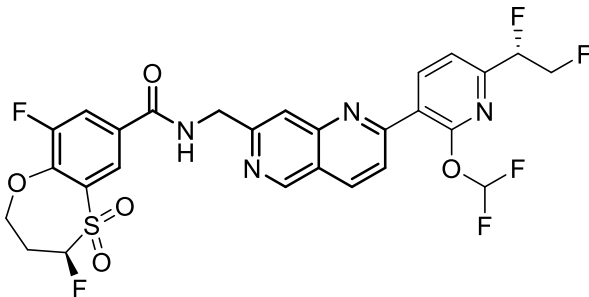
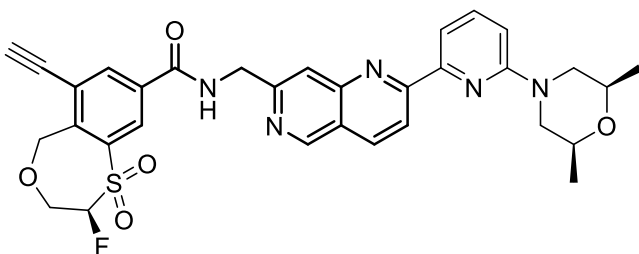
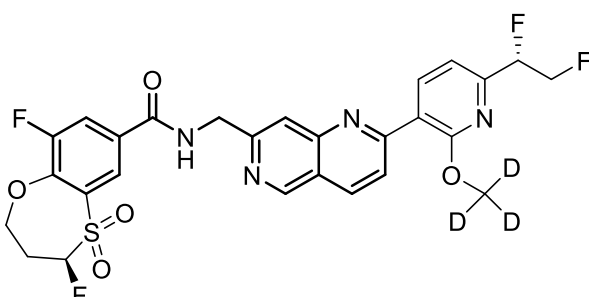
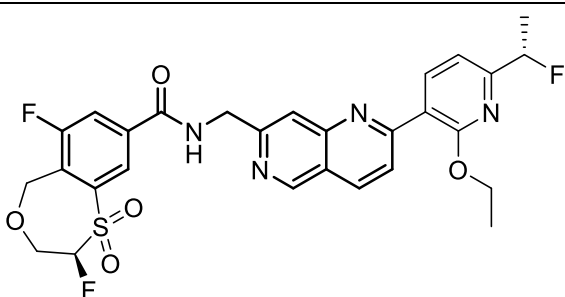
Núm.	Estructura
370	 <chem>CCOC1=CC=C(N=C1C2=CC=CC=C2N=C3C=CC=CC=C3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC(=C(C=C5)S(=O)(=O)C6=CCOC6)Cl)C7(F)(F)F7</chem>
371	 <chem>FC1(F)C=CC=C(N=C1C2=CC=CC=C2N=C3C=CC=CC=C3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CCOC5)C6(CCC6)7=CC=CC=C7</chem>
372	 <chem>CN1C=CC=C(N=C1C2=CC=CC=C2N=C3C=CC=CC=C3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CCOC5)C6=CC=CC=C6N7COC(C)C7</chem>
373	 <chem>FC1=CC=C(N=C1C2=CC=CC=C2N=C3C=CC=CC=C3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C5=CCOC5)C6=CC=CC=C6N7C=CC(=C7)OC(F)(F)F</chem>

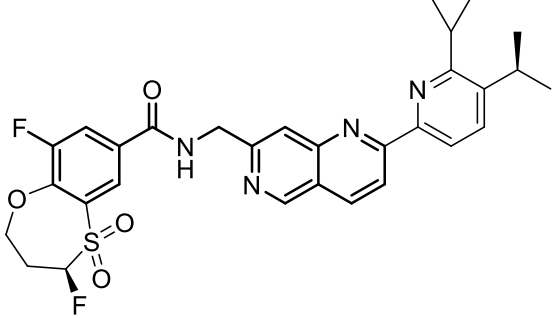
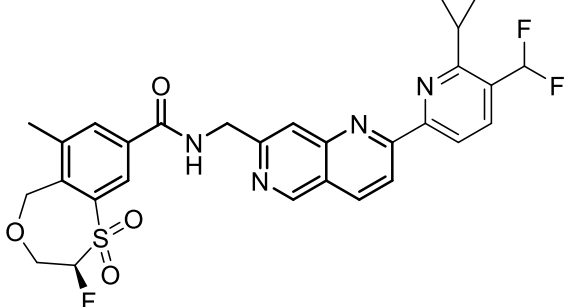
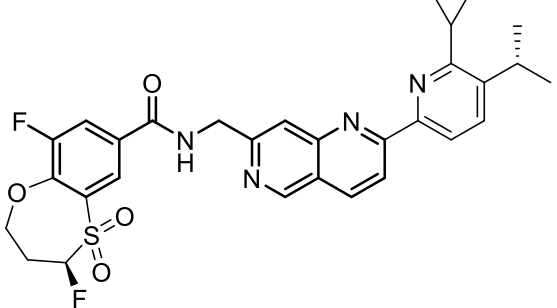
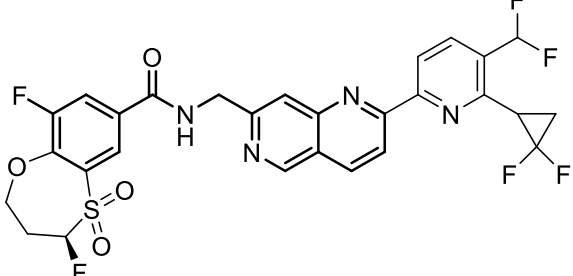
Núm.	Estructura
374	
375	
376	
377	

378	
379	
380	
381	

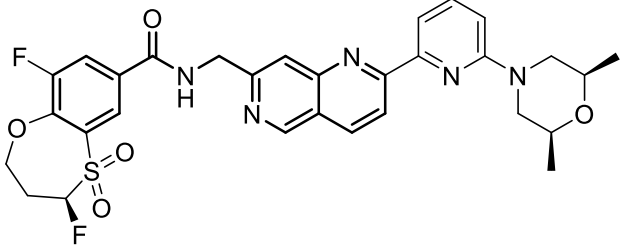
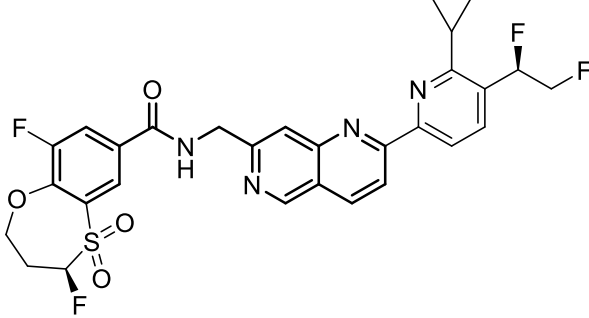
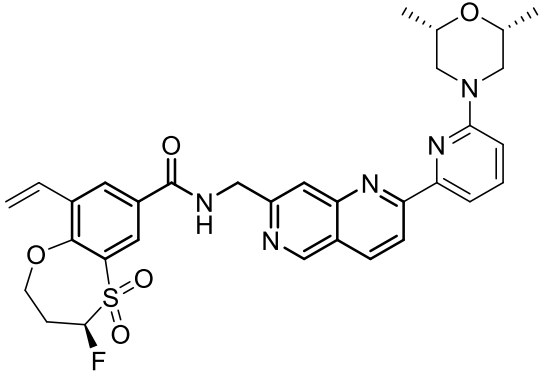
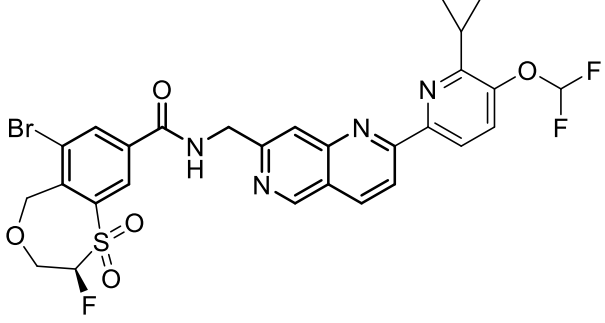
382	 <chem>Clc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)NCC4=CN5C=CC=CC=C5N4C6=CC=CC=C6OC6C(F)CCF)S(=O)(=O)C7=CC=CC=C7C(F)CCF</chem>
383	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)NCC4=CN5C=CC=CC=C5N4C6=CC=CC=C6OC6C(F)CCF)S(=O)(=O)C7=CC=CC=C7C(F)CCF</chem>
384	 <chem>Fc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)NCC4=CN5C=CC=CC=C5N4C6=CC=CC=C6OC6(C)(C)C)S(=O)(=O)C7=CC=CC=C7C(F)CCF</chem>
385	 <chem>Cc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)NCC4=CN5C=CC=CC=C5N4C6=CC=CC=C6OC6C7CC7)S(=O)(=O)C8=CC=CC=C8C(F)CCF</chem>

386	 <chem>Fc1cc2c(c1)sc(=O)(=O)cc2Oc3cc(NC(=O)c4cc(F)cc(=O)Nc5ccc6nc(N7C=CC=C7C8=CC=C8O8)c6cc5)ccc3F</chem>
387	 <chem>Clc1cc2c(c1)sc(=O)(=O)cc2Oc3cc(NC(=O)c4cc(Cl)cc(=O)Nc5ccc6nc(N7C=CC=C7C8=CC=C8O8)c6cc5)ccc3OCC(F)F</chem>
388	 <chem>COc1cc2c(c1)sc(=O)(=O)cc2Oc3cc(NC(=O)c4cc(F)cc(=O)Nc5ccc6nc(N7C=CC=C7C8=CC=C8O8)c6cc5)ccc3OC(F)F</chem>
389	 <chem>CC(F)F[C@H](F)Cc1cc2c(c1)sc(=O)(=O)cc2Oc3cc(NC(=O)c4cc(F)cc(=O)Nc5ccc6nc(N7C=CC=C7C8=CC=C8O8)c6cc5)ccc3OC(F)F</chem>
390	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2C=CC=C2C3=CC=C3O3)C(=O)Nc4cc(F)cc(=O)Nc5ccc6nc(N7C=CC=C7C8=CC=C8O8)c6cc5[C@H](F)CCF</chem>

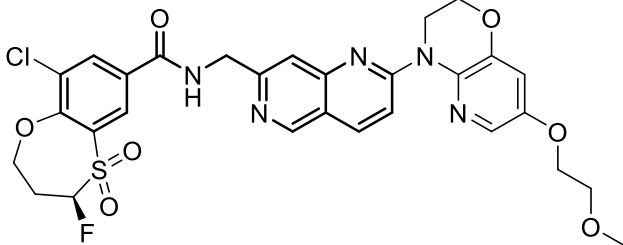
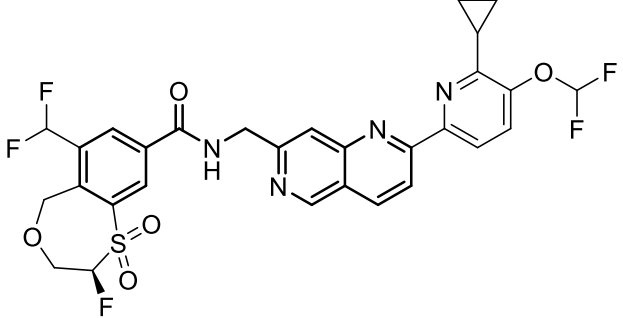
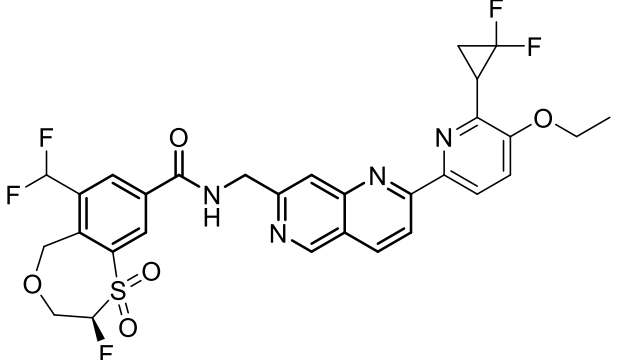
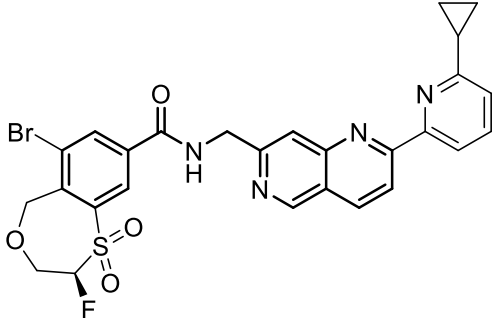
391	
392	
393	
394	
395	

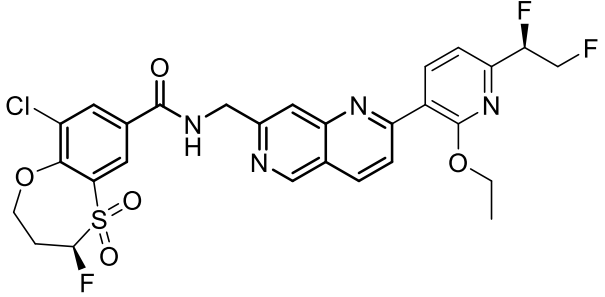
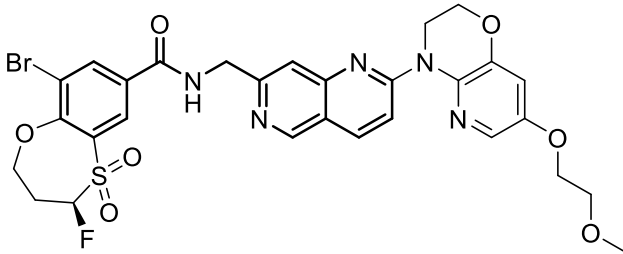
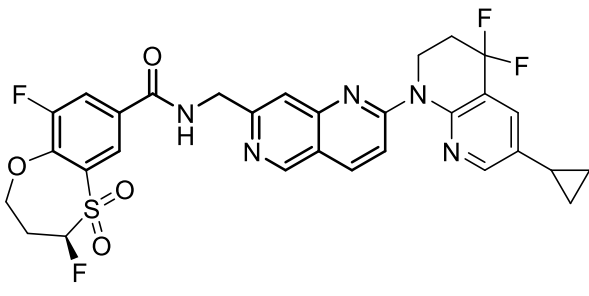
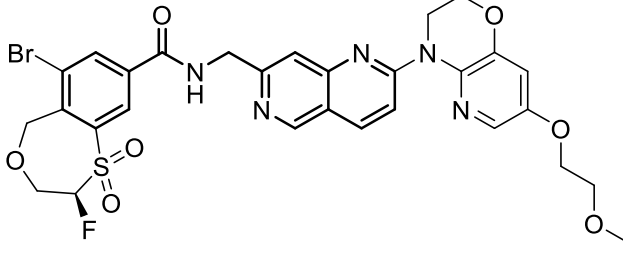
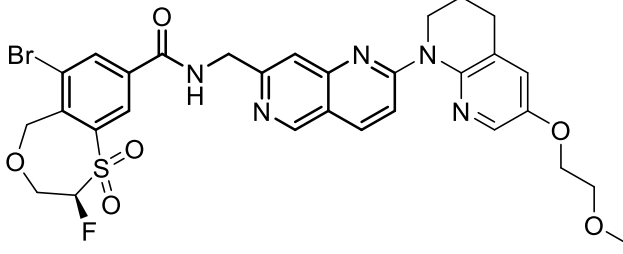
396	 <chem>CC1=CC=C(N1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C(F)=C5C(S(=O)(=O)C(F)COC5)C(F)=C</chem>
397	 <chem>CC1=CC=C(N1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C(C)=C5C(S(=O)(=O)C(F)COC5)C(F)=C</chem>
398	 <chem>CC1=CC=C(N1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C(F)=C5C(S(=O)(=O)C(F)COC5)C(F)=C</chem>
399	 <chem>CC1=CC=C(N1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C(F)=C5C(S(=O)(=O)C(F)COC5)C(F)=C</chem>

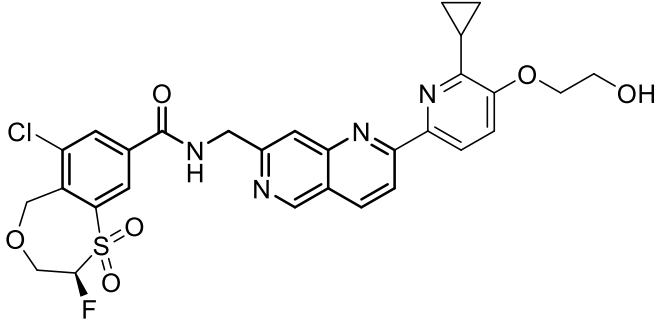
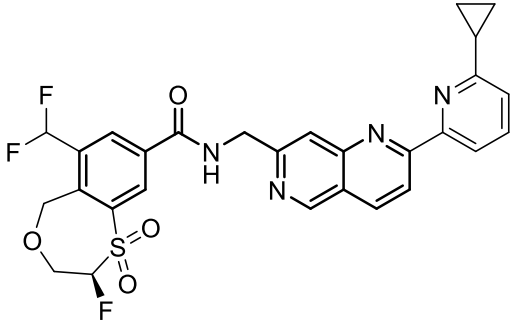
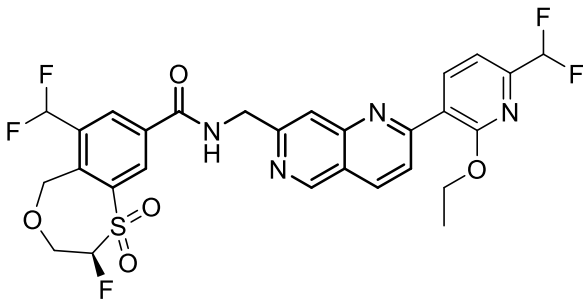
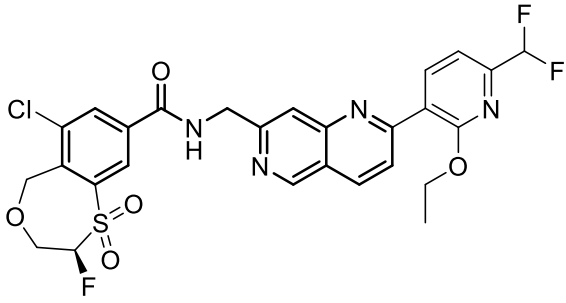
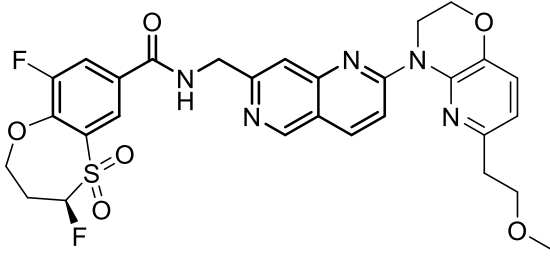
400	Chemical structure 400: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a bromophenyl amide group (4-bromo-2-(difluoromethylsulfonyl)phenoxy) and a quinoline linker. The quinoline is further substituted with a 2-(cyclopropyl)-5-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl group.
401	Chemical structure 401: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a bromophenyl amide group (4-bromo-2-(difluoromethylsulfonyl)phenoxy) and a quinoline linker. The quinoline is further substituted with a 2-(1-methyl-2-(difluoromethoxy)vinyl)pyridin-3-yl group.
402	Chemical structure 402: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a bromophenyl amide group (4-bromo-2-(difluoromethylsulfonyl)phenoxy) and a quinoline linker. The quinoline is further substituted with a 2-(1-methyl-2-(difluoromethoxy)vinyl)pyridin-3-yl group.
403	Chemical structure 403: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a 2-fluorophenyl amide group (2-fluoro-4-(difluoromethylsulfonyl)phenoxy) and a quinoline linker. The quinoline is further substituted with a 2-(cyclopropyl)pyridin-3-yl group.
404	Chemical structure 404: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a 2,3-difluorophenyl amide group (2,3-difluoro-4-(difluoromethylsulfonyl)phenoxy) and a quinoline linker. The quinoline is further substituted with a 5-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl group.

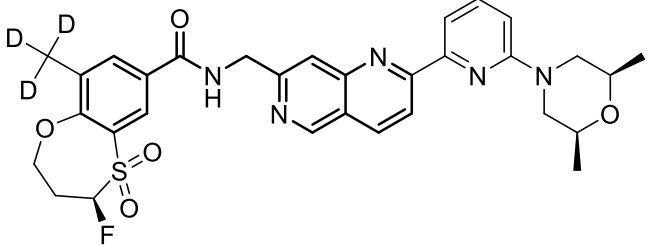
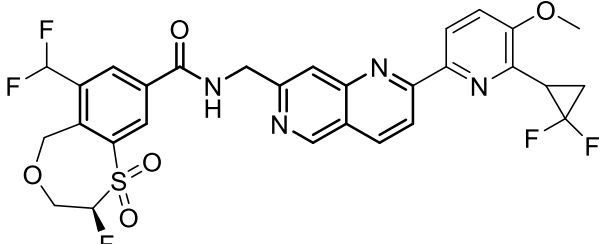
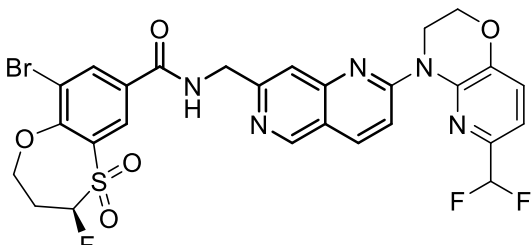
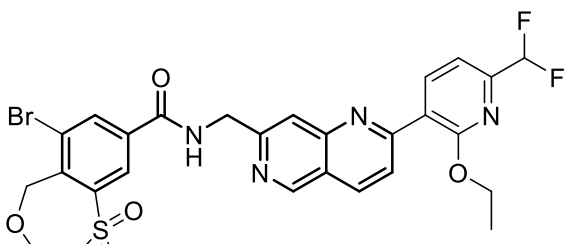
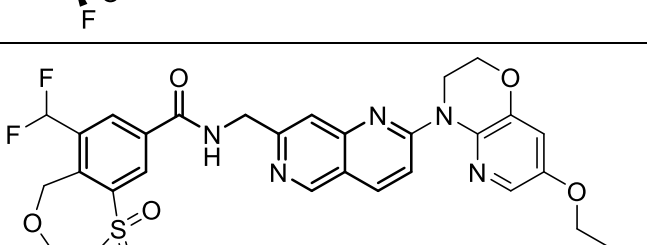
405	 <chem>C[C@H]1CN(C[C@@H]1O)c2ccncc2-c3ccc4nc5ccc(cc4n5)CC(=O)Nc6ccc(F)c(c6)S(=O)(=O)C7OCC[C@H](F)O7</chem>
406	 <chem>CC(F)F[C@H](c1ccncc1-c2ccc3nc4ccc(cc3n4)CC(=O)Nc5ccc(F)c(c5)S(=O)(=O)C6OCC[C@H](F)O6)C7CC7</chem>
407	 <chem>CN1(C)CC(C)(C)OC1-c2ccncc2-c3ccc4nc5ccc(cc4n5)CC(=O)Nc6ccc(F)c(c6)S(=O)(=O)C7OCC[C@H](F)O7</chem>
408	 <chem>CC(F)FOC1=CC=C(C=C1N2C=CC=CC=C2-c3ccc4nc5ccc(cc4n5)CC(=O)Nc6ccc(Br)c(c6)S(=O)(=O)C7OCC[C@H](F)O7</chem>

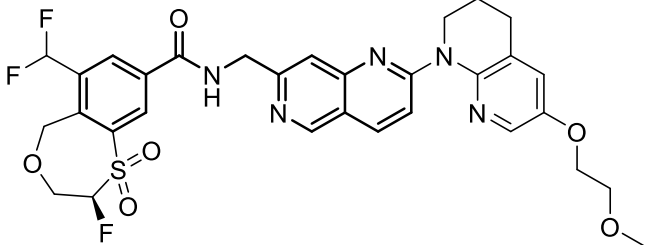
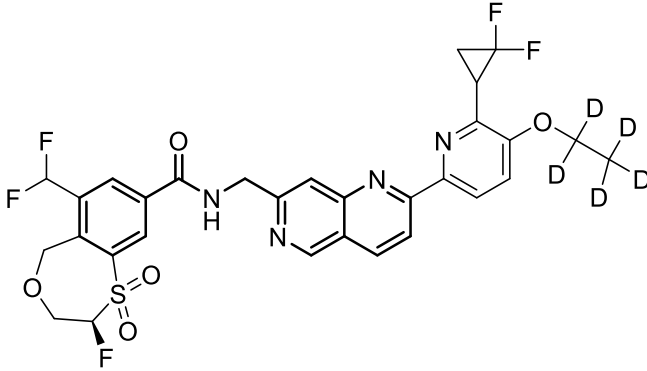
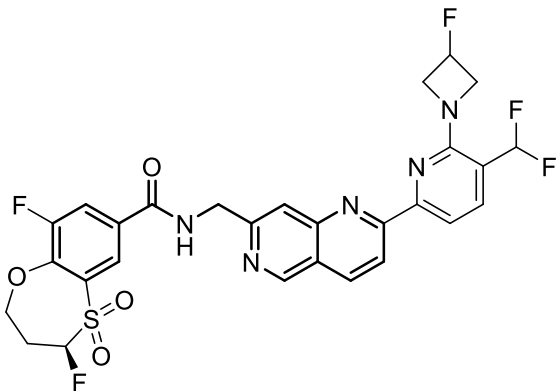
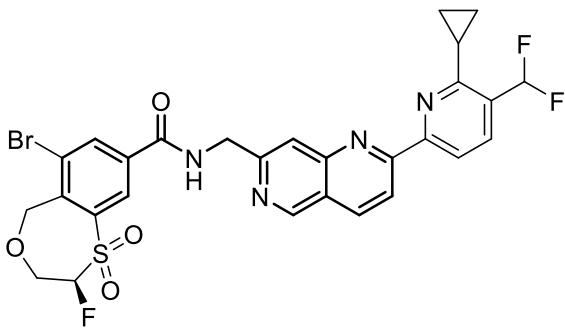
409	 <chem>COc1cc(C(F)F)nc(C1=CN=C2C(=C1)C(=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)S(=O)(=O)C(F)CO)C)cc1</chem>
410	 <chem>COc1cc(C(F)F)nc(C1=CN=C2C(=C1)C(=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)S(=O)(=O)C(F)CO)C)cc1</chem>
411	 <chem>COc1cc(C(F)F)nc(C1=CN=C2C(=C1)C(=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)S(=O)(=O)C(F)CO)C)cc1</chem>
412	 <chem>COc1cc(C(F)F)nc(C1=CN=C2C(=C1)C(=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)S(=O)(=O)C(F)CO)C)cc1</chem>
413	 <chem>COc1cc(C(F)F)nc(C1=CN=C2C(=C1)C(=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)S(=O)(=O)C(F)CO)C)cc1</chem>

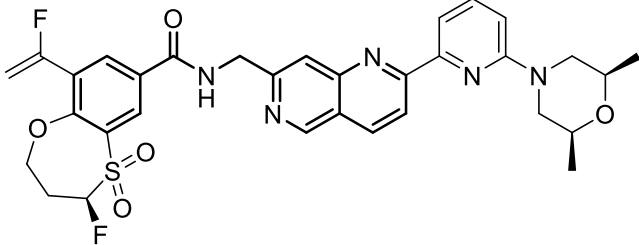
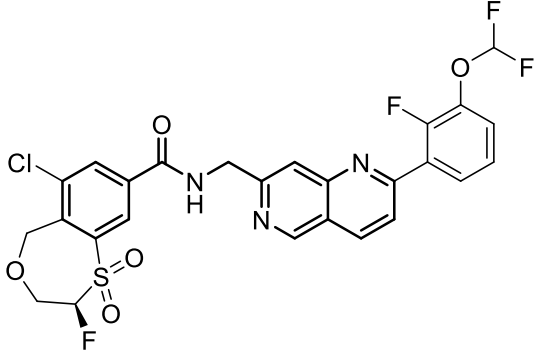
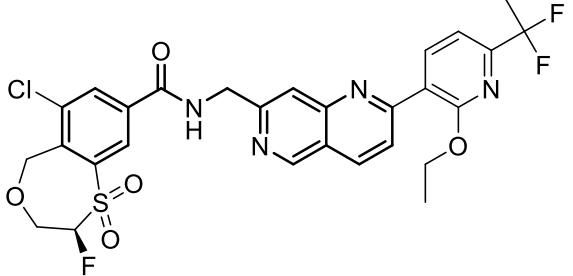
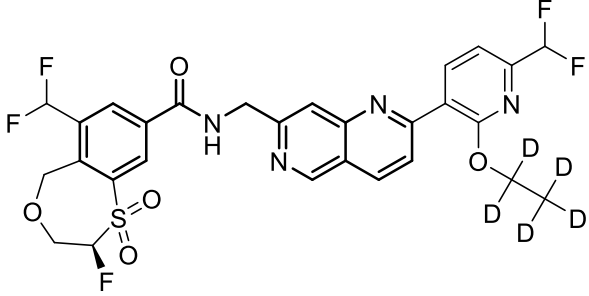
414	
415	
416	
417	

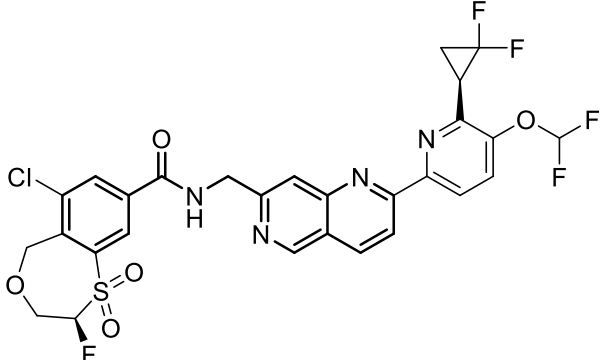
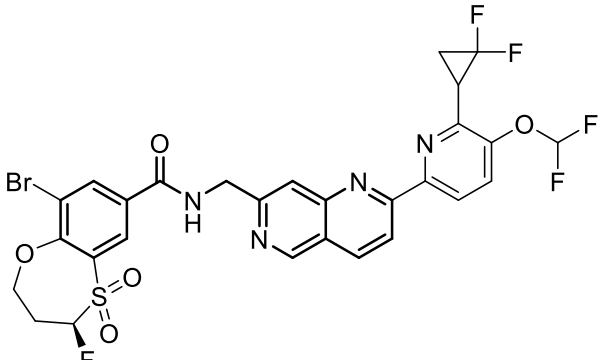
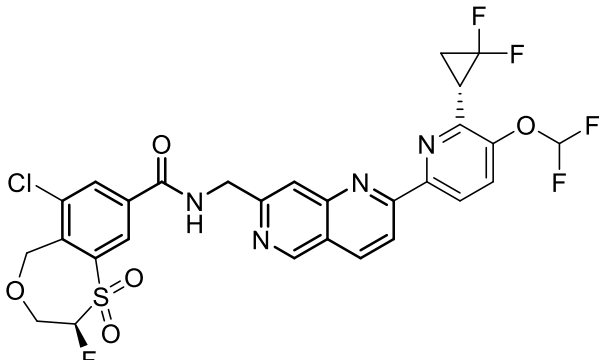
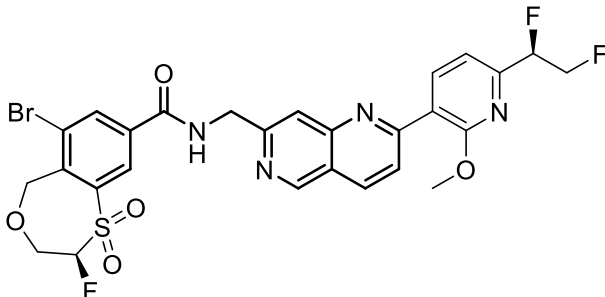
423	
424	
425	
426	
427	

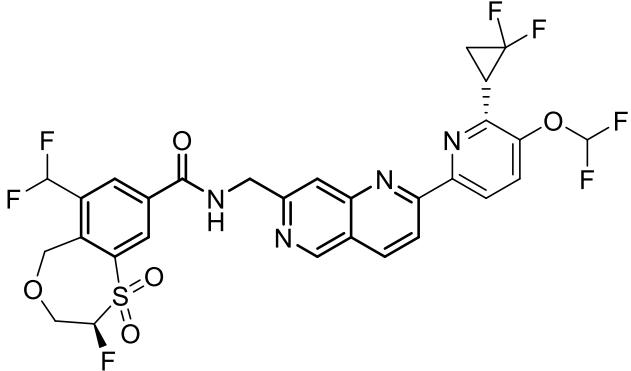
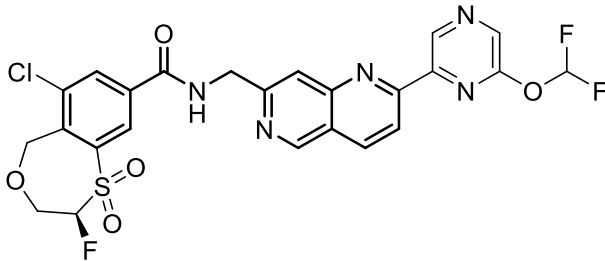
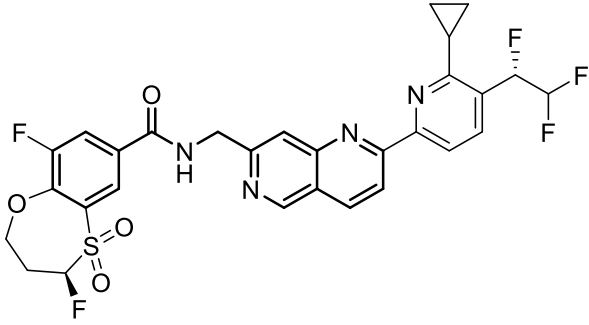
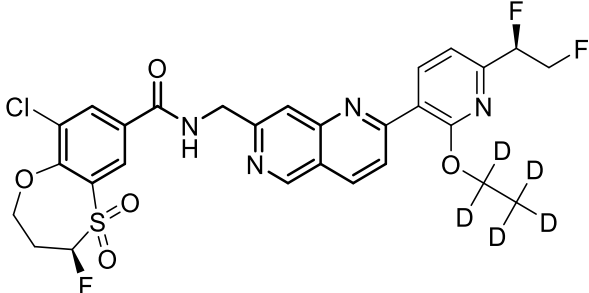
428	 <chem>Clc1ccc(cc1C2=CC3=C(C(=C2)S(=O)(=O)C(F)C3)C(=O)NCCc4ccc5nc(ccc5n4)C6=CC=C(C=C6)C7=CC=CC=C7C7C8</chem>
429	 <chem>Fc1cc(F)ccc1C2=CC3=C(C(=C2)S(=O)(=O)C(F)C3)C(=O)NCCc4ccc5nc(ccc5n4)C6=CC=C(C=C6)C7=CC=CC=C7C7C8</chem>
430	 <chem>Fc1cc(F)ccc1C2=CC3=C(C(=C2)S(=O)(=O)C(F)C3)C(=O)NCCc4ccc5nc(ccc5n4)C6=CC=C(C=C6)C7=CC=CC=C7C7C8</chem>
431	 <chem>Clc1ccc(cc1C2=CC3=C(C(=C2)S(=O)(=O)C(F)C3)C(=O)NCCc4ccc5nc(ccc5n4)C6=CC=C(C=C6)C7=CC=CC=C7C7C8</chem>
432	 <chem>Fc1cc(ccc1C2=CC3=C(C(=C2)S(=O)(=O)C(F)C3)C(=O)NCCc4ccc5nc(ccc5n4)C6=CC=C(C=C6)C7=CC=CC=C7C7C8</chem>

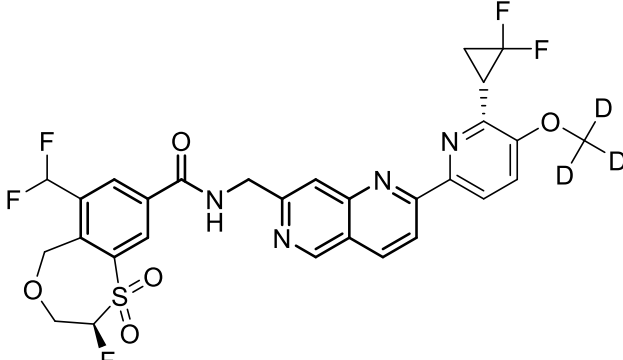
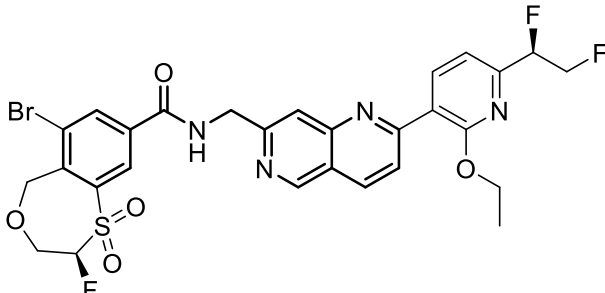
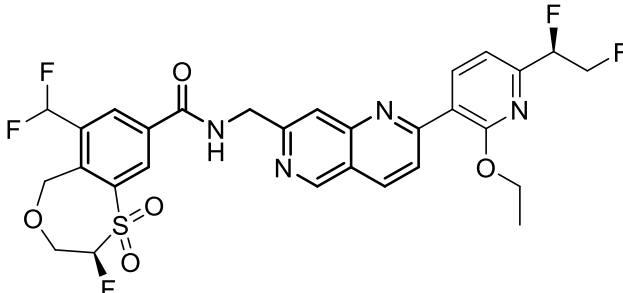
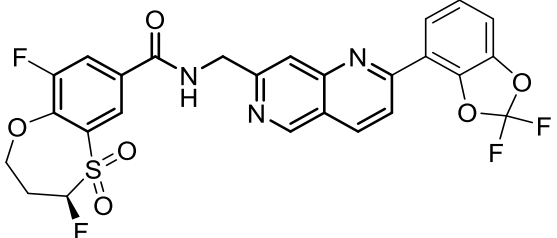
433	 Chemical structure 433: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a sulfonamide group (SO₂NH-) at position 2, a pyridine ring at position 4, and a morpholine ring at position 6. The pyridine ring is further substituted with a methyl group at position 3. The morpholine ring is substituted with a methyl group at position 4.
434	 Chemical structure 434: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a sulfonamide group (SO₂NH-) at position 2, a pyridine ring at position 4, and a morpholine ring at position 6. The pyridine ring is further substituted with a methyl group at position 3. The morpholine ring is substituted with a methyl group at position 4.
435	 Chemical structure 435: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a sulfonamide group (SO₂NH-) at position 2, a pyridine ring at position 4, and a morpholine ring at position 6. The pyridine ring is further substituted with a methyl group at position 3. The morpholine ring is substituted with a methyl group at position 4.
436	 Chemical structure 436: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a sulfonamide group (SO₂NH-) at position 2, a pyridine ring at position 4, and a morpholine ring at position 6. The pyridine ring is further substituted with a methyl group at position 3. The morpholine ring is substituted with a methyl group at position 4.
437	 Chemical structure 437: A benzothiazine derivative. The benzothiazine core is substituted with a sulfonamide group (SO₂NH-) at position 2, a pyridine ring at position 4, and a morpholine ring at position 6. The pyridine ring is further substituted with a methyl group at position 3. The morpholine ring is substituted with a methyl group at position 4.

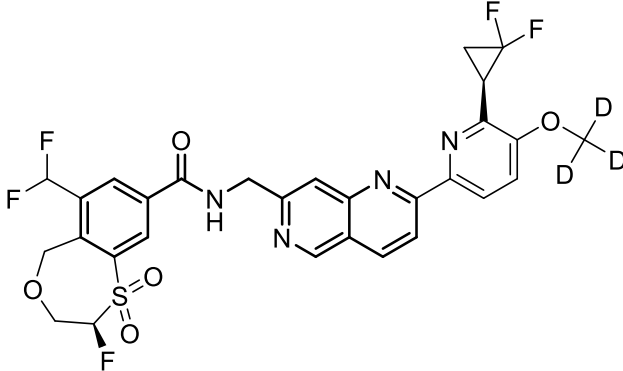
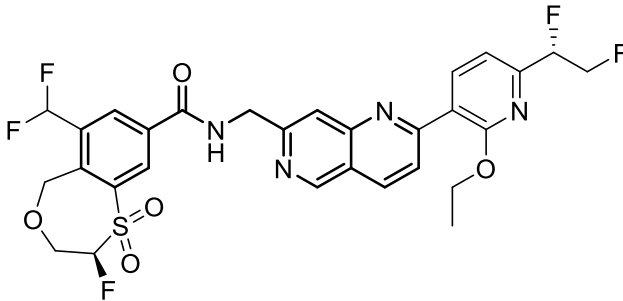
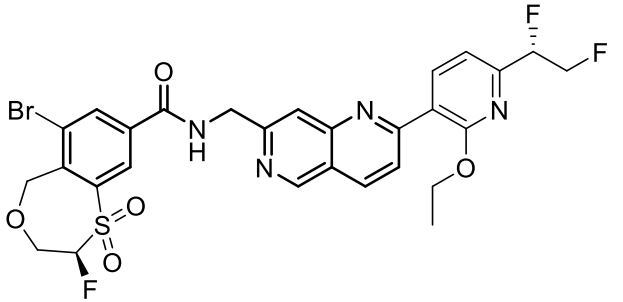
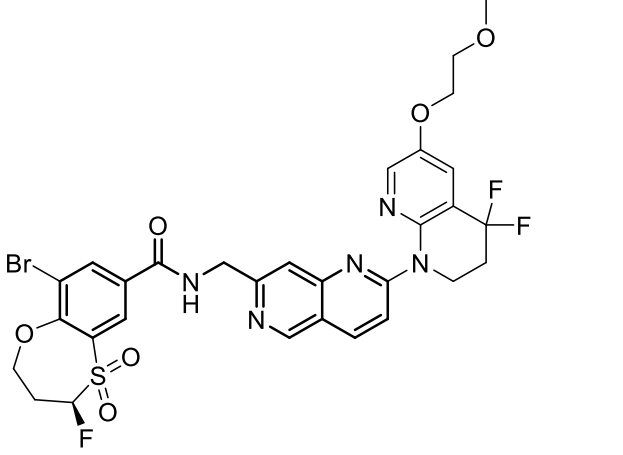
439	 <chem>COCCOC1=CC=C(N1c2cccnc2CNC(=O)c3cc(F)c(F)c(S(=O)(=O)COC3)c3)c4cccnc4</chem>
440	 <chem>FC1(F)C1OC2=CC=C(N2c3cccnc3CNC(=O)c4cc(F)c(F)c(S(=O)(=O)COC4)c4)c5cccnc5</chem>
441	 <chem>FC1=CN=C1C(F)C2=CC=C(N2c3cccnc3CNC(=O)c4cc(F)c(F)c(S(=O)(=O)COC4)c4)c5cccnc5</chem>
442	 <chem>FC1CC1C2=CC=C(N2c3cccnc3CNC(=O)c4cc(Br)c(F)c(S(=O)(=O)COC4)c4)c5cccnc5</chem>

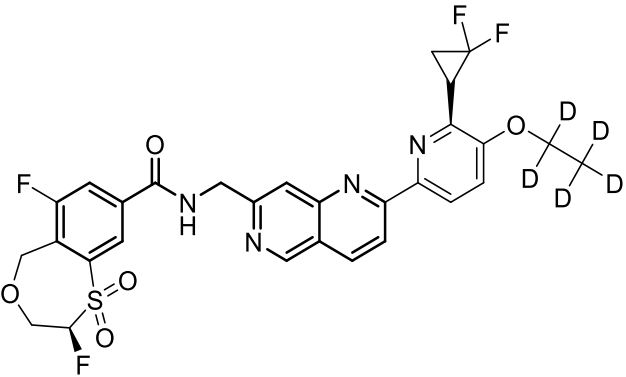
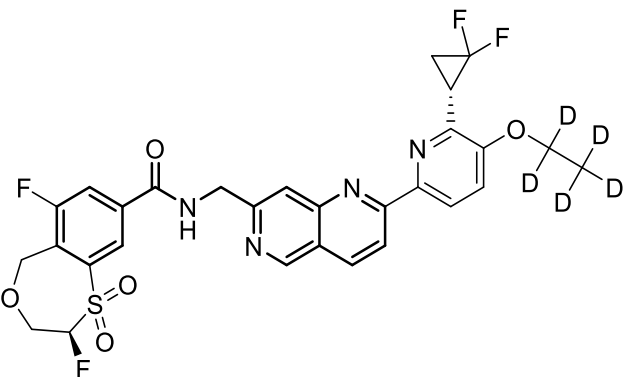
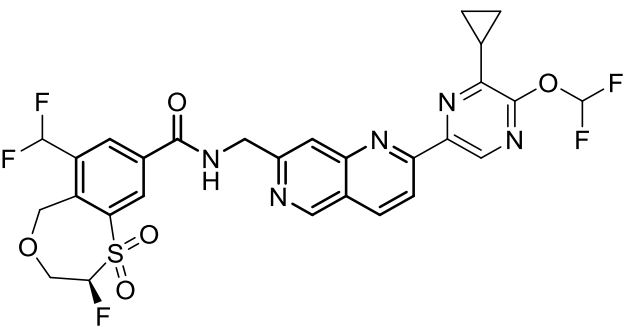
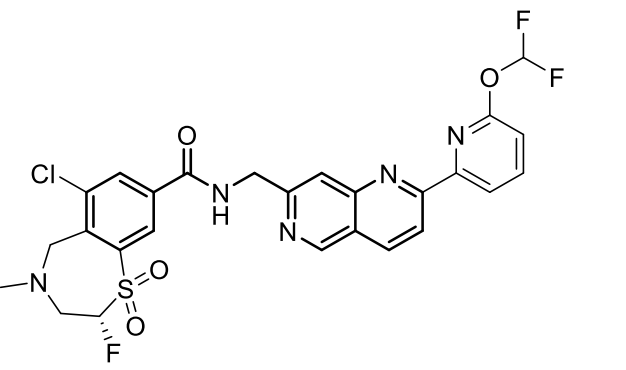
443	
444	
445	
446	

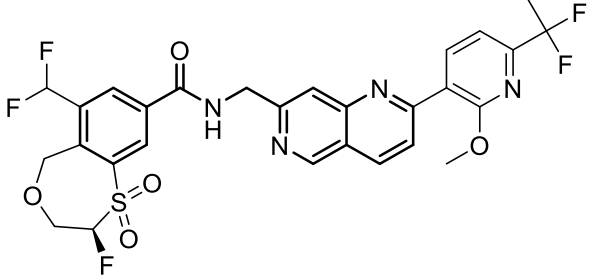
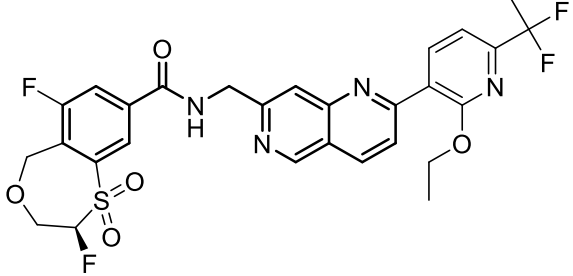
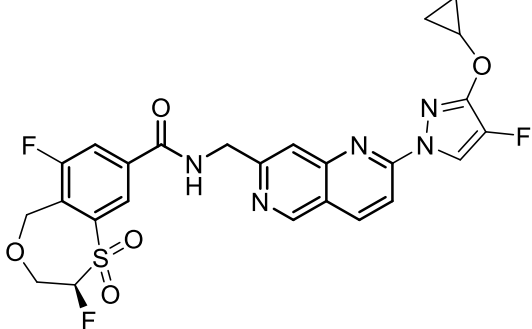
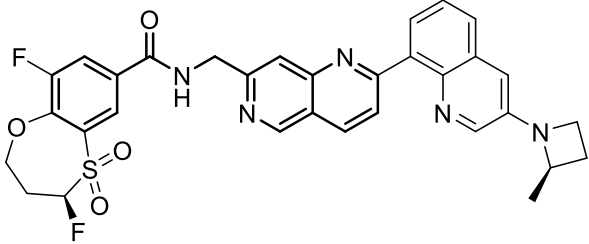
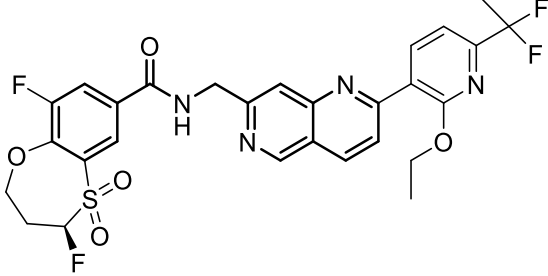
447	 <chem>Clc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)C(F)COC2)C(=O)NCc3nc4ccc(cc4n3)c5ccc(cc5)Oc6ccccc6F</chem>
448	 <chem>Brc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)C(F)COC2)C(=O)NCc3nc4ccc(cc4n3)c5ccc(cc5)Oc6ccccc6F</chem>
449	 <chem>Clc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)C(F)COC2)C(=O)NCc3nc4ccc(cc4n3)c5ccc(cc5)Oc6ccccc6F</chem>
450	 <chem>Brc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)C(F)COC2)C(=O)NCc3nc4ccc(cc4n3)c5ccc(cc5)Oc6ccccc6F</chem>

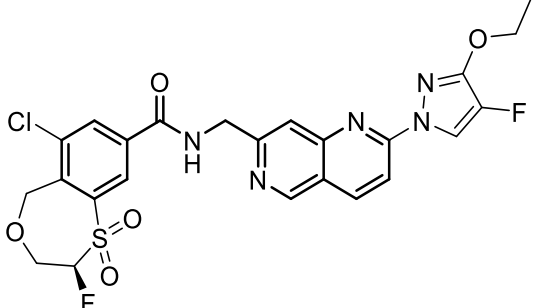
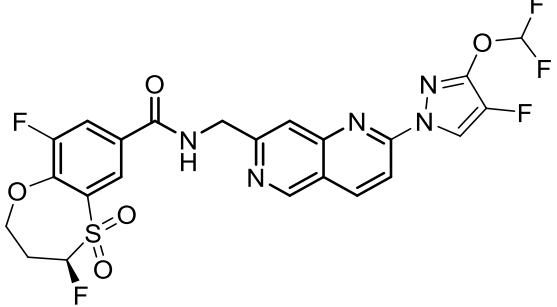
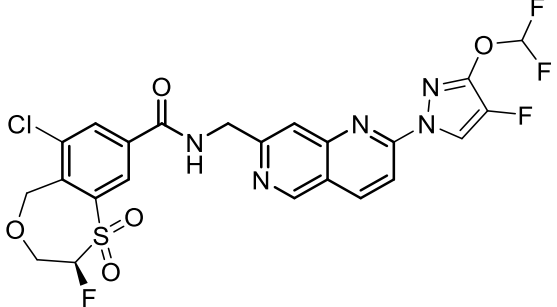
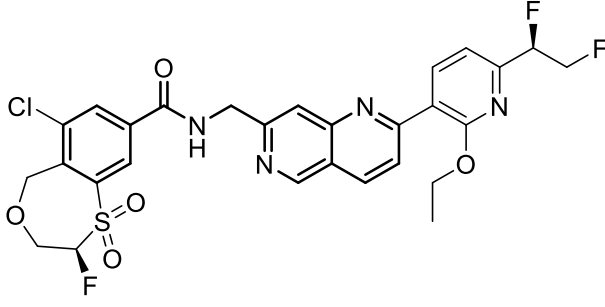
451	 <chem>FC1(F)C(=C(C=C1)S(=O)(=O)OCC2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CN4C=CC=CC=C4N3C5=CC=CC(=C5)OC(F)F)C(F)F</chem>
452	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)OCC2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CN4C=CC=CC=C4N3C5=CC=CC(=C5)OC(F)F</chem>
453	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)OCC2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CN4C=CC=CC=C4N3C5=CC=CC(=C5)C(F)F</chem>
454	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)OCC2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CN4C=CC=CC=C4N3C5=CC=CC(=C5)C(F)F</chem>

455	 <chem>FC1(F)C(=O)NCC2=CN3C=CC=C(N3C4=CC=CC=C4OC(F)(F)F)C2=CC=C1C5=CC(=CC=C5S(=O)(=O)C6=CC(F)=CC=C6O6)F</chem>
456	 <chem>BrC1=CC(=CC=C1C2=CC(F)=CC=C2O2S(=O)(=O)C3=CC(F)=CC=C3O3)C(=O)NCC4=CN5C=CC=C(N5C6=CC=CC=C6OC(F)(F)F)C4=CC=C1</chem>
457	 <chem>FC1(F)C(=O)NCC2=CN3C=CC=C(N3C4=CC=CC=C4OC(F)(F)F)C2=CC=C1C5=CC(=CC=C5S(=O)(=O)C6=CC(F)=CC=C6O6)F</chem>
458	 <chem>Fc1ccc(cc1C2=CC(F)=CC=C2O2S(=O)(=O)C3=CC(F)=CC=C3O3)C(=O)NCC4=CN5C=CC=C(N5C6=CC=CC=C6OC(F)(F)F)C4=CC=C1</chem>

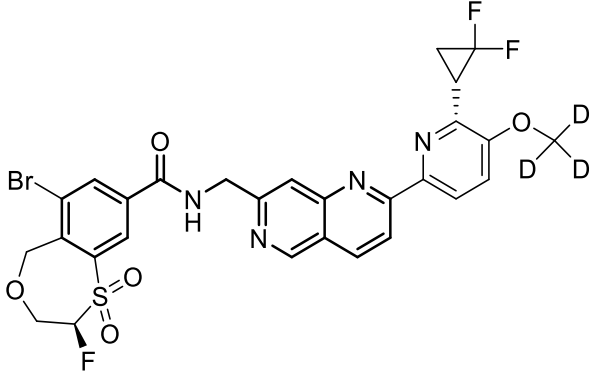
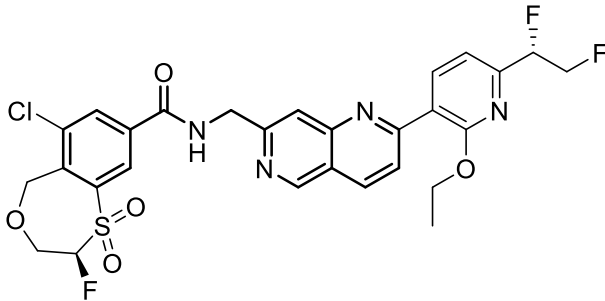
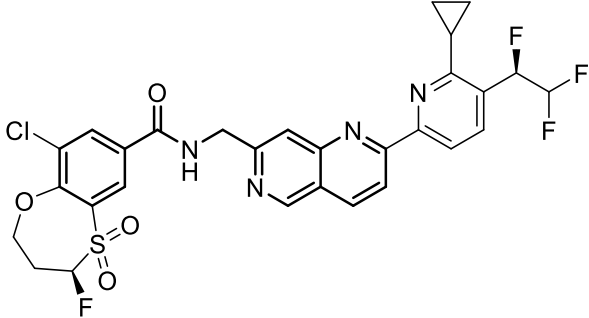
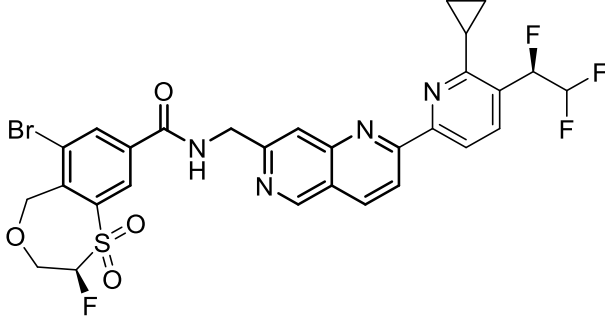
459	 <chem>CC1(C(F)F)N1[C@H]2C=CC(=C2OC3C(C)C(F)(F)F3)c4nc5ccc6c(n4)nc7ccc(cc67)C(=O)Nc8ccc(cc8F)S(=O)(=O)C9OCC(F)CO9</chem>
460	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=N2)C3=CC=CC(=C3)C(=O)Nc4ccc(cc4F)S(=O)(=O)C5OCC(F)CO5CC(F)F</chem>
461	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=N2)C3=CC=CC(=C3)C(=O)Nc4ccc(cc4Br)S(=O)(=O)C5OCC(F)CO5CC(F)F</chem>
462	 <chem>COc1cc2c(cnc12)N3CC(F)(F)CC3c4ccc(cc4)C(=O)Nc5ccc(cc5Br)S(=O)(=O)C6OCC(F)CO6</chem>

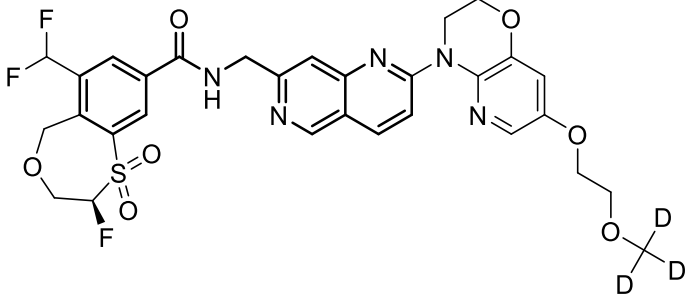
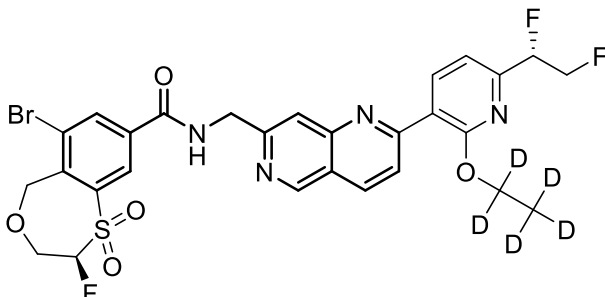
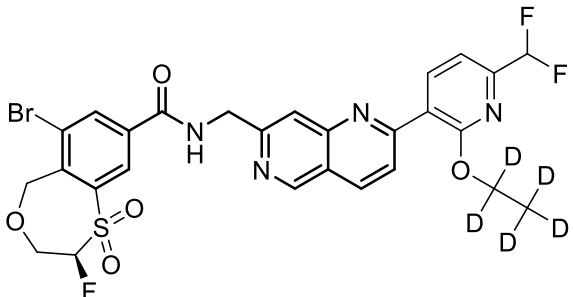
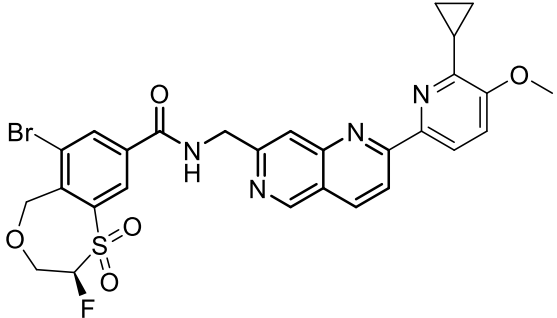
463	
464	
465	
466	

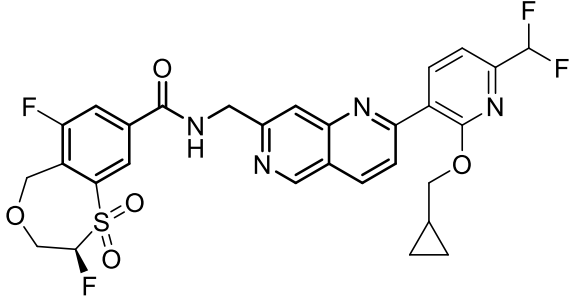
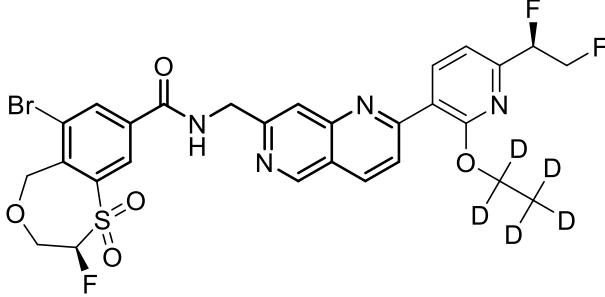
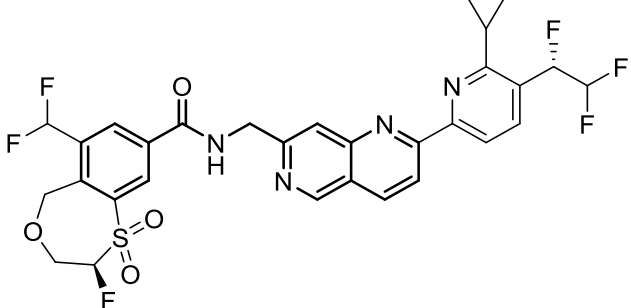
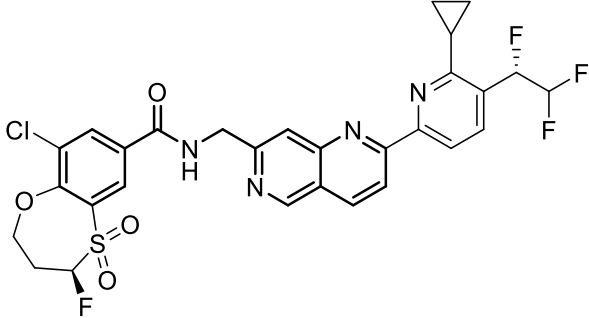
467	
468	
469	
470	
471	

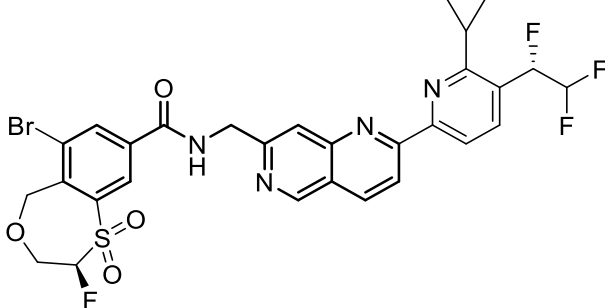
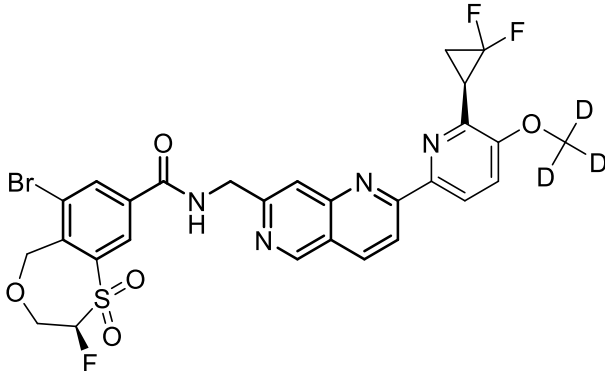
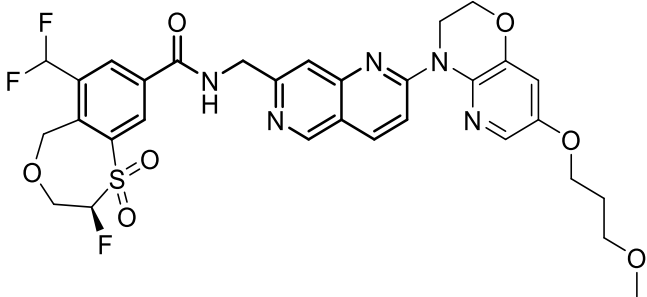
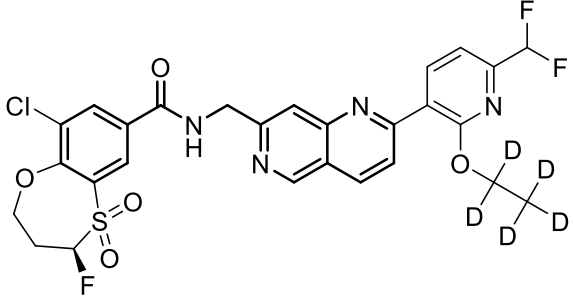
472	 <chem>CCOc1cc(F)nn1-c2ccc3nc(CNC(=O)c4cc(Cl)cc5c4OCCS(=O)(=O)C5F)c3cc2</chem>
473	 <chem>CC(F)(F)Oc1cc(F)nn1-c2ccc3nc(CNC(=O)c4cc(F)cc5c4OCCS(=O)(=O)C5F)c3cc2</chem>
474	 <chem>CC(F)(F)Oc1cc(F)nn1-c2ccc3nc(CNC(=O)c4cc(Cl)cc5c4OCCS(=O)(=O)C5F)c3cc2</chem>
475	 <chem>CCOC1=CC=C(C(=C1N)C2=CC=CC3=C2N=CN=C3C)C4=CC=CC5=C4OCCS(=O)(=O)C5F</chem>

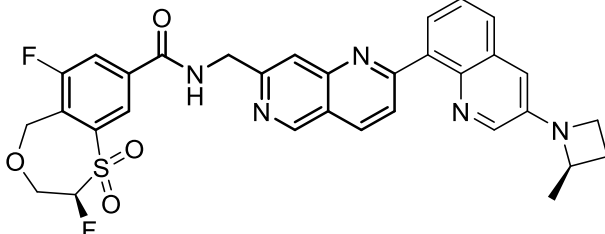
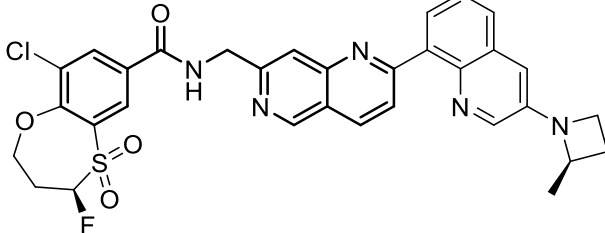
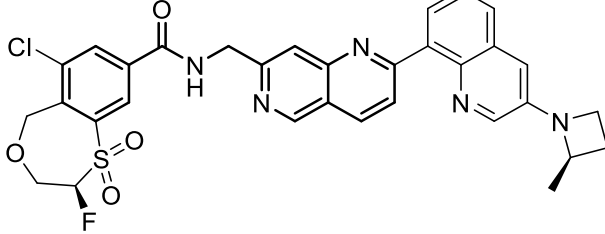
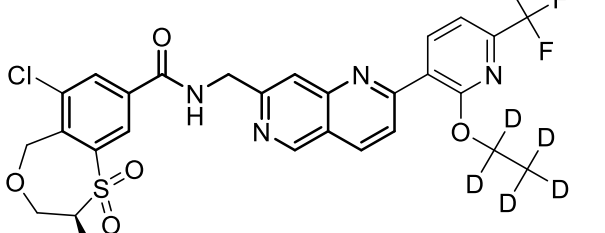
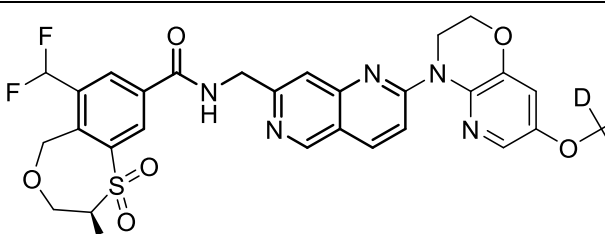
476	Chemical structure 476: A complex molecule featuring a sulfonamide group linked to a quinoline ring, which is further substituted with a cyclopropyl group and a 2,2,2-trifluoroethyl group.
477	Chemical structure 477: A complex molecule featuring a sulfonamide group linked to a quinoline ring, which is further substituted with a 2-ethoxy-2H-chromene group.
478	Chemical structure 478: A complex molecule featuring a sulfonamide group linked to a quinoline ring, which is further substituted with a 2-(2,2,2-trifluoroethyl) group and a 2,2,2-trifluoroethyl group.
479	Chemical structure 479: A complex molecule featuring a sulfonamide group linked to a quinoline ring, which is further substituted with a 2-(2,2,2-trifluoroethyl) group and a 2,2,2-trifluoroethyl group.

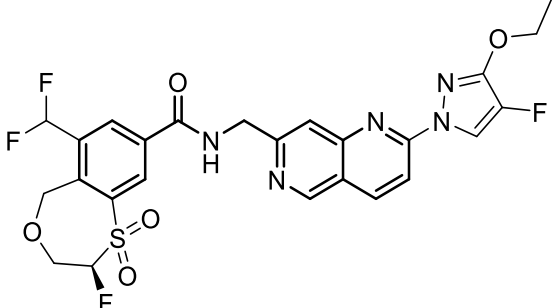
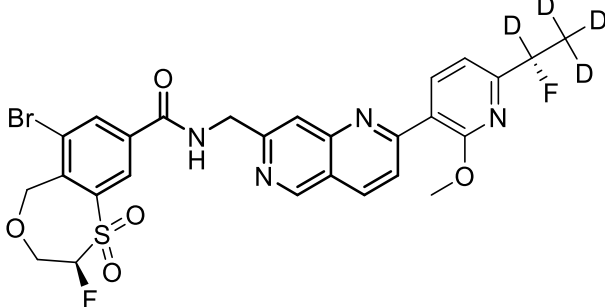
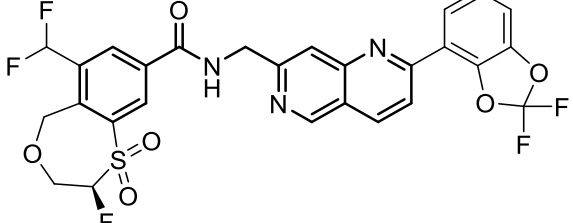
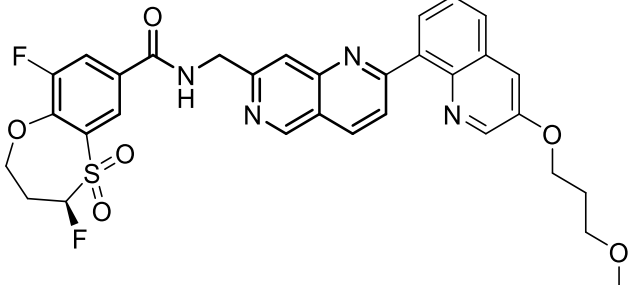
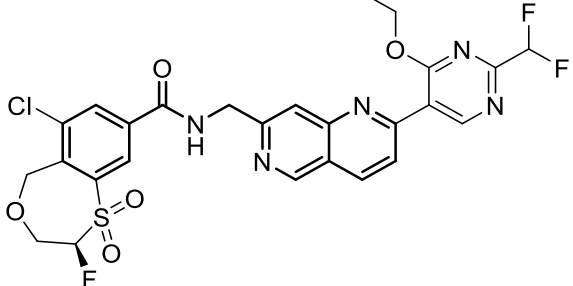
480	 <chem>Brc1ccc(cc1C(=O)NCC2=CN3C=CC=C(C=C3N2)c4ccc(nc4)OC(F)(F)F)S(=O)(=O)C1COC(F)C1</chem>
481	 <chem>Clc1ccc(cc1C(=O)NCC2=CN3C=CC=C(C=C3N2)c4ccc(nc4)OCCF)S(=O)(=O)C1COC(F)C1</chem>
482	 <chem>Clc1ccc(cc1C(=O)NCC2=CN3C=CC=C(C=C3N2)c4ccc(nc4)C5CC5C(F)(F)F)S(=O)(=O)C1COC(F)C1</chem>
483	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1C(=O)NCC2=CN3C=CC=C(C=C3N2)c4ccc(nc4)C5CC5C(F)(F)F)S(=O)(=O)C1COC(F)C1</chem>

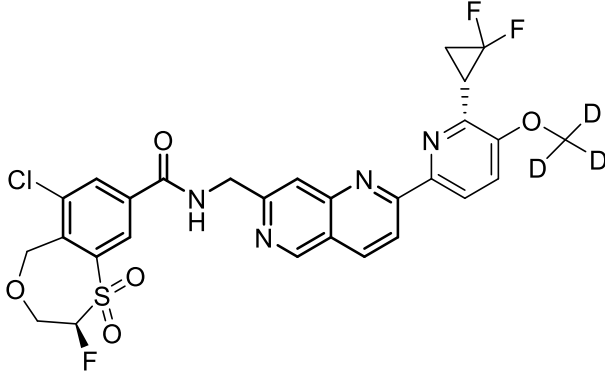
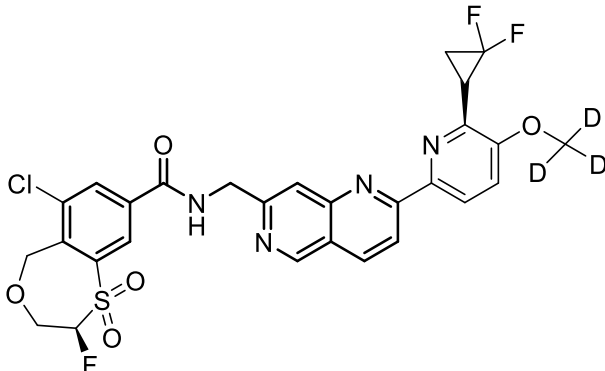
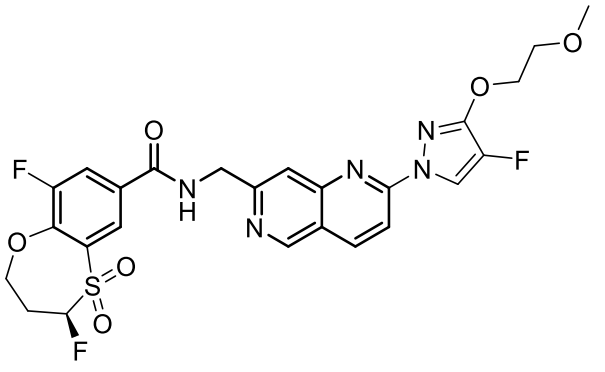
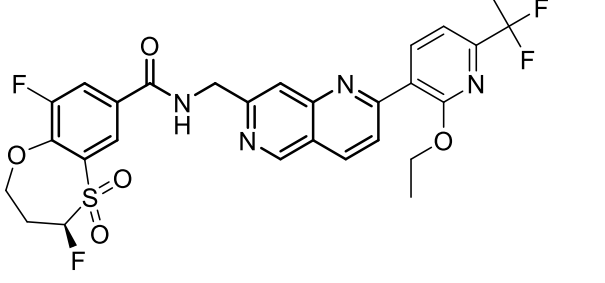
484	
485	
486	
487	

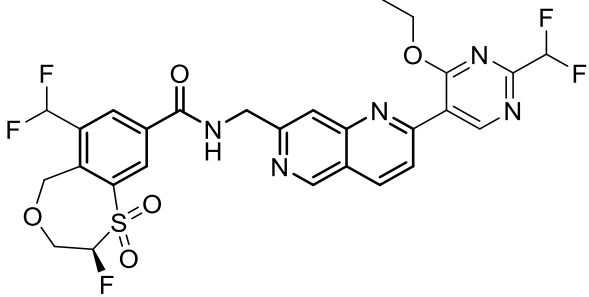
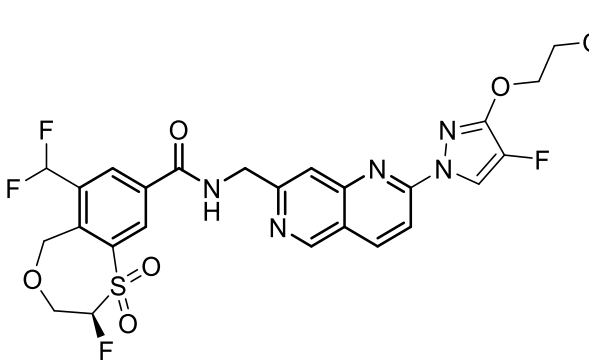
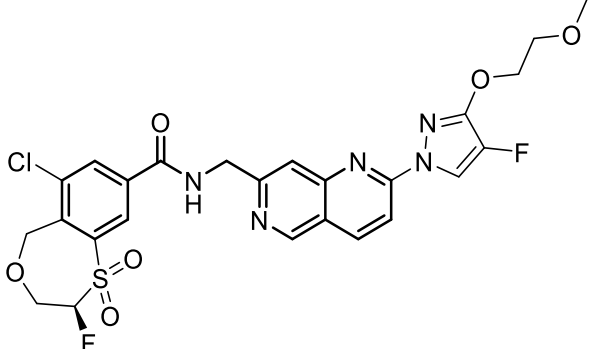
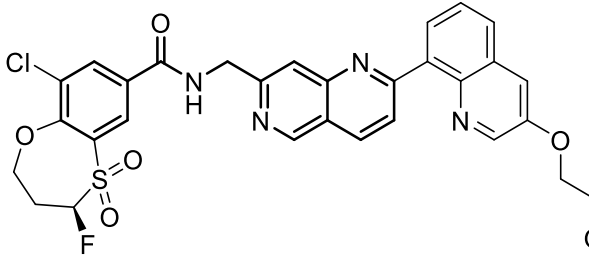
488	
489	
490	
491	

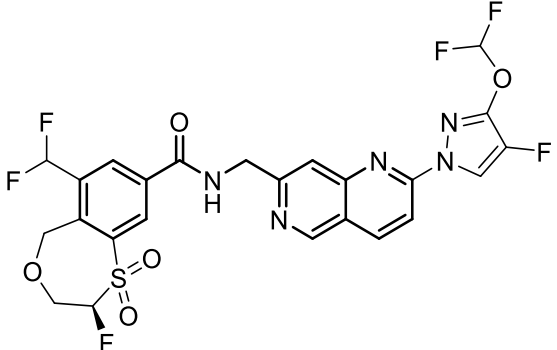
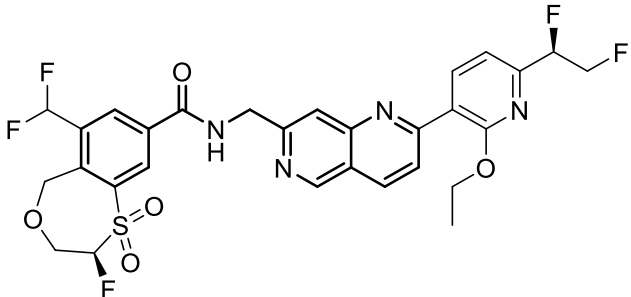
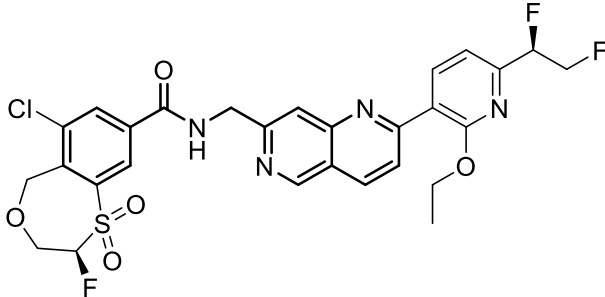
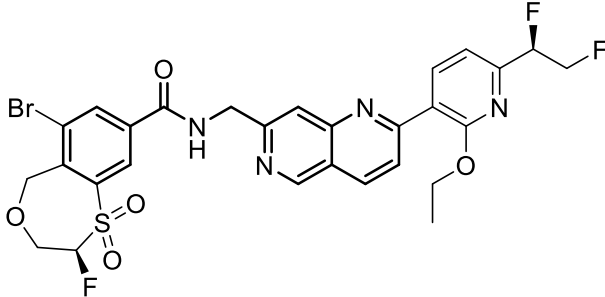
492	
493	
494	
495	

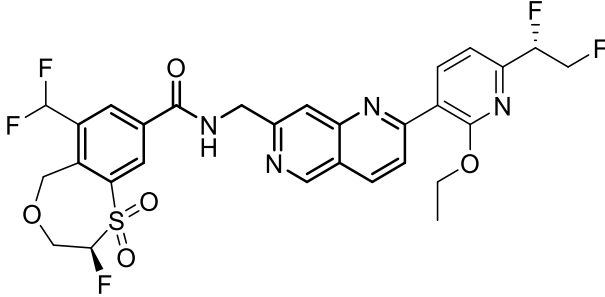
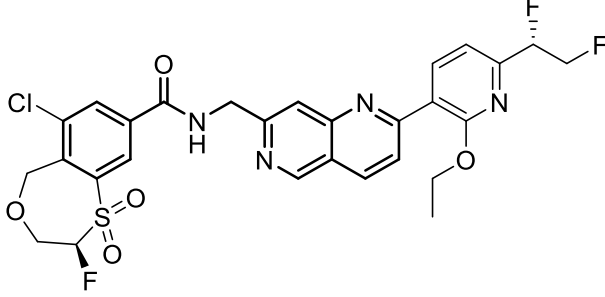
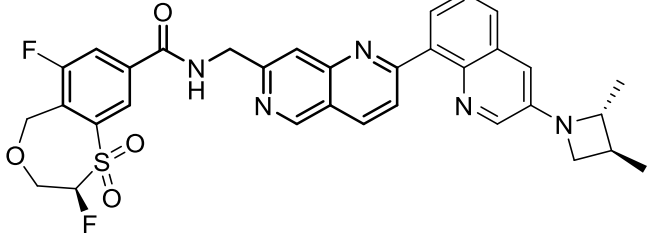
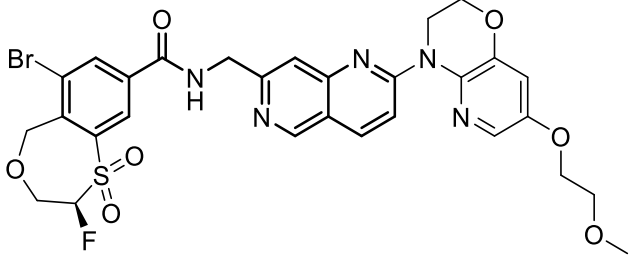
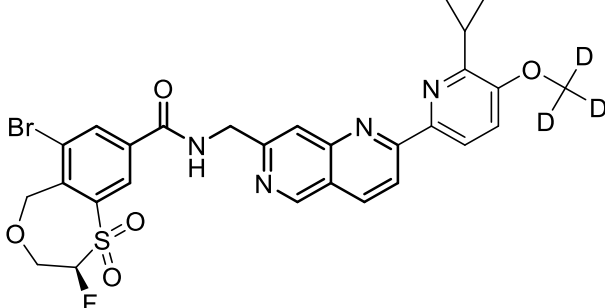
496	
497	
498	
499	
500	

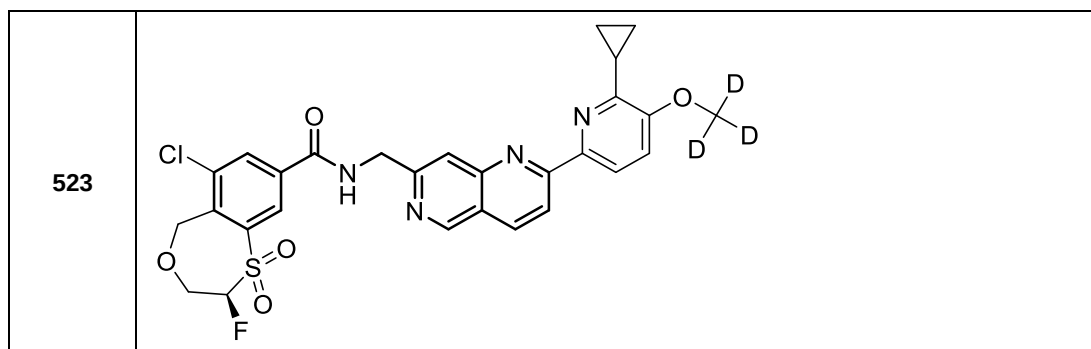
501	 <chem>CCOc1cc(F)nn1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3NC(=O)c4cc(F)c(F)cc4C5=CC(=O)S(=O)(C5)O</chem>
502	 <chem>COC1=CC=C(C(=C1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3NC(=O)c4cc(Br)cc4C5=CC(=O)S(=O)(C5)O)C(F)(F)F</chem>
503	 <chem>Fc1cc(F)cc(C(=O)NCC2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4OC(F)(F)O4)cc1C5=CC(=O)S(=O)(C5)O</chem>
504	 <chem>COCOCOC1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3NC(=O)c4cc(F)cc(OC)c4C5=CC(=O)S(=O)(C5)O</chem>
505	 <chem>CCOc1cc(F)c(F)nn1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3NC(=O)c4cc(Cl)cc4C5=CC(=O)S(=O)(C5)O</chem>

506	
507	
508	
509	

510	 <chem>CCOC1=NC(C(F)F)=NC=C1c2ccc3nc4ccc(cc4n3)CCNC(=O)c5cc(F)cc(cc5C6OCCS(=O)(=O)C6)F</chem>
511	 <chem>COCOC1=NC(C(F)F)=NN1c2ccc3nc4ccc(cc4n3)CCNC(=O)c5cc(F)cc(cc5C6OCCS(=O)(=O)C6)F</chem>
512	 <chem>COCOC1=NC(C(F)F)=NN1c2ccc3nc4ccc(cc4n3)CCNC(=O)c5cc(Cl)cc(cc5C6OCCS(=O)(=O)C6)F</chem>
513	 <chem>COCc1ccc2nc3ccc(cc3n2)c4ccc5nc6ccc(cc6n5)CCNC(=O)c7cc(Cl)cc(cc7C8OCCS(=O)(=O)C8)F</chem>

514	 <chem>O=C(NCc1ccc2nc3cc(C4=CN(C4)c5cc(F)c(OC(F)F)c5)ccn3cc2n1)c6cc(F)c(F)c7c6OCCS(=O)(=O)F7</chem>
515	 <chem>CCOc1cc(C2=CC(=CN2)Cc3ccc4nc(C5=CC(=CC=C5)C(=O)NCC6=CC(=CC=C6)C(F)C(F)C7OCCS(=O)(=O)F7)ccn3)cc(F)C(F)C1</chem>
516	 <chem>CCOc1cc(C2=CC(=CN2)Cc3ccc4nc(C5=CC(=CC=C5)C(=O)NCC6=CC(=CC=C6)C(F)C(F)C7OCCS(=O)(=O)F7)ccn3)cc(F)C(F)C1</chem>
517	 <chem>CCOc1cc(C2=CC(=CN2)Cc3ccc4nc(C5=CC(=CC=C5)C(=O)NCC6=CC(=CC=C6)C(F)C(F)C7OCCS(=O)(=O)F7)ccn3)cc(F)C(F)C1</chem>

518	
519	
520	
521	
522	



En algunas modalidades, el compuesto tiene una relación de IC₅₀ de BRG1 a IC₅₀ de BRM de al menos 5. En algunas modalidades, el compuesto tiene una relación de IC₅₀ de BRG1 a IC₅₀ de BRM de al menos 7. En algunas modalidades, el compuesto

5 tiene una relación de IC₅₀ de BRG1 a IC₅₀ de BRM de al menos 10. En algunas modalidades, el compuesto tiene una relación de IC₅₀ de BRG1 a IC₅₀ de BRM de al menos 15. En algunas modalidades, el compuesto tiene una relación de IC₅₀ de BRG1 a IC₅₀ de BRM de al menos 20. En algunas modalidades, el compuesto tiene una relación de IC₅₀ de BRG1 a IC₅₀ de BRM de al menos 25. En algunas modalidades, el

10 compuesto tiene una relación de BRG1 IC₅₀ de BRG1 a IC₅₀ de BRM de al menos 30.

En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención presenta un método para disminuir la actividad

15 de un complejo BAF en una célula, el método implica poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos anteriores o una composición farmacéutica de estos.

En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa.

En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar un trastorno relacionado con el complejo BAF en un sujeto que lo necesita, método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos
5 anteriores o una composición farmacéutica de estos.

En algunas modalidades, el trastorno relacionado con el complejo BAF es cáncer.

En otro aspecto, la invención presenta un método para inhibir BRM, el método implica poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de
10 cualquiera de los compuestos anteriores o una composición farmacéutica de estos. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa.

En otro aspecto, la invención presenta un método para inhibir BRG1, el método implica poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos anteriores o una composición farmacéutica de
15 estos. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa.

En otro aspecto, la invención presenta un método para inhibir BRM y BRG1, el método implica poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos anteriores o una composición farmacéutica de
estos. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa.

20 En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar un trastorno relacionado con una mutación de pérdida de función de BRG1 en un sujeto que lo

necesita, el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores o una composición farmacéutica de estos.

En algunas modalidades, el trastorno relacionado con una mutación de pérdida de función de BRG1 es cáncer. En otras modalidades, se determina que el sujeto
5 tiene un trastorno de pérdida de función de BRG1, por ejemplo, se determina que tiene un cáncer de pérdida de función de BRG1 (por ejemplo, se ha determinado que el cáncer incluye células cancerosas con pérdida de función de BRG1).

En otro aspecto, la invención presenta un método para inducir la apoptosis en una célula, donde el método implica poner en contacto la célula con una cantidad
10 eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores o una composición farmacéutica de estos. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa.

En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores o una composición farmacéutica de estos.

15 En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de origen primario desconocido, glioma, cáncer de mama, melanoma, cáncer de piel no melanoma, cáncer de endometrio, cáncer esofagogástrico, cáncer de páncreas, cáncer hepatobiliar, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de ovario, cáncer
20 de cabeza y cuello, carcinoma de células renales, cáncer de huesos, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, tumor embrionario, tumor de células germinales, cáncer de cuello uterino, tiroides cáncer,

cáncer de glándulas salivales, tumor neuroendocrino gastrointestinal, sarcoma uterino, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer del CNS tumor tímico, carcinoma adrenocortical, cáncer apendicular, cáncer de intestino delgado, o cáncer de pene.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el cáncer
 5 es cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de origen primario desconocido, glioma, cáncer de mama, melanoma, cáncer de piel no melanoma, cáncer de endometrio, o cáncer de pene.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el cáncer es un cáncer resistente a los medicamentos o que no ha respondido a una terapia previa
 10 (por ejemplo, vemurafenib, dacarbazina, un inhibidor de CTLA4, un inhibidor de PD1, terapia con interferón, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de MEK, radioterapia, temozolimida, irinotecán, una terapia CAR-T, herceptin, perjeta, tamoxifeno, xeloda, docetaxol, agentes de platino, tales como carboplatino, taxanos tales como paclitaxel y docetaxel, inhibidores de ALK, inhibidores de MET, alimta, abraxane, Adriamycin®,
 15 gemcitabina, Avastin, halaven, neratinib, un inhibidor de PARP, ARN810, un inhibidor de mTOR, topotecán, gemcitabina, un inhibidor de VEGFR2, un antagonista del receptor de folato, demcizumab, fosbretabulin o un inhibidor de PDL1).

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el cáncer tiene o se ha determinado que tiene mutaciones de BRG1. En algunas modalidades de
 20 cualquiera de los métodos anteriores, las mutaciones de BRG1 son homocigóticas. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el cáncer no tiene, o se ha determinado que no tiene, una mutación del receptor del factor de crecimiento

epidérmico (EGFR). En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el cáncer no tiene, o se ha determinado que no tiene, una mutación conductora de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK). En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el cáncer tiene, o se ha determinado que tiene, una mutación de

5 KRAS. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, la mutación de BRG1 está en el dominio catalítico ATPasa de la proteína. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, la mutación de BRG1 es una eliminación en el extremo C de BRG1.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para tratar un

10 trastorno relacionado con BAF (p. ej., cáncer o infecciones virales) en un sujeto que lo necesita. Este método incluye poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores. En algunas modalidades, el trastorno es una infección viral con un virus de la familia

15 Retroviridae tal como los lentivirus (p. ej., el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y los deltaretrovirus (p. ej., el virus de la leucemia de linfocitos T humanos I (HTLV-I), virus de la leucemia de linfocitos T humanos II (HTLV-II)), familia Hepadnaviridae (p. ej., virus de la hepatitis B (HBV)), familia Flaviviridae (p. ej., virus de la hepatitis C (HCV)), familia Adenoviridae (p. ej., adenovirus humano), familia

20 Herpesviridae (p. ej., citomegalovirus humano (HCMV), virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple 1 (HSV-1), virus del herpes simple 2 (HSV-2), virus del herpes humano 6 (HHV-6), herpesvirus K*, CMV, virus de la varicela-zoster), familia

Papillomaviridae (p. ej., virus del papiloma humano (HPV, HPV E1)), familia Parvoviridae (p. ej., parvovirus B19), familia Polyomaviridae (p. ej., virus JC y virus BK), familia Paramyxoviridae (p. ej., virus del sarampión), familia Togaviridae (p. ej., virus de la rubéola). En algunas modalidades, el trastorno es Coffin Siris,

5 neurofibromatosis (p. ej., NF-1, NF-2, o Schwannomatosis), o meningioma múltiple.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para tratar una infección viral en un sujeto que lo necesita. Este método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquiera de las composiciones

10 farmacéuticas anteriores. En algunas modalidades, la infección viral es una infección con un virus de la familia Retroviridae tales como los lentivirus (p. ej., el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y los deltaretrovirus (p. ej., el virus de la leucemia de linfocitos T humanos I (HTLV-I), virus de la leucemia de linfocitos T humanos II (HTLV-II)), familia Hepadnaviridae (p. ej., virus de la hepatitis B

15 (HBV)), familia Flaviviridae (p. ej., virus de la hepatitis C (HCV)), familia Adenoviridae (p. ej., adenovirus humano), familia Herpesviridae (p. ej., citomegalovirus humano (HCMV), virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple 1 (HSV-1), virus del herpes simple 2 (HSV-2), virus del herpes humano 6 (HHV-6), herpesvirus K*, CMV, virus de la varicela-zoster), familia Papillomaviridae (p. ej.,

20 virus del papiloma humano (HPV, HPV E1)), familia Parvoviridae (p. ej., parvovirus B19), familia Polyomaviridae (p. ej., virus JC y virus BK), familia Paramyxoviridae (p. ej., virus del sarampión), o familia Togaviridae (p. ej., virus de la rubéola).

En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de huesos, carcinoma de células renales, o un cáncer hematológico en un sujeto que lo necesita, el método incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos
5 anteriores o composiciones farmacéuticas de estos.

En otro aspecto, la invención presenta un método para reducir el crecimiento tumoral de melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de huesos, carcinoma de células renales, o un cáncer hematológico en un sujeto que lo necesita, el método incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de
10 cualquiera de los compuestos anteriores o composiciones farmacéuticas de estos.

En otro aspecto, la invención presenta un método para suprimir la progresión metastásica de melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de huesos, carcinoma de células renales, o un cáncer hematológico en un sujeto, el método incluye administrar una cantidad efectiva de cualquiera de los
15 compuestos anteriores o composiciones farmacéuticas de estos.

En otro aspecto, la invención presenta un método para suprimir la colonización metastásica de melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de huesos, carcinoma de células renales, o un cáncer hematológico en un sujeto, el método incluye administrar una cantidad efectiva de cualquiera de los
20 compuestos anteriores o composiciones farmacéuticas de estos.

En otro aspecto, la invención presenta un método para reducir el nivel y/o la actividad de BRG1 y/o BRM en un melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama,

cáncer de huesos, carcinoma de células renales, o célula de cáncer hematológico, el método incluye poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos anteriores o composiciones farmacéuticas de estos.

En algunas modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, el
 5 melanoma, el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el cáncer de huesos, el carcinoma de células renales o las células hematológicas se encuentran en un sujeto.

En algunas modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, la cantidad efectiva del compuesto reduce el nivel y/o la actividad de BRG1 en al menos un 5 % (por ejemplo, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 10 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) en comparación con una referencia. En algunas modalidades, la cantidad efectiva del compuesto reduce el nivel y/o la actividad de BRG1 en al menos un 50 % (por ejemplo, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) en comparación con una referencia. En algunas modalidades, la cantidad efectiva del
 15 compuesto reduce el nivel y/o la actividad de BRG1 en al menos un 90 % (por ejemplo, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %).

En algunas modalidades, la cantidad efectiva del compuesto reduce el nivel y/o la actividad de BRG1 en al menos un 5 % (p. ej., 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 20 85 %, 90 %, o 95 %) en comparación con una referencia para al menos 12 horas (p. ej., 14 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, 22 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas, o más). En algunas modalidades, la cantidad efectiva del compuesto

reduce el nivel y/o la actividad de BRG1 en al menos un 5 % (por ejemplo, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) en comparación con una referencia durante al menos 4 días (por ejemplo, 5 días, 6 días, 7 días, 14 días, 28 días o más).

5 En algunas modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, la cantidad efectiva del compuesto reduce el nivel y/o la actividad de BRM en al menos un 5 % (por ejemplo, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) en comparación con una referencia. En algunas modalidades, la cantidad

10 efectiva del compuesto reduce el nivel y/o la actividad de BRM en al menos un 50 % (por ejemplo, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) en comparación con una referencia. En algunas modalidades, la cantidad efectiva del compuesto reduce el nivel y/o la actividad de BRM en al menos un 90 % (por ejemplo, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %).

15 En algunas modalidades, la cantidad efectiva del compuesto reduce el nivel y/o la actividad de BRM en al menos un 5 % (p. ej., 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 %) en comparación con una referencia para al menos 12 horas (p. ej., 14 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, 22 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 48 horas,

20 72 horas, o más). En algunas modalidades, la cantidad efectiva del compuesto reduce el nivel y/o la actividad de BRM en al menos un 5 % (por ejemplo, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 %) en comparación con una referencia para al menos 12 horas (p. ej., 14 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, 22 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas, o más).

75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) en comparación con una referencia durante al menos 4 días (por ejemplo, 5 días, 6 días, 7 días, 14 días, 28 días o más).

En algunas modalidades, el sujeto tiene cáncer. En algunas modalidades, el cáncer expresa la proteína BRG1 y/o BRM y/o se ha identificado que la célula o el

5 sujeto expresan BRG1 y/o BRM. En algunas modalidades, el cáncer expresa la proteína BRG1 y/o se ha identificado que la célula o el sujeto expresan BRG1. En algunas modalidades, el cáncer expresa la proteína BRM y/o se ha identificado que la célula o el sujeto expresan BRM. En algunas modalidades, el cáncer es melanoma (por ejemplo, melanoma uveal, melanoma mucoso o melanoma cutáneo). En algunas

10 modalidades, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer hematológico, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de células grandes, leucemia aguda de linfocitos T, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, mieloma de inmunoglobulina A lambda, linfoma histiocítico y linfocítico mixto difuso, linfoma de linfocitos B, leucemia linfoblástica aguda (por ejemplo, leucemia linfoblástica

15 aguda de linfocitos T o leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B), linfoma difuso de células grandes o linfoma no hodgkiniano. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama (p. ej., un cáncer de mama ER positivo, un cáncer de mama ER negativo, un cáncer de mama triple positivo, o un cáncer de mama triple negativo). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de huesos (por ejemplo, sarcoma de

20 Ewing). En algunas modalidades, el cáncer es un carcinoma de células renales (por ejemplo, un carcinoma de células renales con translocación de la familia (tRCC) del factor de transcripción de microftalmia (MITF)). En algunas modalidades, el cáncer es

metastásico (p. ej., el cáncer se ha propagado al hígado). El cáncer metastásico puede incluir células que exhiben migración y/o invasión de células migratorias y/o incluir células que exhiben reclutamiento endotelial y/o angiogénesis. En otras modalidades, el cáncer migratorio es un cáncer de migración celular. En aun otras modalidades, el

5 cáncer de migración celular es un cáncer de migración celular no metastásico. El cáncer metastásico puede ser un cáncer que se propaga a través de la siembra en la superficie de los espacios peritoneal, pleural, pericárdico o subaracnoideo.

Alternativamente, el cáncer metastásico puede ser un cáncer diseminado a través del sistema linfático, o un cáncer diseminado por vía hematógena. En algunas

10 modalidades, la cantidad eficaz de un compuesto de la invención es una cantidad eficaz para inhibir la colonización metastásica del cáncer en el hígado.

En algunas modalidades, el cáncer alberga una mutación en GNAQ. En algunas modalidades, el cáncer alberga una mutación en GNA11. En algunas modalidades, el cáncer alberga una mutación en PLCB4. En algunas modalidades, el cáncer alberga

15 una mutación en CYSLTR2. En algunas modalidades, el cáncer alberga una mutación en BAP1. En algunas modalidades, el cáncer alberga una mutación en SF3B1. En algunas modalidades, el cáncer alberga una mutación en EIF1AX. En algunas modalidades, el cáncer alberga una translocación de TFE3. En algunas modalidades, el cáncer alberga una translocación de TFEB. En algunas modalidades, el cáncer

20 alberga una translocación de MITF. En algunas modalidades, el cáncer alberga una mutación de EZH2. En algunas modalidades, el cáncer alberga una mutación de SUZ12. En algunas modalidades, el cáncer alberga una mutación de EED.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el método incluye además administrar al sujeto o poner en contacto la célula con una terapia antineoplásica, por ejemplo, un agente quimioterapéutico o citotóxico, inmunoterapia, cirugía, radioterapia, termoterapia o fotocoagulación, o una combinación de estas. En

5 algunas modalidades, la terapia antineoplásica es un agente quimioterapéutico o citotóxico, por ejemplo, un antimetabolito, antimitótico, antibiótico antitumoral, enzima específica de asparagina, bisfosfonatos, antineoplásico, agente alquilante, inhibidor de la enzima reparadora del ADN, inhibidor de histona desacetilasa, corticosteroide, agente desmetilante, inmunomodulador, inhibidor de la quinasa asociada a janus, 10 inhibidor de la fosfinositida 3-quinasa, inhibidor del proteasoma o inhibidor de la tirosina quinasa, o una combinación de estos.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto de la invención se usa en combinación con otra terapia contra el cáncer usada para el tratamiento del melanoma uveal tal como cirugía, un inhibidor de MEK 15 y/o un inhibidor de PKC. Por ejemplo, en algunas modalidades, el método incluye además realizar una cirugía antes, después o al mismo tiempo que la administración del compuesto de la invención. En algunas modalidades, el método incluye además la administración de un inhibidor de MEK y/o un inhibidor de PKC antes, después o al mismo tiempo que la administración del compuesto de la invención.

20 En algunas modalidades, la terapia contra el cáncer y el compuesto de la invención se administran dentro de los 28 días de diferencia y cada uno en una cantidad que juntos son eficaces para tratar al sujeto.

En algunas modalidades, el sujeto o el cáncer tienen y/o se ha identificado que tienen una mutación de pérdida de función de BRG1.

En algunas modalidades, el cáncer es resistente a uno o más agentes quimioterapéuticos o citotóxicos (p. ej., se ha determinado que el cáncer es

5 resistente a agentes quimioterapéuticos o citotóxicos tales como marcadores genéticos, o es probable que sea resistente a agentes quimioterapéuticos o citotóxicos tal como un cáncer que no ha respondido a un agente quimioterapéutico o citotóxico). En algunas modalidades, el cáncer no ha respondido a uno o más

10 agentes quimioterapéuticos o citotóxicos. En algunas modalidades, el cáncer es resistente o no ha respondido a dacarbazina, temozolomida, cisplatino, treosulfán, fotemustina, IMCgp100, un inhibidor de CTLA-4 (p. ej., ipilimumab), un inhibidor de PD-1 (p. ej., nivolumab o pembrolizumab), un inhibidor de PD-L1 (p. ej., atezolizumab, avelumab o durvalumab), un inhibidor de proteína cinasa activada por

15 proteína cinasa C (PKC) (p. ej., sotrastaurina o IDE196).

En algunas modalidades, el cáncer es resistente o no responde a un tratamiento administrado previamente usado para el tratamiento de melanoma uveal, tales como un inhibidor de MEK o un inhibidor de PKC. Por ejemplo, en algunas

20 modalidades, el cáncer es resistente o no responde a un inhibidor de proteína cinasa activada por mitógeno (MEK) (p. ej., selumetinib, binimetinib o tametinib), y/o un inhibidor de proteína cinasa C (PKC) (p. ej., sotrastaurina o IDE196).

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para usar en terapia.

5 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para usar en la disminución de la actividad de un complejo BAF en una célula.

En algunas modalidades, el complejo BAF es una célula cancerosa.

10 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para usar en el tratamiento de un trastorno relacionado con el complejo BAF.

En algunas modalidades, el trastorno relacionado con el complejo BAF es un cáncer o una infección viral.

15 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para usar en la inhibición de BRM en una célula.

En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa.

20 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para usar en el tratamiento de un trastorno relacionado con una mutación de pérdida de función de BRG1.

En algunas modalidades, el trastorno relacionado con una mutación de pérdida de función de BRG1 es cáncer.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para usar en la inducción de apoptosis en una célula.

En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para usar en el tratamiento del cáncer.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de origen primario desconocido, glioma, cáncer de mama, melanoma, cáncer de piel distinto del melanoma, cáncer de endometrio, cáncer esofagogástrico, cáncer de páncreas, cáncer hepatobiliar, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células renales, cáncer óseo, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, tumor embrionario, tumor de células germinales, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides, cáncer de glándulas salivales, tumor neuroendocrino gastrointestinal, sarcoma uterino, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer del CNS, tumor tímico, carcinoma adrenocortical, cáncer apendicular, cáncer de intestino delgado o cáncer de pene.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de origen primario

desconocido, glioma, cáncer de mama, melanoma, cáncer de piel distinto del melanoma, cáncer de endometrio o cáncer de pene.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer es un sarcoma de tejidos blandos.

5 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para usar en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de huesos, carcinoma de células renales y un cáncer hematológico.

10 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para usar en reducir el crecimiento tumoral de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de huesos, carcinoma de células renales y un cáncer hematológico.

15 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para usar en suprimir la progresión metastásica de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de huesos, carcinoma de células renales y un cáncer hematológico.

20 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para usar en suprimir la colonización metastásica de un cáncer

seleccionado del grupo que consiste en melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de huesos, carcinoma de células renales y un cáncer hematológico.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una
5 composición farmacéutica descrita en la presente descripción, para usar en reducir el nivel y/o la actividad de BRM en una célula cancerosa seleccionada del grupo que consiste en melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de huesos, carcinoma de células renales, y cáncer hematológico.

En algunas modalidades, la célula está en un sujeto.

10 En algunas modalidades, el cáncer es metastásico.

En algunas modalidades, el uso incluye además una terapia contra el cáncer.

En algunas modalidades, la terapia contra el cáncer es un agente quimioterapéutico o citotóxico, inmunoterapia, cirugía, radioterapia, termoterapia o fotocoagulación.

15 En algunas modalidades, la terapia contra el cáncer es la cirugía.

En algunas modalidades, la terapia contra el cáncer es un agente quimioterapéutico o citotóxico.

En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico o citotóxico es un antimetabolito, antimitótico, antibiótico antitumoral, enzima específica de asparagina,
20 bisfosfonatos, antineoplásico, agente alquilante, inhibidor de la enzima de reparación de ADN, inhibidor de la histona desacetilasa, corticosteroide, agente desmetilante,

inmunomodulador, inhibidor de la quinasa asociada a Janus, inhibidor de la fosfinoítido 3-quinasa, inhibidor del proteasoma o inhibidor de la tirosina quinasa.

En algunas modalidades, el uno o más agentes quimioterapéuticos o citotóxicos son dacarbazina, temozolomida, cisplatino, treosulfán, fotemustina, IMCgp100, un
5 inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno y/o un inhibidor de la proteína quinasa C.

En algunas modalidades, la terapia contra el cáncer y el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 93 o una composición farmacéutica de la reivindicación 94 se administran dentro de los 28 días de diferencia y cada uno en
10 una cantidad que juntos son eficaces para tratar al sujeto.

En algunas modalidades, el sujeto o el cáncer tienen y/o se ha identificado que tienen una mutación de pérdida de función de BRG1.

En algunas modalidades, el cáncer no ha respondido o ha progresado después de la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos o citotóxicos.

15 En algunas modalidades, el cáncer es resistente o se predice que será resistente a uno o más agentes quimioterapéuticos.

En algunas modalidades, el uno o más agentes quimioterapéuticos o citotóxicos son dacarbazina, temozolomida, cisplatino, treosulfán, fotemustina, IMCgp100, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de la
20 proteína quinasa activado por mitógenos y/o un inhibidor de la proteína quinasa C.

En algunas modalidades, el cáncer es melanoma. En algunas modalidades, el melanoma es melanoma uveal. En algunas modalidades, el melanoma es melanoma

de la mucosa. En algunas modalidades, el melanoma es melanoma cutáneo. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer hematológico. En algunas modalidades, el cáncer hematológico es mieloma múltiple, linfoma de células grandes, leucemia aguda de linfocitos T, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, mieloma de inmunoglobulina A lambda, linfoma histiocítico y linfocítico mixto difuso, linfoma de linfocitos B, leucemia linfoblástica aguda, linfoma difuso de células grandes o linfoma no Hodgkin. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer de mama es un cáncer de mama ER positivo, un cáncer de mama ER negativo, un cáncer de mama triple positivo o un cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de huesos. En algunas modalidades, el cáncer de huesos es sarcoma de Ewing. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de células renales. En algunas modalidades, el carcinoma de células renales es carcinoma de células renales con translocación de la familia del factor de transcripción de microftalmia (MITF, por sus siglas en inglés).

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción, para usar en el tratamiento de una infección viral.

En algunas modalidades, la infección viral es una infección con un virus de la familia Retroviridae, familia Hepadnaviridae, familia Flaviviridae, familia

Adenoviridae, familia Herpesviridae, familia Papillomaviridae, familia Parvoviridae, familia Polyomaviridae, familia Paramyxoviridae o familia Togaviridae.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de cualquiera de los compuestos anteriores (por ejemplo, un compuesto inhibidor dual BRM/BRG1 o un compuesto selectivo de BRM), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores en la fabricación de un medicamento. En algunas modalidades, el uso es como se describe para los métodos descritos en la presente descripción.

10 *Términos químicos*

La terminología empleada en la presente descripción tiene el propósito de describir modalidades particulares y no pretende ser limitante.

Para cualquiera de las siguientes definiciones químicas, un número que sigue a un símbolo atómico indica el número total de átomos de ese elemento que están presentes en un grupo químico particular. Como se entenderá, pueden estar presentes otros átomos, tales como átomos de H o grupos sustituyentes, como se describe en la presente descripción, según sea necesario, para satisfacer las valencias de los átomos. Por ejemplo, un grupo alquilo C₂ no sustituido tiene la fórmula –CH₂CH₃. Cuando se usa con los grupos definidos en la presente descripción, una referencia al número de átomos de carbono incluye el carbono divalente en los grupos acetal y cetal pero no incluye el carbono carbonilo en los grupos acilo, éster, carbonato o carbamato. Una

referencia al número de átomos de oxígeno, nitrógeno, o azufre en un grupo heteroarilo solo incluye aquellos átomos que forman parte de un anillo heterocíclico.

El término “acilo”, como se usa en la presente descripción, representa un H o un grupo alquilo que está unido a un grupo molecular principal a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente descripción, y se ejemplifica mediante formilo (es decir, un grupo carboxaldehído), acetilo, trifluoroacetilo, propionilo, y butanoilo. Los grupos acilo no sustituidos ilustrativos incluyen de 1 a 6, de 1 a 11, o de 1 a 21 carbonos.

El término “alquilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono (p. ej., de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono).

Un alquileo es un grupo alquilo divalente. El término “alquenilo”, como se usa en la presente descripción, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un enlace doble carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (p. ej., de 2 a 16 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, o 2 átomos de carbono).

El término “alquinilo”, como se usa en la presente descripción, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a

20 átomos de carbono (p. ej., de 2 a 16 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, o 2 átomos de carbono).

El término “amino”, como se usa en la presente descripción, representa –
 $N(R^{N1})_2$, en donde cada R^{N1} es, independientemente, H, OH, NO_2 , $N(R^{N2})_2$,

5 SO_2OR^{N2} , SO_2R^{N2} , SOR^{N2} , un grupo protector de *N*, alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, acilo (p. ej., acetilo, trifluoroacetilo, u otros descritos en la presente descripción), en donde cada uno de estos grupos R^{N1} enumerados puede estar opcionalmente sustituido; o dos R^{N1} se combinan para formar un alquilenos o heteroalquilenos, y en donde cada R^{N2} es, independientemente, H, alquilo, o arilo.

10 Los grupos amino de la invención pueden ser un amino no sustituido (es decir, – NH_2) o un amino sustituido (es decir, $-N(R^{N1})_2$).

El término “arilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un radical monocarbocíclico o policarbocíclico aromático de 6 a 12 átomos de carbono que tiene al menos un anillo aromático. Cuando es policíclico, el grupo arilo
 15 contiene 2 o 3 anillos. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,2-dihidronaftilo, indanilo, y 1H-indenilo.

El término “arilalquilo”, como se usa en la presente descripción, representa un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Los grupos arilalquilo no sustituidos contienen de 7 a 30 carbonos (por ejemplo, de 7 a 16 o de 7 a 20 carbonos, tales
 20 como alquil C_1-C_6 arilo C_6-C_{10} , alquil C_1-C_{10} arilo C_6-C_{10} , o alquil C_1-C_{20} arilo C_6-C_{10}), tales como, bencilo y fenetilo. En algunas modalidades, el alquilo y el arilo

están además sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes, si la valencia lo permite, tal como se define en la presente descripción para los grupos respectivos.

El término “azido”, como se usa en la presente descripción, representa un grupo $-N_3$.

- 5 El término “policicloalquilo con puente”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo policíclico con puente de 5 a 20 carbonos, que contiene de 1 a 3 puentes. Un grupo policicloalquilo puenteado puede estar no sustituido o sustituido como se define en la presente descripción para el cicloalquilo.

- 10 El término “ciano”, como se usa en la presente descripción, representa un grupo $-CN$.

El término “carbociclilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una estructura monocíclica, bicíclica o tricíclica C_3-C_{12} no aromática en la que los anillos están formados por átomos de carbono. Las estructuras de carbociclilo incluyen grupos cicloalquilo y radicales carbociclilo insaturados.

- 15 El término “cicloalquilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un radical mono- di- o tricíclico saturado, no aromático y monovalente de 3 a 10, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. El grupo cicloalquilo puede estar totalmente saturado o contener 1 o más enlaces dobles o triples, siempre que ningún anillo sea aromático. Este término se ejemplifica además mediante
- 20 radicales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y adamantilo.

El término “halo”, como se usa en la presente descripción, significa un radical flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo), o yodo (yodo).

El término “heteroalquilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente descripción, en el que uno o más

5 de los átomos de carbono constituyentes se han reemplazado por nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, el grupo heteroalquilo está además sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en la presente descripción para los grupos alquilo. Los ejemplos de grupos heteroalquilo son un

“alcoxi” que, como se usa en la presente descripción, se refiere a alquilo–O– (p. ej.,

10 metoxi y etoxi). Un heteroalquilenio es un grupo heteroalquilo divalente. El término “heteroalquenilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo alquenilo, como se define en la presente descripción, en el que uno o más de los átomos de carbono constituyentes se han reemplazado por nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, el grupo heteroalquenilo está además sustituido

15 con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes, si la valencia lo permite, como se describe en la presente descripción para los grupos alquenilo. Los ejemplos de grupos heteroalquenilo son un “alquenoxi” que, como se usa en la presente descripción, se refiere a alquenilo–O–. Un heteroalquenileno es un grupo heteroalquenilo divalente.

El término “heteroalquinilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un

20 grupo alquinilo, como se define en la presente descripción, en el que uno o más de los átomos de carbono constituyentes se han reemplazado por nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, el grupo heteroalquinilo está además sustituido

con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes, si la valencia lo permite, como se describe en la presente descripción para los grupos alquinilo. Los ejemplos de grupos heteroalquinilo son un “alquinoxí” que, como se usa en la presente descripción, se refiere a alquinilo–O–. Un heteroalquinileno es un grupo heteroalquinilo divalente.

5 El término “heteroarilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 átomos que tiene al menos un anillo aromático y contiene 1, 2 o 3 átomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, con los restantes átomos de anillo que son de carbono. Uno o dos átomos de carbono del anillo del grupo heteroarilo pueden reemplazarse con un
10 grupo carbonilo. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridilo, pirazoilo, benzooxazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo y tiazolilo.

El término “heteroarilalquilo”, como se usa en la presente descripción, representa un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los grupos heteroarilalquilo no sustituidos contienen de 7 a 30 carbonos (por ejemplo, de 7 a 16 o
15 de 7 a 20 carbonos, tales como alquil C₁-C₆ heteroarilo C₂-C₉, alquil C₁-C₁₀ heteroarilo C₂-C₉ o alquil C₁-C₂₀ heteroarilo C₂-C₉). En algunas modalidades, el alquilo y el heteroarilo están además sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes, si la valencia lo permite, como se define en la presente descripción para los grupos respectivos.

El término “heteroarilalquilo”, como se usa en la presente descripción,
20 representa un grupo cicloalquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los grupos heteroarilcicloalquilo no sustituidos ilustrativos son de 5 a 30 carbonos (p. ej., de 5 a 17 carbonos, tales como heteroarilo C₂-C₉ cicloalquilo C₃-C₈). En algunas modalidades, el

cicloalquilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en la presente descripción para los grupos respectivos.

El término “heteroariletinilo”, como se usa en la presente descripción, representa un grupo de fórmula $-R^A-R^B-$, donde R^A es heteroarilo y R^B es etinilo.

- 5 Un heteroariletinilo opcionalmente sustituido es un heteroariletinilo, en el que la porción heteroarilo se sustituye opcionalmente como se define en la presente descripción por heteroarilo.

- El término “heteroarilvinilo”, como se usa en la presente descripción, representa un grupo de fórmula $-R^A-R^B-$, donde R^A es heteroarilo y R^B es vinilo. Un heteroarilvinilo
 10 opcionalmente sustituido es un heteroarilvinilo, en el que la porción heteroarilo se sustituye opcionalmente como se define en la presente descripción por heteroarilo.

- El término “heterociclilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 12 átomos que tiene al menos un anillo que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo seleccionados de N, O o S, en
 15 donde ningún anillo es aromático. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, morfolinilo, tiomorfolinilo, furilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, y 1,3-dioxanilo.

- El término “heterociclilalquilo”, como se usa en la presente descripción, representa un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo. Los grupos
 20 heterociclilalquilo no sustituidos contienen de 7 a 30 carbonos (por ejemplo, de 7 a 16 o de 7 a 20 carbonos, tales como alquil C_1-C_6 heterociclilo C_2-C_9 , alquil C_1-C_{10} heterociclilo C_2-C_9 o alquil C_1-C_{20} heterociclilo C_2-C_9). En algunas modalidades, el

alquilo y el heterociclilo están además sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes, como se define en la presente descripción para los grupos respectivos.

El término “hidroxialquilo”, como se usa en la presente descripción, representa un grupo alquilo sustituido con un grupo -OH.

- 5 El término “hidroxilo”, como se usa en la presente descripción, representa un grupo -OH.

El término “grupo protector de *N*”, como se usa en la presente descripción, representa aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino frente a reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis. Los grupos protectores de *N*

10 comúnmente usados se describen en Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3ª edición (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999). Los grupos protectores de *N* incluyen, pero no se limitan a, grupos acilo, arililo, o carbamilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoílo, 4-

15 clorobenzoil, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, y auxiliares quirales tales como D, L, o D, aminoácidos protegidos o no protegidos tales como alanina, leucina, y fenilalanina; grupos que contienen sulfonilo tales como bencenosulfonilo, y p-toluenosulfonilo; grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, p-

20 clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4- 20 dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-

trimetoxibenciloxycarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxycarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, benzhidriloxi carbonilo, t-butiloxycarbonilo, diisopropilmetoxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, 2,2,2, -triclouroetoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-nitrofenoxi carbonilo, fluorenil-9-metoxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, adamantiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, y feniltiocarbonilo, grupos arialquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, y benciloximetilo, y grupos sililo, tales como trimetilsililo. Los grupos protectores de *N* preferidos son aloc, formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, alanilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxycarbonilo (Boc) y benciloxycarbonilo (Cbz).

10 El término “nitro”, como se usa en la presente descripción, representa un grupo $-\text{NO}_2$.

El término “oxo”, como se usa en la presente descripción, representa un átomo de oxígeno divalente (por ejemplo, la estructura del oxo puede mostrarse como $=\text{O}$). Por ejemplo, un grupo carbonilo es un carbono (por ejemplo, carbono alquilo, carbono alquenilo, carbono alquinilo, carbono heteroalquilo, carbono heteroalquenilo, carbono heteroalquinilo, carbono carbociclilo, etc.) sustituido con oxo. Alternativamente, el azufre puede estar sustituido con uno o dos grupos oxo (por ejemplo, $-\text{SO}-$ o $-\text{SO}_2-$ dentro de un grupo heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo o heterociclilo sustituido).

20 El término “tiol”, como se usa en la presente descripción, representa un grupo $-\text{SH}$.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo (por ejemplo, cicloalquilo), arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando se sustituye, habrá 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes presentes, si la valencia lo permite, a menos que se

5 especifique de cualquier otra manera. Los 1 a 5 sustituyentes se seleccionan cada uno, independientemente, del grupo que consiste en acilo, alquilo (por ejemplo, no sustituido y sustituido, donde los sustituyentes incluyen cualquier grupo descrito en la presente descripción, por ejemplo, arilo, halo, hidroxilo), alquenilo, alquinilo, arilo (por ejemplo, fenilo sustituido y no sustituido), carbociclilo (por ejemplo,

10 cicloalquilo sustituido y no sustituido), halo (por ejemplo, fluoro), hidroxilo, heteroalquilo (por ejemplo, metoxi, etoxi o tioalcoxi sustituido y no sustituido), heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heterociclilo, amino (por ejemplo, NH_2 o mono- o dialquilamino), azido, ciano, nitro, tiol y oxo. Cada uno de los sustituyentes es no sustituido o sustituido con sustituyente(s) no sustituido(s)

15 como se define en la presente descripción para cada grupo respectivo. En algunas modalidades, el alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en arilo (por ejemplo, fenilo sustituido y no sustituido), carbociclilo (por ejemplo, cicloalquilo sustituido y

20 no sustituido), halo (por ejemplo, fluoro), hidroxilo, heteroarilo, heterociclilo, amino (por ejemplo, NH_2 o mono- o dialquilamino), azido, ciano, nitro, tiol y oxo. Cada uno de los sustituyentes es no sustituido o sustituido con sustituyente(s) no

sustituido(s) como se define en la presente descripción para cada grupo respectivo. En algunas modalidades, los sustituyentes no están sustituidos.

Los compuestos de la invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente quiral o eluyente). Es decir, algunos de los compuestos descritos pueden existir en varias formas estereoisómeras. Los estereoisómeros son compuestos que difieren solo en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, más comúnmente porque contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido que actúa como un centro quiral. “Enantiómero” significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diaestereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, más comúnmente porque contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos y representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Los enantiómeros de un compuesto pueden prepararse, por ejemplo, al separar un enantiómero de un racemato mediante el uso de una o más técnicas y métodos bien conocidos, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral y métodos de separación basados en ella. La técnica y/o

el método apropiados para separar un enantiómero de un compuesto descrito en la presente descripción de una mezcla racémica pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica. “Racemato” o “mezcla racémica” significa un compuesto que contiene dos enantiómeros, en donde tales mezclas no exhiben actividad óptica; es

5 decir, no giran el plano de luz polarizada. “Isómero geométrico” significa isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación con un enlace doble carbono-carbono, con un anillo cicloalquilo, o con un sistema bicíclico con puente. Los átomos (que no sean H) en cada lado de un enlace doble carbono-carbono pueden tener una configuración E (sustituyentes están en lados opuestos del enlace doble

10 carbono-carbono) o Z (sustituyentes están orientados en el mismo lado). “R”, “S”, “S*”, “R*”, “E”, “Z”, “cis” y “trans” indican configuraciones relativas a la molécula central.

Algunos de los compuestos descritos pueden existir en formas atropisoméricas. Los atropisómeros son estereoisómeros que resultan de la rotación impedida sobre enlaces simples donde la barrera de la tensión estérica a la rotación es lo suficientemente alta

15 como para permitir el aislamiento de los confórmers. Los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales mediante síntesis específica a

isómeros o pueden resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen formar la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico mediante el uso de un ácido ópticamente activo (seguido de

20 cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formar la sal de la forma ácida de cada isómero de un par isomérico mediante el uso de una amina ópticamente activa (seguida de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formar un

éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico mediante el uso de un ácido, amina o alcohol ópticamente puro (seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral), o resolver una mezcla isomérica de un material de partida o un producto final mediante el uso de varios métodos cromatográficos bien

5 conocidos. Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o se representa por la estructura, el estereoisómero nombrado o representado es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 %, o 99,9 % en peso en relación con los otros estereoisómeros. Cuando un solo enantiómero se nombra o se representa por la estructura, el enantiómero representado o nombrado es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso ópticamente puro. Cuando un solo diaestereómero se

10 nombra o se representa por la estructura, el diaestereómero representado o nombrado es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso puro. El porcentaje de pureza óptica es la relación del peso del enantiómero o sobre el peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico. La pureza diaestereomérica en peso es la relación

15 del peso de un diaestereómero o sobre el peso de todos los diaestereómeros. Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o se representa por la estructura, el estereoisómero nombrado o representado es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en fracción molar puro en relación con los otros estereoisómeros. Cuando un solo enantiómero se nombra o se representa por la

20 estructura, el enantiómero representado o nombrado es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en fracción molar puro. Cuando un único diaestereómero se nombra o se representa por la estructura, el diaestereómero representado o nombrado

es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en fracción molar puro. El porcentaje de pureza por fracción molar es la relación de los moles del enantiómero o sobre los moles del enantiómero más los moles de su isómero óptico. De manera similar, el porcentaje de pureza por fracción molar es la relación de los moles del diaestereómero o sobre los moles del diaestereómero más los moles de su isómero.

Cuando un compuesto descrito se nombra o se representa por la estructura sin indicar la estereoquímica y el compuesto tiene al menos un centro quiral, debe entenderse que el nombre o la estructura abarcan cualquier enantiómero del compuesto libre del correspondiente isómero óptico, una mezcla racémica del compuesto, o mezclas enriquecidas en un enantiómero con respecto a su correspondiente isómero óptico.

Cuando un compuesto descrito se nombra o se representa por la estructura sin indicar la estereoquímica y tiene dos o más centros quirales, debe entenderse que el nombre o la estructura abarcan un diaestereómero libre de otros diaestereómeros, varios diaestereómeros libres de otros pares diastereoméricos, mezclas de diaestereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de diaestereómeros en las que un diaestereómero está enriquecido con respecto a los otros diaestereómeros, o mezclas de diaestereómeros en las que uno o más diaestereómeros están enriquecidos con respecto a los otros diaestereómeros. La invención abarca todas estas formas.

Los compuestos de la presente descripción también incluyen todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los productos intermedios o compuestos finales. “Isótopos” se refiere a átomos que tienen el mismo número atómico pero

diferentes números de masa que resultan de un número diferente de neutrones en los núcleos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

A menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Los isótopos ilustrativos que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos marcados con isótopos (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) pueden ser útiles en ensayos de distribución de compuestos o sustratos en tejidos. Los isótopos titulados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) pueden ser útiles por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor tiempo de vida media in vivo o menos requisitos de dosificación). En algunas modalidades, uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por ^2H o ^3H , o uno o más átomos de carbono se reemplazan por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C . Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Las preparaciones de compuestos marcados con isótopos se conocen por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos marcados isotópicamente

pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos para los compuestos de la presente invención descritos en la presente, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Los métodos y materiales se describen en la presente descripción para su uso en la presente descripción; otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica también pueden usarse. Los materiales, los métodos, y los ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Todas las publicaciones, las solicitudes de patentes, las patentes, las secuencias, las entradas de bases de datos, y otras referencias mencionadas en la presente descripción se incorporan como referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, que incluye las definiciones.

15

Definiciones

En esta solicitud, a menos que se indique de cualquier otra manera a partir del contexto, se puede entender que (i) el término “a” significa “al menos uno”; (ii) el término “o” puede entenderse como “y/o”; y (iii) se puede entender que los términos “que comprende” y “que incluye” abarcan componentes o etapas desglosados, tanto si se presentan por sí solos como conjuntamente con uno o más componentes o etapas adicionales.

20

Como se usa en la presente descripción, los términos “alrededor de” y “aproximadamente” se refieren a un valor que está dentro del 10 % por encima o por debajo del valor que se describe. Por ejemplo, el término “aproximadamente 5 nM” indica un intervalo de 4,5 a 5,5 nM.

5 Como se usa en la presente descripción, el término “administración” se refiere a la administración de una composición (p. ej., un compuesto o una preparación que incluye un compuesto como se describe en la presente descripción) a un sujeto o sistema. La administración a un sujeto animal (por ejemplo, a un ser humano) puede realizarse por cualquier vía apropiada. Por ejemplo, en algunas modalidades, la
10 administración puede ser bronquial (que incluye por instilación bronquial), bucal, enteral, interdérmica, intraarterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intratumoral, intravenosa, intraventricular, mucosal, nasal, oral, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, traqueal (que incluye por instilación intratraqueal), transdérmica, vaginal, y vítrea.

15 Como se usa en la presente descripción, el término “complejo BAF” se refiere al complejo de factores asociados a BRG1 o HBRM en una célula humana.

 Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno relacionado con el complejo BAF” se refiere a un trastorno provocado o afectado por el nivel de actividad de un complejo BAF.

20 Como se usa en la presente descripción, el término “mutación de pérdida de función de BRG1” se refiere a una mutación en BRG1 que conduce a que la proteína tenga una actividad disminuida (p. ej., al menos un 1 % de reducción en

la actividad de BRG1, por ejemplo, 2 %, 5 %, 10 %, 25 %, 50 %, o 100 % de reducción en la actividad de BRG1). Las mutaciones ilustrativas de pérdida de función de BRG1 incluyen, pero no se limitan a, una mutación homocigótica de BRG1 y una eliminación en el extremo C de BRG1.

5 Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno de pérdida de función de BRG1” se refiere a un trastorno (por ejemplo, cáncer) que presenta una reducción en la actividad de BRG1 (por ejemplo, al menos un 1 % de reducción en la actividad de BRG1, por ejemplo, 2 %, 5 %, 10 %, 25 %, 50 % o 100 % de reducción en la actividad de BRG1).

10 El término “cáncer” se refiere a una afección provocada por la proliferación de células neoplásicas malignas, tales como tumores, neoplasias, carcinomas, sarcomas, leucemias y linfomas.

 Como se usa en la presente descripción, una “terapia de combinación” o “administrada en combinación” significa que dos (o más) agentes o tratamientos
15 diferentes se administran a un sujeto como parte de un régimen de tratamiento definido para una enfermedad o una afección en particular. El régimen de tratamiento define las dosis y la periodicidad de la administración de cada agente de modo que los efectos de los agentes separados sobre el sujeto se superpongan. En algunas modalidades, la administración de los dos o más agentes es simultánea o concurrente y los agentes
20 pueden formularse conjuntamente. En algunas modalidades, los dos o más agentes no se formulan conjuntamente y se administran de forma secuencial como parte de un régimen prescrito. En algunas modalidades, la administración de dos o más agentes o

tratamientos en combinación es tal que la reducción de un síntoma u otro parámetro relacionado con el trastorno es mayor que la que se observaría con un agente o tratamiento administrado solo o en ausencia del otro. El efecto de los dos tratamientos puede ser parcialmente aditivo, totalmente aditivo o mayor que aditivo (por ejemplo, 5 sinérgico). La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía adecuada que incluye, pero no se limita a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares, y absorción directa a través de tejidos de membranas mucosas. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la 10 combinación puede administrarse por inyección intravenosa, mientras que el otro agente terapéutico de la combinación puede administrarse por vía oral.

Por “determinar el nivel” de una proteína o ARN se entiende la detección de una proteína o ARN, mediante métodos conocidos en la técnica, ya sea directa o indirectamente. “Determinar directamente” significa realizar un proceso (p. ej., realizar 15 un ensayo o prueba en una muestra o “analizar una muestra”, como se define este término en la presente descripción) para obtener la entidad física o el valor.

“Determinar indirectamente” se refiere a recibir la entidad física o el valor de otra parte o fuente (por ejemplo, un laboratorio de terceros que adquirió directamente la entidad física o el valor). Los métodos para medir el nivel de proteína generalmente incluyen, 20 pero no se limitan a, inmunoelectrotransferencia, inmunotransferencia, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), radioinmunoensayo (RIA), inmunoprecipitación, inmunofluorescencia, resonancia de plasmón superficial,

quimioluminiscencia, polarización fluorescente, fosforescencia, análisis inmunohistoquímico, espectrometría de masas de tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF), cromatografía líquida (LC)-espectrometría de masas, microcitometría, microscopía, clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), y citometría de flujo, así como también ensayos basados en una propiedad de una proteína que incluye, pero no se limita a, la actividad enzimática o la interacción con otras proteínas asociadas. Los métodos para medir los niveles de ARN se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) y los análisis de transferencia northern.

10 Por un “nivel disminuido” o un “nivel aumentado” de una proteína o ARN se entiende una disminución o aumento, respectivamente, en un nivel de proteína o ARN, en comparación con una referencia (p. ej., una disminución o un aumento en aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, 15 aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 100 %, aproximadamente 150 %, 20 aproximadamente 200 %, aproximadamente 300 %, aproximadamente 400 %, aproximadamente 500 %, o más; una disminución o un aumento mayor que aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %,

aproximadamente 50 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 100 %, o aproximadamente 200 %, en comparación con una referencia; una disminución o un aumento menor que aproximadamente 0,01 veces, aproximadamente 0,02 veces, aproximadamente 0,1 veces, aproximadamente 0,3 veces, aproximadamente 0,5

5 veces, aproximadamente 0,8 veces, o menos; o un aumento mayor que aproximadamente 1,2 veces, aproximadamente 1,4 veces, aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 1,8 veces, aproximadamente 2,0 veces, aproximadamente 3,0 veces, aproximadamente 3,5 veces, aproximadamente 4,5 veces, aproximadamente 5,0 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces,

10 aproximadamente 20 veces, aproximadamente 30 veces, aproximadamente 40 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 1000 veces, o más). El nivel de una proteína puede expresarse en masa/vol (por ejemplo, g/dl, mg/ml, µg/ml, ng/ml) o el porcentaje relativo a la proteína total en una muestra.

Por “disminuir la actividad de un complejo BAF” se entiende disminuir el

15 nivel de una actividad relacionada con un complejo BAF o un efecto posterior relacionado. Un ejemplo no limitante de disminución de la actividad de un complejo BAF es la activación de Sox2. El nivel de actividad de un complejo BAF puede medirse usando cualquier método conocido en la técnica, p. ej., los métodos descritos en Kadoch et al. Cell, 2013, 153, 71-85, cuyos métodos se

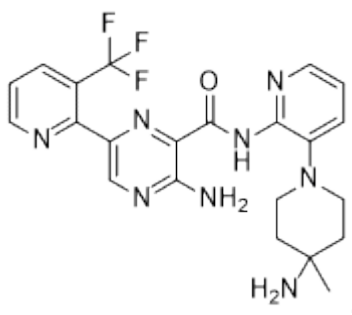
20 incorporan en la presente descripción como referencia.

Como se usa en la presente descripción, el término “inhibición de BRM” se refiere a bloquear o reducir el nivel o la actividad del dominio de unión catalítica de

ATPasa o el bromodominio de la proteína. La inhibición de BRM puede determinarse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, p. ej., un ensayo de ATPasa de BRM, un ensayo de Nano DSF o un ensayo de células de luciferasa de BRM.

Como se usa en la presente, el término “LXS196”, también conocido como

5 IDE196, se refiere al inhibidor de PKC que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 El término “composición farmacéutica”, como se usa en la presente descripción, representa una composición que contiene un compuesto descrito en la presente descripción formulado con un excipiente farmacéuticamente aceptable y apropiado para la administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Típicamente, una composición farmacéutica se fabrica o se vende con la aprobación

15 de una agencia normalizadora gubernamental como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de enfermedades en un mamífero. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular, por ejemplo, para la administración oral en forma de dosis unitaria (p. ej., un comprimido, cápsula, comprimido, cápsula de gel o

jarabe); para administración tópica (p. ej., como crema, gel, loción, o ungüento); para administración intravenosa (p. ej., como una solución estéril libre de émbolos particulados y en un sistema de solventes adecuado para uso intravenoso); o en cualquier otra formulación farmacéuticamente aceptable.

5 Un “excipiente farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier ingrediente distinto de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo) y que tiene las propiedades de ser sustancialmente no tóxico y no inflamatorio en un paciente. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo:

10 antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, auxiliares de compresión, desintegrantes, colorantes (colores), emolientes, emulsionantes, rellenos (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, sabores, fragancias, deslizantes (potenciadores del flujo), lubricantes, conservantes, tintas de imprenta, adsorbentes, agentes de suspensión o dispersión, edulcorantes, y aguas de hidratación.

15 Como se usa en la presente descripción, el término “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto, por ejemplo, cualquier compuesto de la **Fórmula I**. Las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción pueden incluir aquellas que están dentro del alcance del buen juicio médico,

20 adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad indebida, irritación y respuesta alérgica, y que son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen en la

técnica. Por ejemplo, se describen sales farmacéuticamente aceptables en: Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 y en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los

5 compuestos descritos en la presente descripción o por separado al hacer reaccionar un grupo de base libre con un ácido orgánico adecuado.

Los compuestos de la invención pueden tener grupos ionizables para poder prepararse como sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser sales de adición de ácidos que implican ácidos inorgánicos u orgánicos o, en el caso de

10 formas ácidas de los compuestos de la invención, las sales pueden prepararse a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Con frecuencia, los compuestos se preparan o se usan como sales farmacéuticamente aceptables preparadas como productos de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Los ácidos y las bases farmacéuticamente aceptables adecuados y los métodos para la preparación de las

15 sales apropiadas se conocen bien en la técnica. Las sales pueden prepararse a partir de ácidos y bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos y bases inorgánicos y orgánicos.

Por “referencia” se entiende cualquier referencia útil usada para comparar los niveles de proteína o ARN. La referencia puede ser cualquier muestra, estándar,

20 curva estándar o nivel que se use con fines comparativos. La referencia puede ser una muestra de referencia normal o un estándar o nivel de referencia. Una “muestra de referencia” puede ser, p. ej., un control, p. ej., un valor de control negativo

predeterminado tal como un “control normal” o una muestra anterior tomada del mismo sujeto; una muestra de un sujeto sano normal, tal como una célula normal o tejido normal; una muestra (p. ej., una célula o tejido) de un sujeto que no tiene enfermedad; una muestra de un sujeto que se diagnostica con una enfermedad, pero

5 no se trata aún con un compuesto de la invención; una muestra de un sujeto que se ha tratado con un compuesto de la invención; o una muestra de una proteína o ARN purificado (p. ej., cualquiera descrito en la presente descripción) a una concentración normal conocida. Por “estándar o nivel de referencia” se entiende un valor o un número derivado de una muestra de referencia. Un “valor de control normal” es un

10 valor predeterminado indicativo de un estado sin enfermedad, por ejemplo, un valor esperado en un sujeto de control sano. Típicamente, un valor de control normal se expresa como un intervalo (“entre X y Y”), un umbral alto (“no más alto que X”) o un umbral bajo (“no más bajo que X”). Un sujeto que tiene un valor medido dentro del valor de control normal para un biomarcador en particular típicamente se denomina

15 “dentro de los límites normales” para ese biomarcador. Un estándar o nivel de referencia normal puede ser un valor o un número derivado de un sujeto normal que no tiene una enfermedad o un trastorno (p. ej., cáncer); un sujeto que se ha tratado con un compuesto de la invención. En modalidades preferidas, la muestra de referencia, el estándar o el nivel se comparan con la muestra del sujeto de la muestra

20 por al menos uno de los siguientes criterios: edad, peso, sexo, etapa de la enfermedad y salud general. También puede usarse como referencia una curva

estándar de niveles de una proteína o ARN purificado, por ejemplo, cualquiera de los descritos en la presente descripción, dentro del intervalo de referencia normal.

Como se usa en la presente descripción, el término “sujeto” se refiere a cualquier organismo al que puede administrársele una composición de acuerdo con la invención, por ejemplo, con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos y/o terapéuticos. Los sujetos típicos incluyen cualquier animal (por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y seres humanos). Un sujeto puede buscar o necesitar tratamiento, requerir tratamiento, recibir tratamiento, recibir tratamiento en el futuro o ser un ser humano o un animal que está bajo el cuidado de un profesional capacitado para una enfermedad o una afección en particular.

Tal como se usa en la presente descripción, los términos “tratar”, “tratado” o “tratamiento” significan un tratamiento terapéutico o cualquier medida cuyo objetivo sea ralentizar (disminuir) una afección, un trastorno o una enfermedad fisiológica no deseada u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas; la disminución del alcance de una afección, trastorno, o enfermedad; estado estabilizado (es decir, no empeora) de afección, trastorno, o enfermedad; retraso en la aparición o ralentización de la progresión de la afección, trastorno, o enfermedad; mejora del estado de la afección, trastorno, o estado de enfermedad o remisión (sea parcial o total); una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente discernible por el paciente; o potenciamiento o mejora de la afección, trastorno, o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta

clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento incluye además prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los compuestos de la invención también pueden usarse para “tratar profilácticamente” o “prevenir” un trastorno, por ejemplo, en un sujeto con mayor riesgo de desarrollar el trastorno.

Como se usa en la presente descripción, los términos “variante” y “derivado” se usan indistintamente y se refieren a análogos naturales, sintéticos y semisintéticos de un compuesto, péptido, proteína u otra sustancia descrita en la presente descripción. Una variante o derivado de un compuesto, péptido, proteína u otra sustancia descrita en la presente descripción puede retener o mejorar la actividad biológica del material original.

Los detalles de una o más modalidades de la invención se establecen en la descripción más abajo. Otras características, objetivos, y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

15

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación celular de varias líneas celulares cancerosas por un inhibidor de BRG1/BRM (Compuesto A).

La **Figura 2A** es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación celular de la línea celular de melanoma uveal 92-1 por un inhibidor de BRG1/BRM (Compuesto A), un inhibidor de MEK (Selumetinib) y un inhibidor de PKC (LXS196).

La **FIG. 2B** es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación celular de la línea celular de melanoma uveal MP41 por un inhibidor de BRG1/BRM (Compuesto A), un inhibidor de MEK (Selumetinib) y un inhibidor de PKC (LXS196).

La **Figura 3** es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación celular de
5 varias líneas celulares cancerosas por un inhibidor de BRG1/BRM (Compuesto B).

La **Figura 4** es un gráfico que ilustra el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) calculada a partir de curvas de dosis-respuesta para líneas celulares cancerosas tratadas con un inhibidor de BRG1/BRM.

La **FIG. 5** es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación celular de
10 líneas celulares de cáncer de pulmón no microcítico y melanoma uveal por un inhibidor de BRG1/BRM (Compuesto B).

La **Figura 6A** es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación celular de la línea celular de melanoma uveal 92-1 por un inhibidor de BRG1/BRM (Compuesto B), un inhibidor de MEK (Selumetinib) y un inhibidor de PKC (LXS196).

15 La **Figura 6B** es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación celular de la línea celular de melanoma uveal MP41 por un inhibidor de BRG1/BRM (Compuesto B), un inhibidor de MEK (Selumetinib) y un inhibidor de PKC (LXS196).

La **Figura 7A** es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación celular de líneas celulares de melanoma uveal refractario al inhibidor de PKC y parentales
20 por un inhibidor de PKC (LXS196).

La **FIG. 7B** es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación celular de líneas celulares de melanoma uveal refractario al inhibidor de PKC y parentales por un inhibidor de BRG1/BRM (Compuesto B).

La **Figura 8A** es un gráfico que ilustra la inhibición del crecimiento de un
5 tumor en ratones injertados con líneas celulares de melanoma uveal por un inhibidor de BRG1/BRM (Compuesto C).

La **Figura 8B** es una ilustración del tamaño de los tumores de ratones injertados con líneas celulares de melanoma uveal y dosificados con un inhibidor de BRG1/BRM (Compuesto C).

10 La **Figura 8C** es un gráfico que ilustra el cambio de peso corporal de ratones injertados con líneas celulares de melanoma uveal y dosificados con un inhibidor de BRG1/BRM (Compuesto C).

Descripción detallada

5



Fórmula I

en donde

m es 0, 1, 2, o 3;

15

p es 0, 1, 2, o 3;

X^1 es O, NR^5 , o $(C(R^5)(R^6))$, y cada uno de Z^1 y Z^2 está independientemente ausente o es $(C(R^9)_2)$ u O, siempre que, si X^1 es O, entonces cada uno de Z^1 y Z^2 está independientemente ausente o es $(C(R^9)_2)$;

20

cada R^{X1} es independientemente deuterio, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o halo, o dos grupos R^{X1} *geminales*, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un carbonilo;

5 L^1 es heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilvinilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo- C_3-C_8 -cicloalquilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroariletinilo de 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido;

10 L^2 está ausente, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

15 R^4 es hidrógeno, halo, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo de C_3-C_{10} opcionalmente sustituido;

R^5 es hidrógeno, deuterio, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

20 R^6 es hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o halo, y cada R^9 es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o halo; o R^6 y un R^9 *cercano*, junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, y los

grupos R^9 restantes, si están presentes, son independientemente deuterio, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o halo;

cada R^7 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido independientemente, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, halo, cicloalquilo C_3-C_{10}

- 5 opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido de 4 a 10 miembros, $-N(R^{7A})_2$ u $-OR^{7A}$, en donde cada R^{7A} es independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros
- 10 opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o dos grupos *geminales* R^{7A} , junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

- R^8 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido,
- 15 alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido; y

R^{10} es hidrógeno o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- En algunas modalidades, el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de
- 20 este, tiene la estructura de uno cualquiera de los compuestos 1-330 en la Tabla 1.

En la presente descripción se describen otras modalidades, así como también métodos ilustrativos para la síntesis de la producción de estos compuestos.

Usos farmacéuticos

Los compuestos descritos en la presente descripción son útiles en los métodos de la invención y, aunque no están ligados a la teoría, se cree que ejercen su

5 capacidad para modular el nivel, el estado, y/o la actividad de un complejo BAF, es decir, al inhibir la actividad de las proteínas BRG1 y/o BRM dentro del complejo BAF en un mamífero. Los trastornos relacionados con el complejo BAF incluyen, pero no se limitan a, trastornos relacionados con la mutación de pérdida de función de BRG1.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar trastornos
10 relacionados con mutaciones de pérdida de función de BRG1 tales como el cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de origen primario desconocido, glioma, cáncer de mama, melanoma, cáncer de piel no melanoma, cáncer de endometrio o cáncer de pene) en un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, el compuesto se administra en una cantidad y
15 durante un tiempo efectivos para dar como resultado uno o más (p. ej., dos o más, tres o más, cuatro o más) de: (a) reducción del tamaño del tumor, (b) reducción de la tasa de crecimiento tumoral, (c) aumento de la muerte de células tumorales (d) reducción de la progresión del tumor, (e) reducción del número de metástasis, (f) reducción de la tasa de metástasis, (g) disminución de la recurrencia del tumor (h) aumento de la
20 supervivencia del sujeto, (i) aumento de la supervivencia libre de progresión del sujeto.

El tratamiento del cáncer puede resultar en una reducción del tamaño o volumen de un tumor. Por ejemplo, después del tratamiento, el tamaño del tumor

se reduce en un 5 % o más (por ejemplo, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más) en relación con su tamaño antes del tratamiento. El tamaño de un tumor puede medirse por cualquier medio de medición reproducible. Por ejemplo, el tamaño de un tumor puede medirse como el diámetro del tumor.

- 5 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en el número de tumores. Por ejemplo, después del tratamiento, el número de tumores se reduce en un 5 % o más (por ejemplo, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más) en relación con número antes del tratamiento. El número de tumores puede medirse por cualquier medio de medición reproducible, por
- 10 ejemplo, el número de tumores puede medirse al contar los tumores visibles a simple vista o con un aumento específico (por ejemplo, 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x).

- El tratamiento del cáncer puede resultar en una disminución del número de nódulos metastásicos en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. Por ejemplo, después del tratamiento, la cantidad de nódulos
- 15 metastásicos se reduce en un 5 % o más (por ejemplo, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más) en relación con el número antes del tratamiento. El número de nódulos metastásicos puede medirse por cualquier medio de medición reproducible. Por ejemplo, el número de nódulos metastásicos puede medirse al contar los nódulos metastásicos visibles a simple vista o con un
- 20 aumento específico (por ejemplo, 2x, 10x o 50x).

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento del tiempo promedio de supervivencia de una población de sujetos tratados de acuerdo con la

presente invención en comparación con una población de sujetos sin tratar. Por ejemplo, el tiempo promedio de supervivencia aumenta en más de 30 días (más de 60 días, 90 días o 120 días). Un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población puede medirse por cualquier medio reproducible. Puede medirse un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población, por ejemplo, al calcular para una población el tiempo promedio de supervivencia tras el inicio del tratamiento con el compuesto de la invención. También puede medirse un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población, por ejemplo, al calcular para una población el tiempo promedio de supervivencia tras la finalización de una primera ronda de tratamiento con una sal farmacéuticamente aceptable de la invención.

El tratamiento del cáncer también puede resultar en una disminución de la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población sin tratar. Por ejemplo, la tasa de mortalidad se reduce en más del 2 % (por ejemplo, más del 5 %, 10 % o 25 %). Una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados puede medirse por cualquier medio reproducible, por ejemplo, al calcular para una población el número promedio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después del inicio del tratamiento con una sal farmacéuticamente aceptable de la invención. También puede medirse una disminución en la tasa de mortalidad de una población, por ejemplo, al calcular para una población el número promedio de muertes relacionadas con enfermedades por unidad de tiempo después de completar una primera ronda de tratamiento con una sal farmacéuticamente aceptable de la invención.

Los cánceres ilustrativos que pueden tratarse por la invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, glioma, cáncer de mama, melanoma, cáncer de piel no melanoma, cáncer de endometrio cáncer, cáncer

5 esofagogástrico, cáncer de páncreas, cáncer hepatobiliar, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células renales, cáncer de huesos, linfoma no hodgkiniano, cáncer de próstata, tumor embrionario, tumor de células germinales, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides, cáncer de glándulas salivales, tumor neuroendocrino gastrointestinal, sarcoma uterino, tumor del

10 estroma gastrointestinal, cáncer del SNC, tumor tímico, carcinoma corticosuprarrenal, cáncer apendicular, cáncer de intestino delgado y cáncer de pene.

Formulaciones de combinación y usos de estas

Los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más

15 agentes terapéuticos. En particular, el agente terapéutico puede ser uno que trate o trate profilácticamente cualquier cáncer descrito en la presente descripción.

Terapias de combinación

Un compuesto de la invención puede usarse solo o en combinación con un

20 agente terapéutico adicional, por ejemplo, otros agentes que tratan el cáncer o los síntomas asociados con el mismo, o en combinación con otros tipos de tratamiento para tratar el cáncer. En tratamientos de combinación, las dosificaciones de uno o

más de los compuestos terapéuticos pueden reducirse de las dosificaciones estándares cuando se administran solos. Por ejemplo, las dosis pueden determinarse empíricamente a partir de combinaciones y permutaciones de fármacos o pueden deducirse mediante análisis isobolográfico (por ejemplo, Black y otros, Neurology 65:S3-S6, 2005). En este caso, las dosificaciones de los compuestos cuando se combinan deberían proporcionar un efecto terapéutico.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico (por ejemplo, un agente citotóxico u otro compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer). Estos incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, análogos de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores relacionados, alcaloides de la vinca, epipodopilotoxinas, antibióticos, L-asparaginasa, inhibidores de topoisomerasa, interferones, complejos de coordinación de platino, urea sustituida con antracenodiona, derivados de metilhidrazina, supresor adrenocortical, adrenocorticosteroides, progestinas, estrógenos, antiestrógenos, andrógenos, antiandrógenos, y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. También se incluye 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina (LV), irenotecán, oxaliplatino, capecitabina, paclitaxel y docetaxel. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclosfosfamida alquilsulfonatos, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenemamina, trietilenfosforamida, trietilenofosforamida y trimetilolomelamina;

acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatactinona); una camptotecina (que incluye topotecán análogo sintético); briostatina; calistatina; CC-1065 (que incluye sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos

5 los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictiina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina,

10 clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enedílicos (p. ej., calicheamicina, especialmente calicheamicina gammall y calicheamicina omegall (ver, p. ej., Agnew, Chem. Intl. Ed Engl. 33:183-186 (1994))); dinemicina, que incluye dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina

15 y los cromóforos enediyne antibióticos relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo- 5-oxo-L-norleucina, Adriamycin® (doxorrubicina, que incluye morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-

20 doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas como la mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina,

rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina,
 zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5- FU);
 análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina,
 trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina,
 5 tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-
 azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina,
 floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona,
 epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenales tales como
 aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico, tal como
 10 ácido folínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico;
 eniluracilo; amsacrina; bestabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina;
 demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucido;
 nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como
 maitansina y ansamicicocina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina;
 15 pentostatina; fenamet; pirarrubicina; lotoxantrona; ácido podofilínico; 2-
 etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products,
 Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido
 tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente
 toxina T- 2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina;
 20 manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinosida ("Ara-
 C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p. ej., Taxol® paclitaxel (Bristol-Myers Squibb
 Oncology, Princeton, N.J.), ABraxane®, formulación de nanopartículas con

ingeniería de albúmina libre de cremofor de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), y Taxotere® doxetaxel (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); cloranbucilo; Gemzar® gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino,

5 oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; Navelbine® vinorelbina; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; irinotecán (p. ej., CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO);

retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; y sales farmacéuticamente

10 aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores. Pueden usarse dos o más agentes quimioterapéuticos en un cóctel para administrar en combinación con el primer agente terapéutico descrito en la presente descripción.

Los regímenes de dosificación adecuados de quimioterapias de combinación se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en Saltz et al. (1999) Proc

15 ASCO 18:233a y Douillard et al. (2000) Lancet 355:1041-7.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico es un agente terapéutico que es un agente biológico tal como una citocina (por ejemplo, interferón o una interleucina (por ejemplo, IL-2)) usada en el tratamiento del cáncer. En

algunas modalidades, el agente biológico es un agente antiangiogénico, tal como un

20 agente anti-VEGF, p. ej., bevacizumab (Avastin®). En algunas modalidades, el producto biológico es un producto biológico a base de inmunoglobulina, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, un anticuerpo humanizado, un

anticuerpo completamente humano, una proteína de fusión del Fc o un fragmento funcional de esta) que actúa como agonista de una diana para estimular una respuesta anticancerígena, o antagoniza un antígeno importante para el cáncer.

Tales agentes incluyen Rituxan (Rituximab); Zenapax (Daclizumab); Simulect

5 (Basiliximab); Synagis (Palivizumab); Remicade (Infliximab); Herceptin

(Trastuzumab); Mylotarg (Gemtuzumab ozogamicina); Campath (Alemtuzumab);

Zevalin (Ibritumomab tiuxetano); Humira (Adalimumab); Xolair (Omalizumab);

Bexxar (Tositumomab-I-131); Raptiva (Efalizumab); Erbitux (Cetuximab); Avastin

(Bevacizumab); Tysabri (Natalizumab); Actemra (Tocilizumab); Vectibix

10 (Panitumumab); Lucentis (Ranibizumab); Soliris (Eculizumab); Cimzia (Certolizumab

pegol); Simponi (Golimumab); Ilaris (Canakinumab); Stelara (Ustekinumab); Arzerra

(Ofatumumab); Prolia (Denosumab); Numax (Motavizumab); ABThrax

(Raxibacumab); Benlysta (Belimumab); Yervoy (Ipilimumab); Adcetris (Brentuximab

Vedotina); Perjeta (Pertuzumab); Kadcyla (Ado-trastuzumab emtansina); y Gazyva

15 (Obinutuzumab). También se incluyen conjugados de anticuerpo-fármaco.

El segundo agente puede ser un agente terapéutico que sea un tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, el segundo agente terapéutico es radioterapia, crioterapia, hipertermia y/o escisión quirúrgica del tejido tumoral.

El segundo agente puede ser un inhibidor de punto de control. En una
20 modalidad, el inhibidor de punto de control es un anticuerpo inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo monoespecífico tal como un anticuerpo monoclonal). El anticuerpo puede ser, por ejemplo, humanizado o completamente humano. En algunas modalidades, el

inhibidor de punto de control es una proteína de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión del receptor Fc. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de control es un agente, tal como un anticuerpo, que interactúa con una proteína de punto de control. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de control es un agente, tal como un anticuerpo, que interactúa con el ligando de una proteína de punto de control. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de control es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4 como ipilimumab/Yervoy o tremelimumab). En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un inhibidor (p. ej., un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de PD-1 (p. ej., nivolumab/Opdivo®; pembrolizumab/Keytruda®; pidilizumab/CT-011). En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un inhibidor (p. ej., un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de PDL1 (p. ej., MPDL3280A/RG7446; MEDI4736; MSB0010718C; BMS 936559). En algunas modalidades, el inhibidor de punto de control es un inhibidor (p. ej., un anticuerpo inhibidor o fusión Fc o inhibidor de molécula pequeña) de PDL2 (p. ej., una proteína de fusión PDL2/Ig tal como AMP 224). En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o un inhibidor de molécula pequeña) de B7-H3 (por ejemplo, MGA271), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK1, CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7 o una combinación de estos.

En cualquiera de las modalidades de combinación descritas en la presente descripción, los agentes terapéuticos primero y segundo se administran

simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. El primer agente terapéutico puede administrarse inmediatamente, hasta 1 hora, hasta 2 horas, hasta 3 horas, hasta 4 horas, hasta 5 horas, hasta 6 horas, hasta 7 horas, hasta 8 horas, hasta 9 horas, hasta 10 horas, hasta 11 horas, hasta 12 horas, hasta 13 horas, hasta 14 horas, hasta 16 horas, hasta 17 horas, hasta 18 horas, hasta 19 horas, hasta 20 horas, hasta 21 horas, hasta 22 horas, hasta 23 horas, hasta 24 horas o hasta 1-7, 1-14, 1-21 o 1-30 días antes o después del segundo agente terapéutico.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en composiciones farmacéuticas para la administración a un mamífero, preferentemente un ser humano, en una forma biológicamente compatible adecuada para la administración in vivo. En consecuencia, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención mezclado con un diluyente, portador o excipiente adecuado.

Los compuestos de la invención pueden usarse en forma de base libre, en forma de sales, solvatos y como profármacos. Todas las formas están dentro del alcance de la invención. De acuerdo con los métodos de la invención, los compuestos descritos o las sales, los solvatos o los profármacos de estos pueden administrarse a un paciente en una variedad de formas en dependencia de la vía de administración seleccionada, como entenderán los expertos en la técnica. Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral,

bucal, sublingual, nasal, rectal, parche, bomba o transdérmica y las composiciones farmacéuticas formuladas en consecuencia. La administración parenteral incluye las formas de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal y tópica. La administración

5 parenteral puede ser por infusión continua durante un período de tiempo seleccionado.

Un compuesto de la invención puede administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible asimilable, o puede encerrarse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, o puede comprimirse en comprimidos, o puede incorporarse directamente con los alimentos de la dieta. Para la administración

10 terapéutica oral, un compuesto de la invención puede incorporarse con un excipiente y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, y obleas. Un compuesto de la invención también puede administrarse por vía parenteral. Las soluciones de un compuesto de la invención pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo. En

15 condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los procedimientos y los ingredientes convencionales para la selección y la preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20^a ed.) y en The United States Pharmacopeia: El Formulario Nacional
20 (USP 24 NF19), publicado en 1999. Las formas farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En

todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que pueda administrarse fácilmente mediante una jeringa. Las composiciones para administración nasal pueden formularse convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol incluyen típicamente una solución o suspensión fina de la

5 sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y normalmente se presentan en cantidades únicas o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado que puede adoptar la forma de un cartucho o recambio para su uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario, tal como un inhalador nasal de dosis única o un

10 dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora destinada a la eliminación después de su uso. Cuando la forma de dosis comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido o un propulsor orgánico. Las formas de dosificación en aerosol también pueden adoptar la forma de atomizadores de bomba. Las composiciones adecuadas

15 para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, caramelos y pastillas, en las que el ingrediente activo se formula con un portador. Las composiciones para administración rectal se encuentran, convenientemente, en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional. Un compuesto descrito en la presente descripción puede administrarse intratumoralmente, por ejemplo, como una inyección

20 intratumoral. La inyección intratumoral es una inyección directamente en la vasculatura del tumor y se contempla específicamente para tumores discretos, sólidos y accesibles. La administración local, regional o sistémica también puede ser apropiada. Un

compuesto descrito en la presente descripción puede ponerse en contacto ventajosamente mediante la administración de una inyección o múltiples inyecciones al tumor, espaciadas, por ejemplo, a intervalos de aproximadamente 1 cm. En el caso de una intervención quirúrgica, la presente invención puede usarse antes de la operación, tal como para hacer que un tumor inoperable se someta a resección. La administración continua también puede aplicarse cuando sea apropiado, por ejemplo, mediante la implantación de un catéter en un tumor o en la vasculatura del tumor.

Los compuestos de la invención pueden administrarse a un animal, por ejemplo, un ser humano, solos o en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables, como se indica en la presente descripción, cuya proporción está determinada por la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual.

Dosificaciones

La dosificación de los compuestos de la invención, y/o composiciones que comprenden un compuesto de la invención, puede variar dependiendo de muchos factores, tales como las propiedades farmacodinámicas del compuesto; el modo de administración; la edad, salud, y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; la frecuencia del tratamiento, y el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera; y la velocidad de eliminación del compuesto en el animal que se tratará. Un experto en la técnica puede determinar la dosificación apropiada en base a los factores anteriores. Los compuestos de la invención pueden

administrarse inicialmente en una dosificación adecuada que puede ajustarse según se requiera, dependiendo de la respuesta clínica. En general, pueden obtenerse resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran a un ser humano en una dosis diaria de, por ejemplo, entre 0,05 mg y 3000 mg. Los rangos de dosis incluyen, por ejemplo, entre 10-1000 mg.

Alternativamente, la cantidad de dosificación puede calcularse usando el peso corporal del paciente. Por ejemplo, la dosis de un compuesto, o composición farmacéutica de este, administrada a un paciente puede oscilar entre 0,1 y 100 mg/kg.

10

Ejemplos

Las definiciones usadas en los siguientes Esquemas y en otras partes de la presente descripción son:

MeCN o ACN	acetonitrilo
AIBN	azobisisobutironitrilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
t-BuOK	terc-butoxido de potasio
DAST	trifluoruro de dietilaminosulfuro
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DCPP-2HBF ₄	bis(tetrafluoroborato) 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano
DEA	N,N-dietilamina
DMP	periodinano de Dess-Martin
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA o DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida

DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	bis(difenilfosfino)ferroceno
EDCI	clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESI	ionización por electropulverización
Et ₃ N o TEA	triethylamina
EA	acetato de etilo
EtOH	alcohol etílico
FA	ácido fórmico
FCC	cromatografía de columna ultrarrápida
g	gramos
HATU	2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio
HCl	ácido clorhídrico
HOAc	ácido acético
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	alcohol isopropílico
l	litro
LCMS	cromatografía líquida/espectrometría de masas
m-CPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	alcohol metílico
ml	mililitro
mmol	milimol
mg	miligramos
MHz	megahercios
MS	espectrometría de masas
MTBE	éter metil terc-butílico
m/z	relación masa/carga
NBS	N-bromosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
nm	nanómetro
NMR	resonancia magnética nuclear

PE	éter de petróleo
PhMe	tolueno
ppm	partes por millón
rt	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
SPhos Pd G3	metanosulfonato de (2-diclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo) [2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]paladio(II)
TBS	terc-butildimetilsililo
TBSCI	cloruro de terc-butildimetilsililo
TBDMS	cloruro de terc-butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCN	cianuro de trimetilsililo
TosMIC	isocianuro de toluenosulfonilmetilo
Ziram	dimetilditiocarbamato de zinc

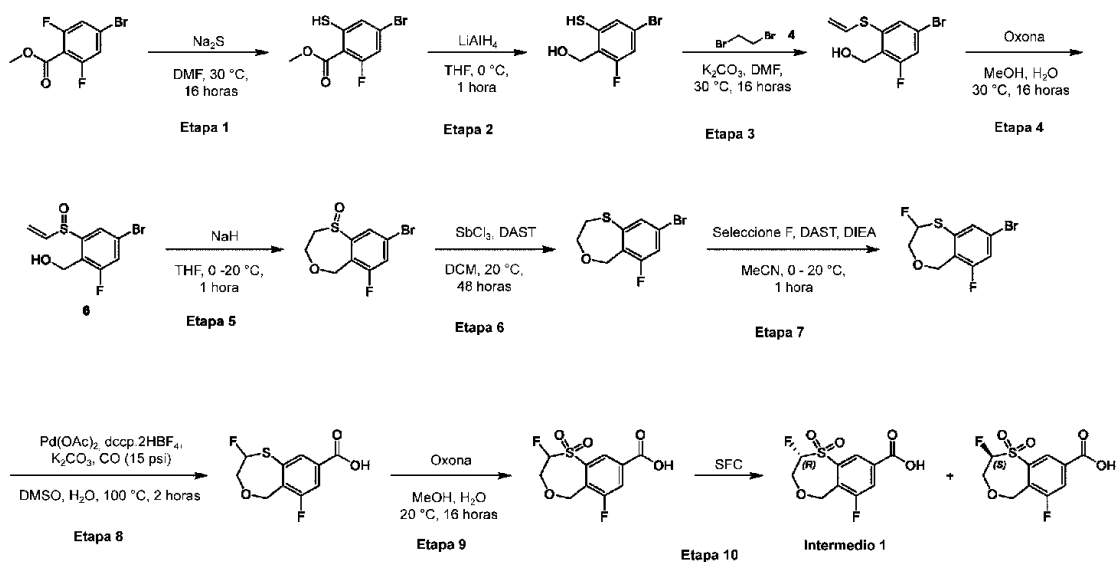
La Tabla 1 enumera los compuestos de la invención preparados usando los métodos descritos en la presente descripción.

5 Materiales

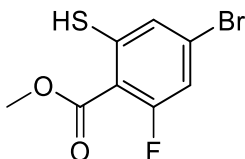
A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Todas las reacciones en las que intervinieron reactivos sensibles al aire o a la humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo 1. Preparación de compuestos

Ácido (2R)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ6-benzoxatiepina-8-carboxílico.



Etapa 1: Preparación de 4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-benzoato de 2-metilo

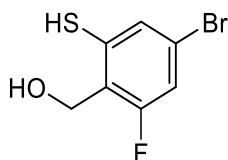


10

A una solución de 4-bromo-2,6-difluoro-benzoato de metilo (100 g, 398,37 mmol) en DMF (1000 ml) se le añadió Na₂S (34,54 g, 398,37 mmol, 90 % de pureza), la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió

sobre agua helada (1500 ml) y se extrajo con MTBE (1500 ml x 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 2 con HCl 1 N y se extrajo con MTBE (1500 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2000 ml x 2) y salmuera (5000 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-benzoato de 2-metilo (105 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z: [Br⁷⁹M+H]⁺ = 232,9

Etapas 2: Preparación de 3-(4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-fenil)metanol



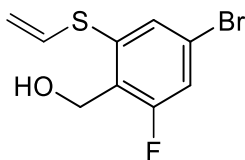
10

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-benzoato de 2-metilo (105 g, 396,08 mmol) en THF (1000 ml) se le añadió LiAlH₄ (15,03 g, 396,08 mmol) a 0 °C bajo N₂, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en HCl 1 N (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2000 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-(4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-fenil)metanol (93 g, crudo) como un aceite amarillo.

15

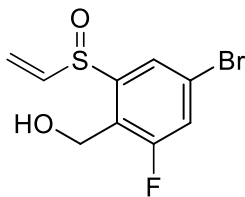
Etapas 3: Preparación de 5-(4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfanil-fenil)metanol

20



A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-benzoato de 2-metilo (93 g, 392,26 mmol) en DMF (1800 ml) se le añadió K_2CO_3 (162,64 g, 1,18 mol) y 1,2-dibromoetano (221,07 g, 1,18 mol, 88,78 ml), la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó mediante el agua (2000 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2000 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=10:1-1:1), la solución se concentró para dar 5- (4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfanil-fenil)metanol (56 g, 212,83 mmol) como un aceite amarillo. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,33 (s, 1H), 7,19 - 7,17(m, 1H), 6,50 - 6,44 (m, 1H), 5,54 - 5,42 (m, 2H), 4,78 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 1H) ppm

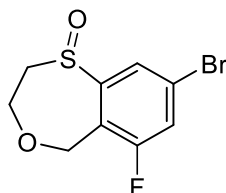
15 *Etapas 4: Preparación de 4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfonil-fenil)metanol*



A una solución de 5-(4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfanil-fenil) metanol (10 g, 38,00 mmol) en MeOH (100 ml) y H₂O (100 ml) se añadió Oxona (11,68 g, 19,00 mmol), la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (1 l), la solución se extrajo con EA (1 l x 3), la capa orgánica combinada se lavó con Na₂SO₃ sat. (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 6-(4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfinil-fenil)metanol (10,61 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z: [Br⁷⁹M+H]⁺ = 263,0

Etapas 5: Preparación de 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1 λ4-

benzoxatiepina

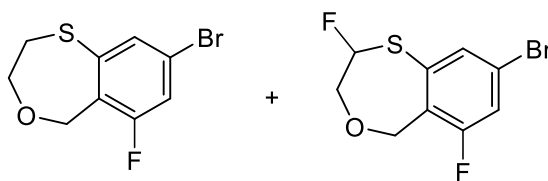


A una solución de 6-(4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfinil-fenil) metanol (10,6 g, 37,98 mmol) en THF (110 ml) se añadió NaH (3,04 g, 75,95 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl (500 ml), la solución se extrajo con EA (500 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1000 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo de color canela. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=10:1-

1:1), la solución se concentró para dar 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1λ4-benzoxatiepina (5,5 g, 19,70 mmol, 51,89 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,96 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,54 - 4,50 (m, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 3,41 - 3,39 (m, 2H) ppm

5

Etapas 6: Preparación de 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1λ4-benzoxatiepina y 8-bromo-2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina



10

A una solución de 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1λ4-benzoxatiepina 1,9 g, 6,81 mmol) en DCM (40 ml) se añadió SbCl_3 (46,58 mg, 204,21 μmol) y después se añadió DAST (2,19 g, 13,61 mmol, 1,80 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Después se añadió DAST (5,49 g, 34,03 mmol, 4,50 ml), la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se añadieron SbCl_3 (1,55 g, 6,81 mmol) y DAST (10,97 g, 68,07 mmol, 8,99 ml), la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NaHCO_3 (200 ml), la solución se extrajo con EA (200 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato

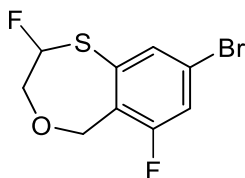
20

de etilo=20:1-5:1), el eluyente del pico 1 se concentró para dar 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1λ4-benzoxatiepina (1,2 g, 4,56 mmol, 67,00 % de rendimiento) como aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 4,91 – 4,89 (m, 2H), 4,17 - 4,14 (m, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 2H) ppm

5 El eluyente pico 2 se concentró para dar 8-Bromo-2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina (600 mg, 2,13 mmol, 31,36 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,55 – 7,54 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 5,63 - 5,51 (m, 1H), 5,25 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,69 – 4,65 (m, 1H), 4,43 – 4,41 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H) ppm

10

Etapas 7: Preparación de 8-bromo-2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina

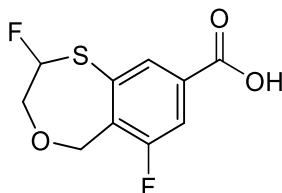


15 A una solución de 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1λ4-benzoxatiepina (pico 1 arriba) (1,2 g, 4,56 mmol) en MeCN (25 ml) se añadió Select F (2,02 g, 5,70 mmol) y después DAST (147,02 mg, 912,11 μmol , 120,51 μl) se añadió bajo baño de hielo. La solución se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después a la mezcla se le añadió DIEA (884,11 mg, 6,84 mmol, 1,19 ml) a 0 °C, después la
20 mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una

solución de NaHCO_3 (200 ml) y se extrajo con EA (200 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=20:1-5:1), la solución se concentró

5 para dar 8-bromo-2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina (500 mg, 1,78 mmol, 39,00 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,54 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 5,63 - 5,51 (m, 1H), 5,25 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,70 - 4,66 (m, 1H), 4,43 - 4,42 (m, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 1H) ppm

10 *Etapa 8: Preparación del ácido 2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina-8-carboxílico*



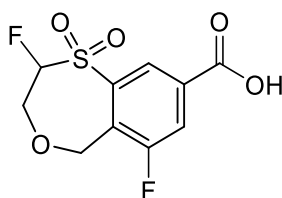
15 A una solución de 8-bromo-2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina (1,3 g, 4,62 mmol) en DMSO (20 ml) y H_2O (4 ml) se añadió K_2CO_3 (958,71 mg, 6,94 mmol), diciclohexilo(3-diciclohexilfosfaniumilpropil)fosfonio;ditetrafluoroborado (283,13 mg, 462,44 μmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (103,82 mg, 462,44 μmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se agitó en CO (15 psi) a 100 °C

20 durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución de NaHCO_3 (100 ml) y se

extrajo con EA (100 ml x 2). La fase acuosa se ajustó a pH=1 con HCl 1 N y se extrajo con EA (50 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar ácido 2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina-8-carboxílico (1,1 g, crudo) como un sólido amarillo que se usó sin purificación.

5

Etapas 9: Preparación del ácido 2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico



10

A una solución de ácido 2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina-8-carboxílico (1,1 g, 4,47 mmol) en MeOH (12 ml) y H₂O (12 ml) se añadió Oxona (5,49 g, 8,93 mmol), la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), la solución se extrajo con EA (100 ml x 3), la

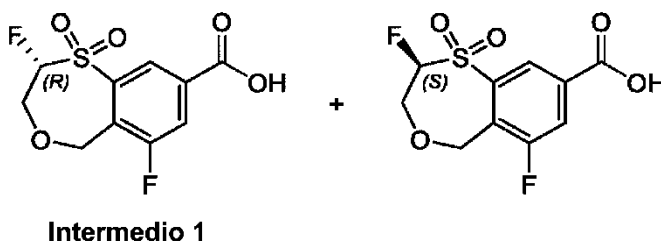
15

capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar ácido 2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico (1,1 g, 3,95 mmol, 88,50 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14,03 - 13,95 (m, 1H), 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,11 (m, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 5,25 - 5,21 (m, 1H), 4,91 - 4,86 (m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H) ppm.

20

Etapa 10: Preparación del ácido (2R)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico (Intermedio 1) y del ácido (2S)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico

5



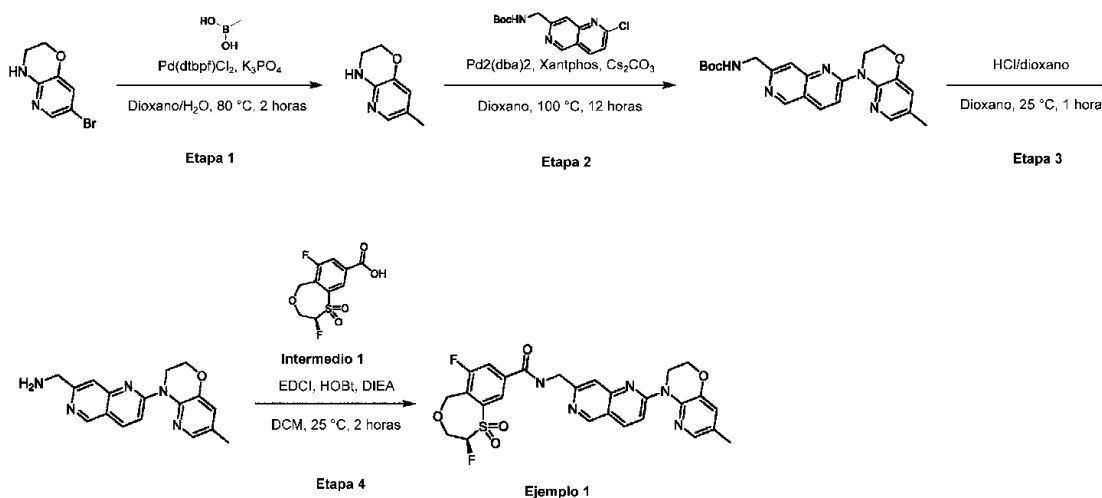
El ácido 2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico (1,1 g, 3,95 mmol) se separó mediante SFC quiral (columna: Daicel ChiralPak IG (250x30 mm, 10 μm); fase móvil: [0,1 % NH₃H₂O MEOH]; B %: 20 %-20 %, 4,75;310 min) dan dos picos. El eluyente del **pico 1** se concentró para dar un residuo incoloro, el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se ajustó a pH=2 con solución de HCl 4 N, la solución se extrajo con EA (100 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener ácido de (2R)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico (**Intermedio 1**) (350 mg, 1,25 mmol, 31,69 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14,17 - 13,92 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 - 8,11 (m, 1H), 6,27 - 6,17 (m, 1H), 5,25 - 5,21 (m, 1H), 4,91 - 4,86 (m, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 2H) ppm

SFC quiral: IG-3_5CM_MEOH(DEA)_5_40_3ML_T35.M; Rt = 1,408 minutos, % ee=98,14 %.

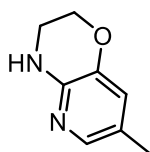
El eluyente del pico 2 se concentró para dar un residuo, el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se ajustó a pH=2 con solución de HCl 4 N, la solución se extrajo con EA (100 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener ácido de (2S)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico (500 mg, 1,66 mmol, 41,94 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14,27 - 13,55 (m, 1H), 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H), 6,27 - 6,16(m, 1H), 5,26 – 5,21 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H) ppm. SFC quiral: IG-3_5CM_MEOH(DEA)_5_40_3ML

Preparación de 1,1-dióxido de (R)-2,6-difluoro-N-((2-(7-metil-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-2,3-dihidro-5H-benzo[e][1,4]oxatiepina-8-carboxamida (Compuesto 6).

15



Etapa 1: Preparación de 7-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina

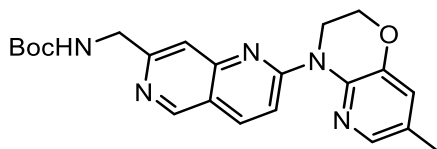


5

A una solución de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (350 mg, 1,63 mmol) y ácido metilborónico (292,28 mg, 4,88 mmol) en dioxano (5,6 ml) y H₂O (1,4 ml) se añadió ditercbutil(ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (106,07 mg, 162,76 umol) y K₃PO₄ (1,04 g, 4,88 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (5 ml), la solución se extrajo con EA (5 ml x 2), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (6 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 80 % de acetato de etilo/petróleo. El eluyente deseado se concentró al vacío para dar 7-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (200 mg, 1,33 mmol, 81,83 % de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 151,1.

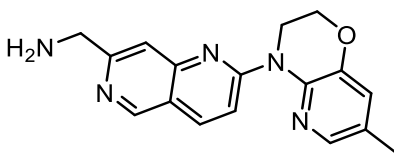
Etapa 2: Preparación de ((2-(7-metil-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato de terc-butilo

20



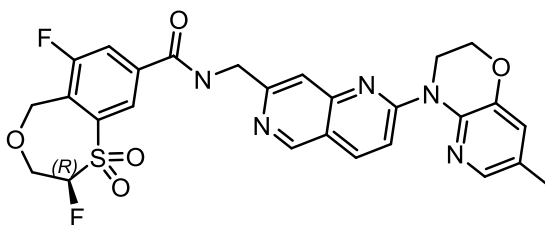
A una solución de N-[(2-cloro-1,6-naftiridin-7-il)metil]carbamato de terc-butilo (200 mg, 680,86 μmol) y 7-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazina (122,70 mg, 817,03 μmol) en dioxano (4 ml) se añadió Cs_2CO_3 (1,11 g, 3,40 mmol) y Xantphos (78,79 mg, 136,17 μmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62,35 mg, 68,09 μmol , 0,1 eq). La reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g de SepaFlash®, eluyente de 0~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 36 ml/min). El eluyente se concentró al vacío para dar ((2-(7-metil-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato de terc-butilo (250 mg, 531,33 μmol , 78,04 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408,1$.

Etapas 3: Preparación de (2-(7-metil-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina



A una solución de ((2-(7-metil-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato de terc-butilo (250 mg, 613,55 μmol) en dioxano (1 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 4 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar (2- (7-metil-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b] [1,4]oxazin-4-il)-1,6- naftiridin-7-il)metanamina (150 mg, crudo, HCl) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 308,1$.

Etapa 4: Preparación de 1,1-dióxido de (R)-2,6-difluoro-N-((2-(7-metil-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-2,3-dihidro-5H-benzo[e][1,4]oxatiepina-8-carboxamida
(Compuesto 6)



15

A una solución de ácido (2R)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1 λ 6-benzoxatiepina-8-carboxílico (**Intermedio 1**, descrito anteriormente) (40,46 mg, 145,43 μmol) en DCM (1 ml) se añadió (2-(7-metil-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina (50 mg, 145,43 μmol), DIEA (187,95 mg, 1,45 mmol, 253,31 μl) y EDCI (55,76 mg, 290,86 μmol), HOBt (39,30 mg, 290,86 μmol). La mezcla

20

de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml *3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (condición de FA;

- 5 columna: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm* 10 um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B %: 17 %-50 %, 11 minutos). La fracción deseada se liofilizó para dar 1,1-dióxido de (R)-2,6-difluoro-N-((2-(7-metil-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-2,3-dihidro-5H-benzo[e][1,4]oxatiepina-8-carboxamida (34,84 mg, 56,78 umol, 39,04 % de rendimiento, FA) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z:
- 10 [M+H]⁺ = 568,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,71 - 9,68 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,39 - 8,22 (m, 4H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,20 - 7,20 (m, 1H), 6,31 - 6,15 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,74 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,33 (s, 4H), 2,25 (s, 3H) ppm.

Los siguientes ejemplos de la Tabla 2 se prepararon usando

- 15 manipulaciones químicas estándar y procedimientos similares a los usados para la preparación del **Compuesto 6**.

Tabla 2. Compuestos de la invención

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
326	596,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,74 - 9,73 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,68 - 8,59 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,97 - 7,95 (m, 1H), 7,84 - 7,82 (m, 2H), 7,71 - 7,69 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,59 - 6,45 (m, 1H), 4,83 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,64 - 4,59 (m, 1H), 3,94 (br d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,80 (m, 1H), 3,74 - 3,70 (m, 2H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,33 (br s, 3H), 1,82 - 1,75 (m, 4H), 1,65 - 1,62 (m, 1H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
3	599,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,82 - 9,61 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 - 8,21 (m, 2H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,61 - 5,80 (m, 1H), 4,73 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,32 (s, 4H), 1,96 - 1,89 (m, 1H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,74 - 0,67 (m, 2H) ppm
8	594,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,69 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,32 - 8,22 (m, 3H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,30 - 6,13 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 4,32 (s, 4H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,01 - 0,89 (m, 2H), 0,78 - 0,64 (m, 2H) ppm
9	593,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,70-9,67 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,37 - 8,34(m, 1H), 8,27 - 8,24 (m, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 3H), 6,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,74 - 4,71 (m, 2H), 4,47 - 4,30 (m, 2H), 4,33 - 4,30 (m, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 0,91 - 0,86 (m, 2H), 0,65 - 0,61 (m, 2H) ppm
11	598,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,71 - 9,68 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 3H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,28 - 6,17 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,91 - 4,88 (m, 1H), 4,74 - 4,73 (m, 2H), 4,47 - 4,31 (m, 6H), 4,16 - 4,11 (m, 2H), 1,37 - 1,34 (m, 3H) ppm
13	608,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,40 - 8,25 (m, 3H), 8,23 - 8,15 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,39 - 6,13 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 1H), 2,61 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 1H), 1,20 - 1,08 (m, 4H), 1,03 - 0,92 (m, 1H), 0,73 - 0,60 (m, 1H) ppm.
17	625,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,68 - 9,66 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,29 - 8,15 (m, 3H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,31 - 6,10 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 4,71 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,51 - 4,26 (m, 6H), 3,32 (br s, 4H), 1,10 - 1,07 (m, 6H) ppm
25	644,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,36 - 6,10 (m, 1H), 6,05 - 5,65 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,90 - 4,88 (mz, 1H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,34 (m, 6H), 1,19 - 1,11 (m, 2H), 1,03 (br s, 2H) ppm
26	644,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,76 - 9,69 (m, 1H), 9,15 - 9,12 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 - 5,73 (m, 2H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 4H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 1,82 - 1,75 (m, 1H), 1,16 - 1,13 (m, 2H) ppm
27	614,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,73 - 9,70 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,56 - 8,49 (m, 2H), 8,35 (br s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,28 - 6,18 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,74 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,49 - 4,32 (m, 6H), 4,16 - 4,13 (m, 2H), 1,37 - 1,34 (m, 3H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
28	619,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,57 - 9,54 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,32 - 8,09 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,26 - 5,98 (m, 1H), 5,20 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,49 - 4,24 (m, 6H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm
30	627,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,66 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 - 8,16 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,27 - 6,17 (m, 1H), 5,55 - 5,42 (m, 1H), 5,26 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,34 - 4,29 (m, 4H), 4,20 - 3,89 (m, 2H) ppm
32	604,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,72 - 9,69 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,39 - 8,23 (m, 3H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,23 - 6,90 (m, 1H), 6,31 - 6,15 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,76 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 - 4,33 (m, 6H) ppm.
33	597,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,71 - 9,67 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 6,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,32 - 6,14 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,51 - 4,46 (m, 1H), 4,46 - 4,26 (m, 5H), 2,89 (s, 6H) ppm
39	576,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,64-9,61(m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 2H), 8,21 - 8,19 (m, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21(d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,18 - 6,07 (m, 1H), 5,08 - 4,97 (m, 2H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,45 - 4,37 (m, 2H), 4,28 (s, 4H), 2,02-1,98 (m, 1H), 0,87 - 0,85 (m, 2H), 0,79 - 0,77(m, 2H) ppm.
41	608,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,71 - 9,68 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,14 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,39 - 6,09 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 4,29 (s, 4H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,21 - 1,07 (m, 4H), 0,99 - 0,97 (m, 1H), 0,68 - 0,66 (m, 1H) ppm
48	609,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,70 - 9,67 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,68 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,29 - 6,15 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,90 - 4,87 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 2H), 4,35 - 4,31 (m, 2H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,84 - 3,81 (m, 4H), 2,36 - 2,30 (m, 2H) ppm.
50	659,00	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8,95 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,66 (m, 1H), 5,44 - 5,27 (m, 3H), 5,01-5,00 (m, J = 2,2, 14,3 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,52 - 4,47 (m, 1H), 4,45 - 4,44 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 2H), 4,34 - 4,29 (m, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 3H) ppm
56	632,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,66 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 - 8,15 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,28 - 6,12 (m, 1H), 5,59 - 5,37 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,33 - 4,29 (m, 4H), 4,25 - 4,13 (m, 2H), 3,99 - 3,84 (m, 2H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
58	604,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,73 – 9,70 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 - 8,33 (m, 2H), 8,27 - 8,24 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 5,26 – 5,22 (m, 1H), 4,91 – 4,87 (m, 1H), 4,76 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 6H) ppm
59	599,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 - 9,76 (m, 1H), 9,29 - 9,27 (m, 1H), 8,45 - 8,38 (m, 2H), 8,32 - 8,25 (m, 2H), 7,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 - 6,16 (m, 1H), 4,81 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,34 (s, 4H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 0,90 - 0,79 (m, 4H) ppm
61	610,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,72 - 9,69 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 - 8,39 (m, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,37 - 6,09 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 4H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,02 - 0,89 (m, 2H), 0,77 - 0,60 (m, 2H) ppm
62	618,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,75 - 9,71 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 8,36 - 8,34 (m, 1H), 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,28 - 6,17 (m, 1H), 5,74 - 5,70 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,95 - 4,88 (m, 2H), 4,82 - 4,75 (m, 3H), 4,48 - 4,40 (m, 2H), 4,39 - 4,36 (m, 4H) ppm.
63	627,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,71 - 9,68 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,47 - 8,42 (m, 2H), 8,29 - 8,24 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 2H), 5,54 - 5,35 (m, 1H), 5,24 (br d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,90 (br d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,74 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,48 - 4,38 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 6H), 3,96 - 3,90 (m, 2H) ppm
72	594,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,75 - 9,68 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,32 - 8,20 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,28 - 6,17 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 4,75 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 - 4,30 (m, 6H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 0,88 - 0,86 (m, 2H), 0,80 – 0,76 (m, 2H) ppm
74	630,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,72 - 9,69 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 - 8,22 (m, 3H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,34 - 6,10 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,96 - 4,83 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,35 (s, 4H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,11 - 1,94 (m, 2H) ppm
76	608,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 3H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,96 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,37 - 6,17 (m, 1H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 2,88 - 2,70 (m, 1H), 2,61 - 2,58 (m, 1H), 2,54 (s, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 0,78 - 0,71 (m, 2H), 0,71 - 0,62 (m, 2H) ppm
78	599,3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9,01 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 8,16 - 8,14 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 4H), 2,00 - 1,95 (m, 1H), 0,89 - 0,84 (m, 4H) ppm.

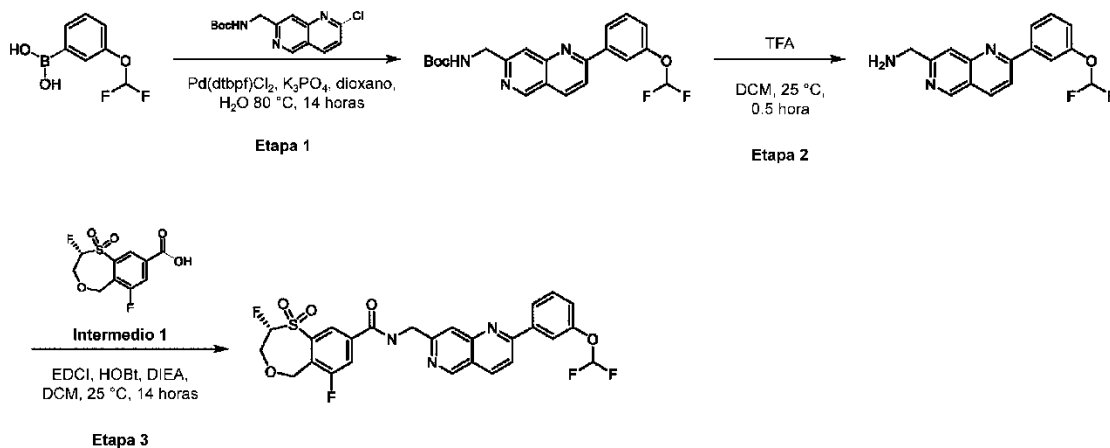
Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
88	612,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,71 - 9,68 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,47 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 - 8,25 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,00 - 4,83 (m, 2H), 4,75 - 4,73 (m, 2H), 4,58 - 4,53 (m, 1H), 4,45 - 4,44 (m, 3H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 2,29 - 2,27 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 1H) ppm
102	572,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,72 - 9,68 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,37 - 8,15 (m, 3H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 6,32 - 6,14 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 4H), 3,44 (s, 1H) ppm
112	689,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,71 - 9,68 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,32 - 6,14 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,05 - 4,96 (m, 1H), 4,94 - 4,84 (m, 1H), 4,72 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 2H), 4,33 - 4,30 (m, 4H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,06 - 1,89 (m, 2H) ppm
116	630,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,72 - 9,69 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,45 - 8,38 (m, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 3H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,47 - 4,34 (m, 6H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 2H) ppm
121	675,00	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ = 8,96 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,81 - 5,67 (m, 1H), 5,57 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,44 - 5,28 (m, 2H), 5,18 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,58 - 4,48 (m, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 3H), 4,35 - 4,31 (m, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 1H) ppm
132	612,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,71-9,68 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 - 8,41 (m, 1H), 8,33(d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,26-6,16 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,92-4,73 (m, 4H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,31-4,26 (m, 4H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 1H), 1,22 - 1,15 (m, 1H) ppm
140	606,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,77 - 9,63 (m, 1H), 9,18 - 9,13 (m, 1H), 8,50 - 8,46 (m, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,28 - 8,24 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,68 (m, 1H), 6,33 - 6,09 (m, 1H), 4,80 - 4,72 (m, 2H), 4,49 - 4,37 (m, 6H) ppm
146	620,3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9,02 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,26-8,21 (m, 2H), 8,12- 8,09 (m, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,77-6,67 (m, 1H), 5,37(d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,84 (br s, 2H), 4,53 - 4,31 (m, 6H), 2,56 (s, 1H), 2,12 (s, 6H) ppm
163	609,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,72 - 9,70 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,27 - 8,25 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,72 (m, 1H), 6,26 - 6,16 (m, 1H), 4,76 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,41 - 4,39 (m, 4H)ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
175	655,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,81-9,78 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 2H), 7,66 - 7,39 (m, 2H), 7,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,50-6,46 (m, 1H), 6,29 - 6,18 (m, 1H), 5,31 - 5,22 (m, 1H), 5,10 - 5,05 (m, 1H), 4,72 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 2H), 4,34 - 4,29 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,11 - 4,06 (m, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm
199	607,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,74 - 9,71 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,29 - 8,26 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,68 (m, 1H), 6,34 - 6,09 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 4,76 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 - 4,33 (m, 4H) ppm
207	612,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,72 - 9,69 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,27 - 8,24 (m, 1H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,91 - 4,73 (m, 4H), 4,47 - 4,39 (m, 2H), 4,31 - 4,27 (m, 4H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 1,49 - 1,44 (m, 1H), 1,23 - 1,17 (m, 1H) ppm
208	620,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,74 - 9,72 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,70 (m, 1H), 6,33 - 6,14 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,76 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 - 4,38 (m, 6H) ppm
209	612,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,72 - 9,69 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,37 - 8,18 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,44 - 6,03 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,05 - 4,80 (m, 2H), 4,74 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,60 - 4,47 (m, 2H), 4,46 - 4,34 (m, 2H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,73 - 1,55 (m, 1H), 1,19 - 1,10 (m, 1H) ppm
237	600,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,057 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,70 (m, 1H), 6,19 - 6,03 (m, 1H), 5,21 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,47 - 4,36 (m, 6H), 2,52 - 2,51 (m, 3H) ppm
239	592,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,70-9,68 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 2H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,39 - 6,11 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,90 (br d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,75 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,53 - 4,42 (m, 2H), 4,41 - 4,31 (m, 4H), 2,06 (s, 3H) ppm
260	618,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 2H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 - 6,72 (m, 1H), 6,27 - 6,13 (m, 1H), 5,37 - 5,33 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,89 (br d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 6H), 1,63 (br d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm
272	620,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,65-9,62 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 - 6,69 (m, 1H), 6,34 - 6,17 (m, 1H), 4,73 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 4H), 4,09 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,95 - 2,71 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H) ppm

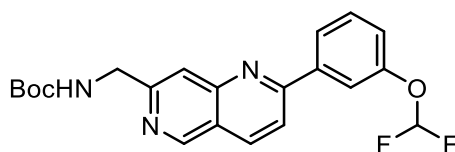
Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
278	608,0	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,45 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,31 - 8,25 (m, 3H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,38 - 5,96 (m, 1H), 5,33 - 5,31 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,90 - 4,86 (m, 1H), 4,49 - 4,26 (m, 6H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 - 0,89 (m, 2H), 0,76 - 0,65 (m, 2H) ppm
289	639,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,70 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,30 - 6,16 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,71 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 4,36 - 4,24 (m, 4H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,39 - 2,36 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm
309	617,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,71 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 1H), 8,26 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,30 - 6,15 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,94 - 4,87 (m, 1H), 4,75 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,50 - 4,33 (m, 6H), 1,61 - 1,53 (m, 1H), 0,94 - 0,87 (m, 2H), 0,78 - 0,73 (m, 2H) ppm

**Preparación de (2R)-N-[[2-[3-(difluorometoxi)fenil]-1,6-naftiridin-7-il]metil]-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ6-benzoxatiepina-8-carboxamida
(Compuesto 297)**

5



Etapa 1: Preparación de ((2-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,6-naftiridin-7-il)metil) carbamato de terc-butilo

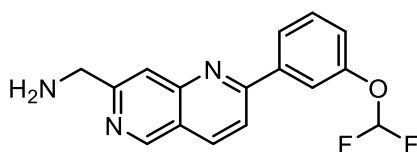


5

Una mezcla de N-[(2-cloro-1,6-naftiridin-7-il)metil]carbamato de terc-butilo (208,40 mg, 709,46 μmol), ácido [3-(difluorometoxi)fenil]borónico (200 mg, 1,06 mmol), ditterc-butilo(ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (46,24 mg, 70,95 μmol) y K_3PO_4 (451,78 mg, 2,13 mmol) en dioxano (3 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 14 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con EA (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 1/2), la fracción se concentró a presión reducida para obtener ((2-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato de terc-butilo (255 mg, 635,27 μmol , 89,54 % de rendimiento) como aceite marrón. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+= 402,1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,36 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,21 (m, 2H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H) ppm.

20

Etapa 2: Preparación de (2-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina

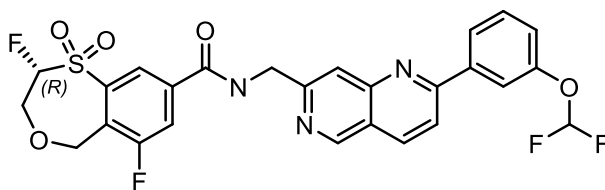


5

A una solución de ((2-(3- (difluorometoxi)fenil)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato de terc-butilo(250 mg, 622,81 μmol) en TFA (1 ml) y DCM (3 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 hora. La mezcla se vertió en NaHCO_3 ac. (10 ml), después se extrajo con EA (10 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se
 10 secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (2-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina (185 mg, 614,03 μmol , 98,59 % de rendimiento) como sólido marrón. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302,1$.

Etapa 3: Preparación de (2R)-N-[[2-[3-(difluorometoxi)fenil]-1,6-naftiridin-7-il]metil]-

15 *2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1 λ 6-benzoxatiepina-8-carboxamida*



A una solución de (2-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina (50 mg, 165,95 μmol) en DCM (1 ml) se añadió (2R)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1 λ 6-benzoxatiepina-8-carboxílico (46,17 mg, 165,95 μmol), EDCI (47,72 mg, 248,93 μmol), HOBt (33,64 mg, 248,93 μmol) y DIEA (107,24 mg, 829,76 μmol). La

5 mezcla se agitó a 25 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 ml), se extrajo con DCM (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (acetonitrilo y agua con 0,1 % de condición FA). Entonces, la solución se concentró a presión reducida y después se liofilizó para

10 dar (2R)-N-[[2-[3-(difluorometoxi)fenil]-1,6-naftiridin-7-il]metil]-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1 λ 6-benzoxatiepina-8-carboxamida (20,83 mg, 37,10 μmol , 22,35 % de rendimiento) como sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 562,2$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H),

15 8,10 (s, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,57 - 7,17 (m, 2H), 6,33 - 6,10 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,68 (m, 3H), 4,53 - 4,32 (m, 2H) ppm. SFC quiral: OJ-3-MeOH(DEA)-5-40-3 mL-35T.lcm; R_t = 2,427 minutos, % ee = 100,00 %.

Los siguientes ejemplos de la Tabla 3 se prepararon usando manipulaciones químicas estándar y procedimientos similares a los usados para la

20 preparación del **Compuesto 297**.

Tabla 3. Compuestos de la invención

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
327	550,6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 - 9,74 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 2H), 8,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 2H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,48 - 7,46 (m, 1H), 6,14 - 6,02 (m, 1H), 5,11 - 4,98 (m, 2H), 4,84 - 4,83 (m, 2H), 3,76 - 3,71 (m, 1H), 3,43 - 3,42 (m, 1H), 2,52 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,25 - 2,21 (m, 1H), 1,12 - 1,05 (m, 5H) ppm
12	610,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,75 - 9,72 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,31 - 6,12 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,80 (m, 3H), 4,51 - 4,34 (m, 2H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 6H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,14 - 1,10 (m, 3H) ppm
21	606,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63-9,60 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,68-8,61 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,15 - 6,05 (m, 1H), 5,21 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,45 - 4,38 (m, 2H), 4,32-4,30 (m, 2H), 3,70 - 3,64 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,47 (s, 2H), 1,21 (d, J = 4 Hz, 6H) ppm.
23	582,3	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9,33 (s, 1H), 8,63 - 8,48 (m, 2H), 8,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (br d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 - 6,48 (m, 1H), 5,88 - 5,54 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,07 (s, 3H) ppm
29	591,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,85 - 9,65 (m, 1H), 9,53 - 9,28 (m, 1H), 8,72 - 8,58 (m, 1H), 8,47 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,29 - 8,20 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,59 - 7,38 (m, 1H), 7,16 - 6,77 (m, 1H), 6,45 - 6,01 (m, 1H), 5,41 - 5,12 (m, 1H), 4,90 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 4H), 1,40 - 1,34 (m, 3H) ppm
43	618,6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,71 - 8,57 (m, 2H), 8,49 - 8,33 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,73 (m, 2H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 6,84 - 6,40 (m, 1H), 6,17 - 5,83 (m, 1H), 5,13 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,93 - 4,76 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 2,44 - 2,38 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 3H) ppm
44	591,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,80 - 9,72 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,48 - 8,45 (m, 1H), 8,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,27 - 8,24 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,31 - 6,12 (m, 1H), 6,06 - 5,80 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,09 - 4,86 (m, 3H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,51 - 4,32 (m, 2H), 4,00 (s, 3H) ppm
46	591,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,83 - 9,74 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,34 - 6,13 (m, 1H), 6,07 - 5,77 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,10 - 4,86 (m, 3H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,53 - 4,32 (m, 2H), 4,00 (s, 3H) ppm
53	577,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,46 - 8,45 (m, 2H), 8,27 - 8,20 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 - 6,84 (m, 1H), 6,21 - 6,15 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 3H), 4,47 - 4,39 (m, 2H), 4,01 (s, 3H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
54	614,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,74 - 9,72 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,73 - 8,63 (m, 2H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,28 - 8,25 (m, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 - 6,14 (m, 1H), 5,48 - 5,30 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,22 - 4,87 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,94 - 3,77 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,68 - 2,64 (m, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 2H) ppm.
64	642,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,86-9,85 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,68 - 8,59 (m, 3H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,76-7,72(m, 1H), 7,66-7,39 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,28 - 6,17 (m, 1H), 5,30 - 5,07 (m, 2H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,51 - 4,44 (m, 2H), 4,31 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,71 - 3,64 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm
73	577,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 - 9,74 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 - 7,61 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,44 - 6,07 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,96 - 4,77 (m, 3H), 4,54 - 4,31 (m, 2H), 2,53 (s, 3H) ppm
75	591,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 - 9,75 (m, 1H), 9,44 - 9,43 (m, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 3H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,01 - 2,00 (m, 3H) ppm
77	537,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,75 - 9,72 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 1H), 8,31 - 8,22 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 6,35 - 6,08 (m, 1H), 5,26 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,17 - 1,09 (m, 4H) ppm
79	626,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 - 9,74 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 2H), 8,57 - 8,49 (m, 2H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,29 - 6,17 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,49 - 4,42 (m, 2H), 4,32 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 2,54 - 2,53 (m, 2H), 1,22 (d, J = 4,0 Hz, 6H) ppm
85	603,2	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9,31 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,46 - 8,40 (m, 2H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 8,04 - 7,96 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,48 (m, 1H), 5,39 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 5,04 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,98 - 4,94 (m, 1H), 4,53 - 4,44 (m, 2H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 1,29 (br s, 2H), 1,14 - 1,11 (m, 2H) ppm
95	608,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,80 - 9,77 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,50 - 8,45 (m, 2H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,19 (m, 1H), 6,29 - 6,17 (m, 1H), 4,87 - 4,79 (m, 2H), 2,41 - 2,38 (m, 1H), 1,24 - 1,16 (m, 2H), 1,15 - 1,07 (m, 2H) ppm
103	580,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 - 9,74 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,47 - 8,44 (m, 2H), 8,27 - 8,20 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 - 6,84 (m, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 5,26 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 3H), 4,47 - 4,39 (m, 2H) ppm

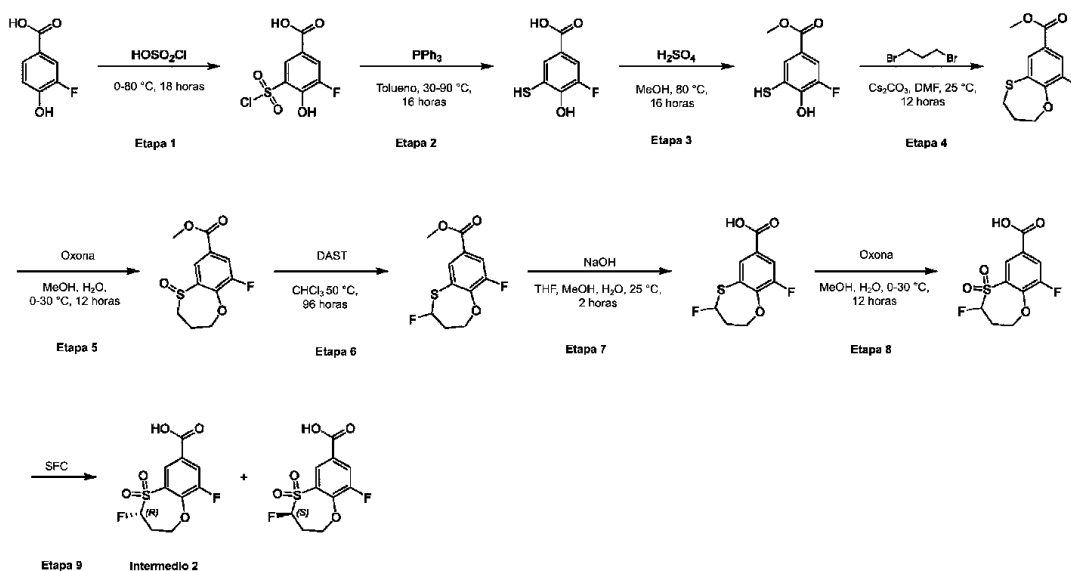
Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
111	552,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,75 - 9,73 (m, 1H), 9,39 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 8,69 - 8,57 (m, 2H), 8,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 - 8,25 (m, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 6,58 - 6,50 (m, 1H), 6,30 - 6,13 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,49 - 4,35 (m, 2H), 4,08 - 4,04 (m, 4H), 2,41 - 2,36 (m, 2H) ppm
114	537,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,72 - 8,66 (m, 1H), 8,64 - 8,59 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,32 - 6,10 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 1,13 - 1,02 (m, 4H) ppm
118	536,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,72 - 9,69 (m, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,81 - 7,79 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,29 - 6,14 (m, 1H), 5,26 - 5,23 (m, 1H), 4,90 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 1,09 - 1,06 (m, 2H), 1,04 - 0,98 (m, 2H) ppm
127	595,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,80 - 9,72 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,54 - 8,45 (m, 2H), 8,30 - 8,19 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,31 - 6,13 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,80 (m, 3H), 4,52 - 4,31 (m, 2H), 4,03 (s, 3H) ppm
128	573,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 9,75 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,75 - 8,66 (m, 2H), 8,55 - 8,46 (m, 2H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,29 - 6,17 (m, 1H), 5,26 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,94 - 4,89 (m, 1H), 4,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 - 4,37 (m, 2H), 3,42 - 3,40 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H) ppm
131	573,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66 - 9,63 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,46 - 8,45 (m, 2H), 8,24 - 8,20 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 - 6,85 (m, 1H), 6,16 - 6,06 (m, 1H), 5,22 - 4,95 (m, 2H), 4,82 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,45 - 4,37 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,51 (br s, 3H) ppm
137	576,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,72 - 9,69 (m, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 - 6,81 (m, 1H), 6,26 - 6,15 (m, 1H), 5,26 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,78 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 3,94 (s, 3H) ppm.
144	603,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,83 - 9,68 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,71 - 8,45 (m, 4H), 8,27 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 6,33 - 6,12 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,97 - 4,76 (m, 3H), 4,55 - 4,33 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 2,39 - 2,36 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 1H) ppm
158	544,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,75 - 9,73 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,27 - 8,24 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,80 (m, 2H), 7,14 - 7,12 (m, 1H), 6,94 - 6,93 (m, 1H), 6,32 - 6,11 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,51 - 4,35 (m, 2H), 3,89 (s, 3H) ppm.

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
167	595,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,73 - 8,71 (m, 1H), 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 - 6,81 (m, 1H), 6,27 - 6,13 (m, 1H), 5,25 - 5,19 (m, 1H), 4,90 - 4,83 (m, 3H), 4,46 (br s, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 4,04 (s, 3H) ppm
170	541,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 9,76 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,75 - 8,68 (m, 1H), 8,67 - 8,60 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 - 8,26 (m, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 - 6,07 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,56 - 4,47 (m, 3H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 1,43 - 1,39 (m, 3H) ppm
174	589,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 (br t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,66 - 8,54 (m, 2H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,36 - 6,08 (m, 1H), 5,84 - 5,59 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,82 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,57 - 4,32 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 3H) ppm
193	541,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 2H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,31 - 6,13 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,49 - 4,33 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,53 (s, 3H) ppm
195	574,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,79 - 9,76 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,48 - 8,45 (m, 2H), 8,41 - 8,39 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,28 - 6,17 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 3H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 3,42 - 3,39 (m, 2H), 2,25 - 2,17 (m, 1H) ppm
205	563,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 9,75 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,85 - 8,72 (m, 1H), 8,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,52 - 8,42 (m, 2H), 8,32 - 7,85 (m, 4H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,32 - 6,16 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,95 - 4,80 (m, 3H), 4,53 - 4,34 (m, 2H) ppm
221	593,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,79 - 9,76 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 - 6,84 (m, 1H), 6,27 - 6,17 (m, 1H), 5,42 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 (br d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,01 (s, 3H) ppm
225	579,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,80 - 9,77 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,81 - 8,72 (m, 1H), 8,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,49 - 8,45 (m, 1H), 8,27 - 7,89 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,34 - 6,10 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,55 - 4,38 (m, 2H) ppm.
228	553,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,63 - 8,52 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,28 - 8,25 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,30 - 6,15 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 - 4,34 (m, 2H), 4,18 - 4,14 (m, 4H), 2,42 - 2,34 (m, 2H) ppm
234	609,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,90 - 9,86 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,66 - 8,59 (m, 2H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 - 7,39 (m, 2H), 7,12-6,84 (m, 1H), 6,28 - 6,17 (m, 1H), 5,29-5,07 (m, 2H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 4,01 (s, 3H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
238	538,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78- 9,76(m, 1H), 9,47 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 8,79 - 8,76 (m, 2H), 8,57 - 8,48 (m, 2H), 8,29 - 8,26 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,28 - 6,17 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,83 (m, 3H), 4,48 - 4,40 (m, 2H), 2,38 - 2,34 (m, 1H), 1,16 - 1,14 (m, 4H) ppm
242	589,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 7,75 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,34 - 6,07 (m, 1H), 5,87 - 5,59 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,53 - 4,38 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,76 - 1,58 (m, 3H) ppm
251	623,00	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9,34 (s, 1H), 8,58 - 8,52 (m, 2H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 6,52 - 6,11 (m, 1H), 5,79 - 5,65 (m, 1H), 5,35 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 4,44-4,43 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,86 - 1,77 (m, 3H) ppm
253	573,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,79 - 9,76 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,83 - 8,60 (m, 2H), 8,57 - 8,46 (m, 2H), 8,30 - 8,27 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 - 6,11 (m, 1H), 5,26 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,97 - 4,80 (m, 3H), 4,55 - 4,33 (m, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,21 - 2,03 (m, 1H) ppm
270	527,1	1HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,76 - 9,74 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,75 - 8,64 (m, 2H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,26 - 8,21 (m, 1H), 8,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,37 - 6,06 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,92 - 4,91 (m, 1H), 4,83 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,51 - 4,34 (m, 2H), 4,04 (s, 3H) ppm
280	603,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,81 - 9,65 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,67 - 8,61 (m, 2H), 8,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,30 - 6,14 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 4,83 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 2,38 - 2,36 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 1H) ppm
290	564,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,81-9,79 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,97 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29- 8,26 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,28-6,17 (m, 1H), 5,27 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 4,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48-4,36(m, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,26 (s, 6H) ppm
294	619,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 - 9,38 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 2H), 8,60 - 8,54 (m, 2H), 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 - 6,16 (m, 1H), 5,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,42 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H) ppm
297	562,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,57 - 7,17 (m, 2H), 6,33 - 6,10 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,68 (m, 3H), 4,53 - 4,32 (m, 2H) ppm

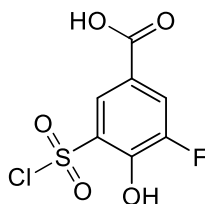
Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
301	593,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,80-9,77 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,77-8,67 (m, 2H), 8,58-8,51 (m, 2H), 8,34 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,15 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,29-7,02 (m, 1H), 6,28-6,18 (m, 1H), 5,43 (br d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,07 (br d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,84 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 4,14 (s, 3H) ppm
302	553,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,79 - 9,73 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,72 - 8,66 (m, 1H), 8,64 - 8,60 (m, 1H), 8,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,30 - 6,15 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,83-4,82 (m, 2H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 1,12 - 1,03 (m, 4H) ppm
307	581,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,80 - 9,77 (m, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,51 - 8,49 (m, 2H), 8,29 - 8,22 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,28 - 6,18 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 3H), 4,48 - 4,39 (m, 2H) ppm

Preparación del Intermedio 2 de ácido (4R)-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxílico



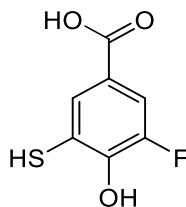
5

Etapa 1: Preparación del ácido 3-clorosulfonil-5-fluoro-4-hidroxi-benzoico.



A la solución de HOSO_2Cl (175,00 g, 1,50 mol, 100 ml) se añadió ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (12 g, 76,87 mmol) en 10 porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas y después se agitó a 80 °C durante 2 horas. La solución de reacción se añadió a agua helada (100 ml) gota a gota. La mezcla se filtró, la torta de filtración se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó al vacío para dar ácido 3-clorosulfonil-5-fluoro-4-hidroxibenzoico (15 g, 55,97 mmol, 72,81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,52-11,09 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H) ppm.

Etapla 2: Preparación del ácido 3-fluoro-4-hidroxi-5-sulfanilbenzoico.

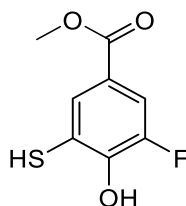


A una solución de ácido 3-clorosulfonil-5-fluoro-4-hidroxibenzoico (15 g, 58,91 mmol) en tolueno (300 ml) se le añadió PPh_3 (54,08 g, 206,19 mmol) a 30 °C, la

mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ sat. (100 ml) y se extrajo con MTBE (100 ml * 3). La capa acuosa se ajustó con HCl 12N a pH=3 y se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas de EA se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 3-fluoro-4-hidroxi-5-sulfanil-benzoico (8,5 g, 45,17 mmol, 76,68 % de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,96-12,89 (m, 1H), 11,57-11,51 (m, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,61 - 7,42 (m, 1H) ppm.

Etapas 3: Preparación de 3-fluoro-4-hidroxi-5-sulfanil-benzoato de metilo.

10



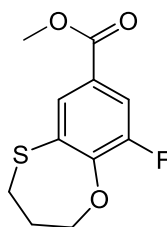
A una solución de ácido 3-fluoro-4-hidroxi-5-sulfanil-benzoico (8 g, 42,51 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadió H₂SO₄ (14,72 g, 150,08 mmol, 8 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó con H₂O (100 ml). Se ajustó el pH a 3 con NaHCO₃ ac. y se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de

15

20

80 g, eluyente de 0~100 % de acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @
 100 ml/min), el eluyente se concentró a presión reducida para dar 3-fluoro-4-hidroxi-
 5-sulfanil-benzoato (8 g, 19,78 mmol, 93,06 % de rendimiento) como un sólido
 blanco. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 202,9$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,27 -
 5 11,29 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,65 - 7,43 (m, 1H), 3,81 (d, J = 8,4 Hz, 3H) ppm.

Etapla 4: Preparación de 9-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina-7-carboxilato de metilo.



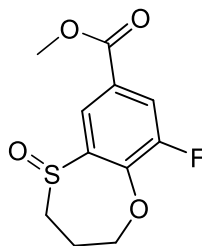
10

A una solución de 3-fluoro-4-hidroxi-5-sulfanil-benzoato de metilo (7 g,
 34,62 mmol) y 1,3-dibromopropano (6,99 g, 34,62 mmol, 3,53 ml) en DMF (350 ml) se
 añadió CS_2CO_3 (56,40 g, 173,09 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas.
 15 La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con MTBE (200 ml x 2).
 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se
 concentraron para producir el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en
 columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 5/1). El eluyente se concentró
 para producir 9-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina-7-carboxilato de metilo (7,5 g,
 20 30,96 mmol, 89,42 % de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+$

=242,9. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,81 (s, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 4,45 - 4,43 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,08 - 3,05 (m, 2H), 2,34 - 2,29 (m, 2H) ppm.

Etapas 5: Preparación de 9-fluoro-5-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ4-benzoxatiepina-7-

5 *carboxilato de metilo.*

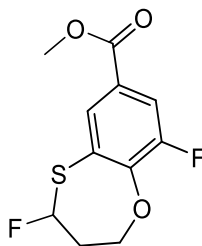


A una solución de 9-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina-7-carboxilato de metilo (7 g, 28,89 mmol) en MeOH (140 ml) y H_2O (70 ml) se añadió Oxona (9,77 g, 15,89 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (300 ml) y se extrajo con EA (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 sat. (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para producir el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1). El eluyente se concentró para producir 9-fluoro-5-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ4-benzoxatiepina-7-carboxilato de metilo (7 g, 27,10 mmol, 93,81 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258,9$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,19-8,18 (m, 1H), 7,90-7,87 (m,

1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,40-2,39(m, 1H) ppm.

Etapla 6: Preparación de 4,9-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina-7-

5 *carboxilato de metilo.*

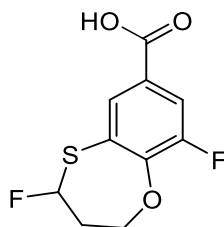


A una solución de 9-fluoro-5-oxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ4-benzoxatiepina-7-
 10 carboxilato de metilo (500 mg, 1,94 mmol) en CHCl₃ (5 ml) se añadió DAST (6,10 g, 37,84 mmol, 5,00 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 96 horas. La mezcla de reacción se combinó con otros cuatro lotes para el tratamiento. La mezcla de reacción se añadió a NaHCO₃ sat. (200 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se
 15 concentraron para producir el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1). El eluyente se concentró para producir 4,9-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina-7-carboxilato de metilo (1,3 g, 5,00 mmol, 51,60 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,94-7,93 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 5,96-5,83 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,64-2,57 (m, 2H) ppm.

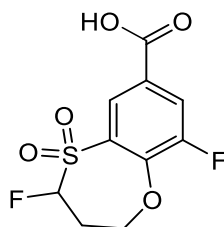
Etapa 7: Preparación del ácido 4,9-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina-7-

5 *carboxílico.*



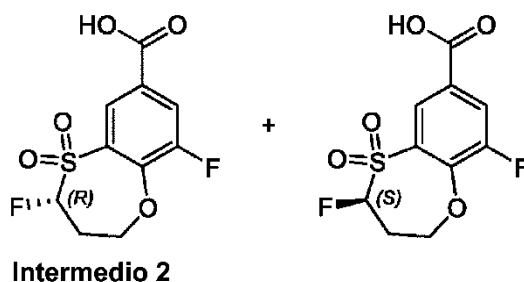
A una mezcla de 4,9-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina-7-carboxilato
 10 de metilo (1,95 g, 7,49 mmol) en THF (10 ml), MeOH (5 ml) y H_2O (5 ml) se añadió
 NaOH (599,41 mg, 14,99 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La
 mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se añadió 1 N de HCl para ajustar el pH=3,
 después se extrajo con EA (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron
 sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para producir ácido 4,9-difluoro-
 15 3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina-7-carboxílico (1,8 g, 7,31 mmol, 97,57 % de
 rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 8: Preparación del ácido 4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-
benzoxatiepina-7-carboxílico.



A una solución de ácido 4,9-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina-7-carboxílico (1,8 g, 7,31 mmol) en MeOH (40 ml) y H₂O (20 ml) se añadió Oxona (13,48 g, 21,93 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂SO₃ ac. (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir ácido 4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxílico (1,9 g, 6,83 mmol, 93,42 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,33-8,25 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 6,33-6,20 (m, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H) ppm.

Etapas 9: Preparación del Intermedio 2 del ácido (4R)-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxílico y del ácido (4S)-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxílico

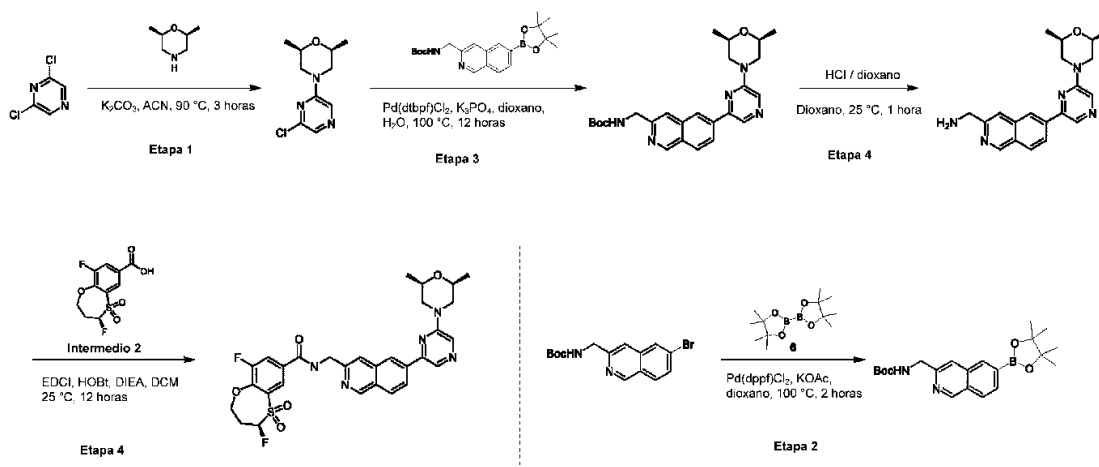


El ácido 4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxílico (1,88 g, 6,76 mmol) se separó mediante SFC quiral (columna: DAICEL
5 CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 μm); fase móvil: [0,1 % NH₃H₂O
MEOH]; B %: 15 %-15 %, 8,5 minutos; 750 minutos).

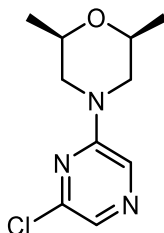
Intermedio 2: Ácido (4R)-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxílico El eluyente del pico 1 se concentró para producir el
residuo. El residuo se diluyó con H₂O (50 ml) y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH =
10 2, después se extrajo con DCM (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se
secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir ácido
(4R)-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxílico
(Intermedio 2) (850 mg, 2,99 mmol, 44,22 % de rendimiento) como un sólido blanco.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,84-13,73 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 6,34-6,21
15 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 2,75 - 2,71 (m, 1H), 2,61-2,56 (m,
1H)ppm. SFC quiral: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3ML-35T.lcm. Rt=1,304 minutos, % ee=
96,54 %. El eluyente del pico 2 se concentró para producir un residuo. El residuo se
diluyó con H₂O (50 ml) y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH = 2, después se extrajo
con DCM (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄

anhidro, se filtraron y se concentraron para producir ácido (4S)-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxílico. (800 mg, 2,81 mmol, 41,65 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,80-13,73(m, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 6,34-6,21 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H) ppm. SFC quiral: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3ML-35T.lcm. Rt=1,410 minutos, % ee= 99,25 %.

Preparación de (4R)-N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirazin-2-il]-3-isoquinolil]metil]-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxamida (Compuesto 19)

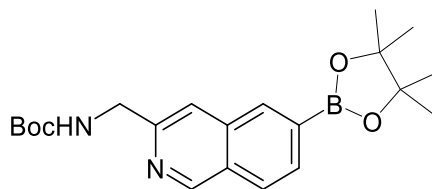


Etapa 1: Preparación de (2S,6R)-4-(6-cloropirazin-2-il)-2,6-dimetil-morfolina



A una solución de 2,6-dicloropirazina (1 g, 6,71 mmol) en ACN (50 ml) se añadió K_2CO_3 (2,78 g, 20,14 mmol) y (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina (850,40 mg, 7,38 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE: EA = 20: 1- 1: 1), la fracción se concentró a presión reducida para obtener (2S,6R)-4-(6-cloropirazin-2-il)-2,6-dimetil-morfolina (1,2 g, 5,27 mmol, 78,52 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 228,1$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,40 - 8,23 (m, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 3,67 - 3,52 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,17 - 1,14 (m, 6H) ppm.

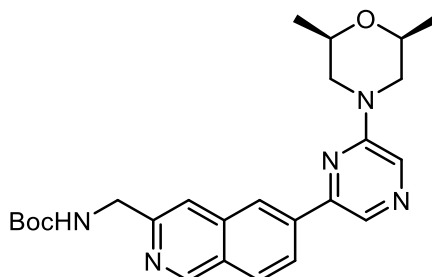
Etapas 2: Preparación de N-[[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-isoquinolil]metil]carbamato de terc-butilo



Una mezcla de N-[(6-bromo-3-isoquinolil)metil]carbamato de terc-butilo (200 mg, 593,10 μmol , 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (180,73 mg, 711,72 μmol), Pd(dppf)Cl₂ (43,40 mg, 59,31 μmol) y KOAc (174,62 mg, 1,78 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir N-[[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-isoquinolil]metil]carbamato de terc-butilo (220 mg, crudo) como aceite marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 3: Preparación de N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirazin-2-il]-3-

isoquinolil]metil]carbamato de terc-butilo

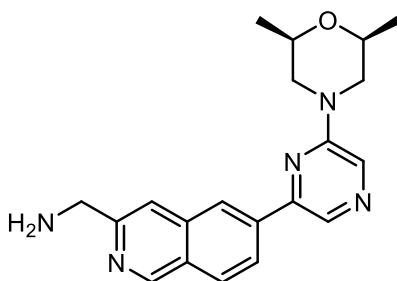


Una mezcla de (2S,6R)-4-(6-cloropirazin-2-il)-2,6-dimetil-morfolina (de la etapa 1) (100 mg, 439,19 μmol), N-[[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-isoquinolil]metil]carbamato (202,53 mg, 527,03 μmol), K_3PO_4 (279,68 mg,

5 1,32 mmol) y ditterc-butilo(ciclopentil)fosfano; dicloropaladio; hierro (28,62 mg, 43,92 μmol) en dioxano (2,5 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 ml) y se extrajo con EA (30 ml x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El

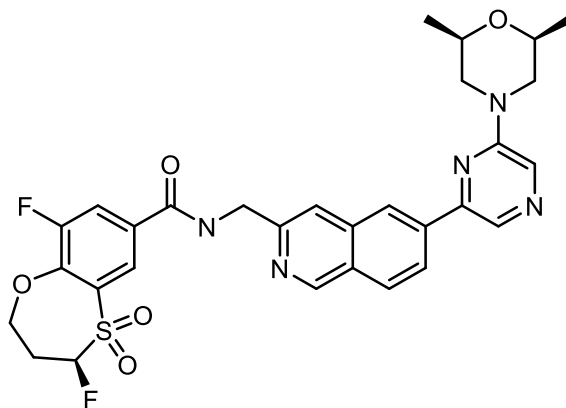
10 residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE: EA = 20: 1 – 1: 1), la fracción se concentró a presión reducida para obtener N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirazin-2-il]-3-isoquinolil]metil]carbamato (150 mg, 333,67 μmol , 75,97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450,1$.

15 *Etapa 4: Preparación de [6-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirazin-2-il]-3-isoquinolil]metanamina*



A una solución de N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirazin-2-il]-3-isoquinolil]metil]carbamato de terc-butilo (150 mg, 333,67 μmol) en dioxano (2 ml) se añadió HCl / dioxano (4 M, 4 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener [6-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirazin-2-il]-3-isoquinolil]metanamina (120 mg, crudo, HCl.sal) como un sólido amarillo claro, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 350,2$

Etapas 5: Preparación de (4R)-N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirazin-2-il]-3-isoquinolil]metil]-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxamida (Compuesto 19)



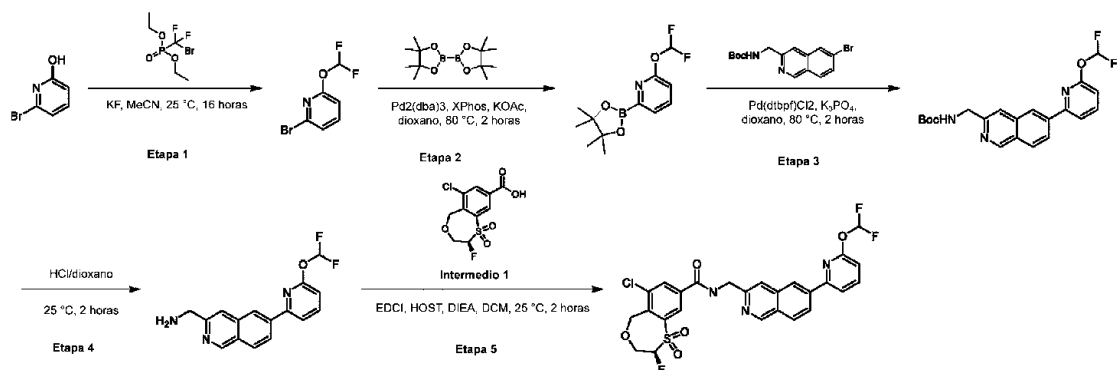
A una solución de clorhidrato de [6-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirazin-2-il]-3-isoquinolil]metanamina (70 mg, 200,33 μmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido (4R)-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxílico (**Intermedio 2**) (55,74 mg, 200,33 μmol), EDCI (76,81 mg, 400,65 μmol), HOBt (54,14 mg, 400,65

umol) y DIEA (155,35 mg, 1,20 mmol, 209,36 μ l). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EA (15 ml x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna:

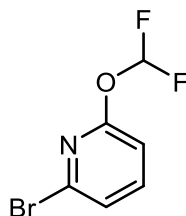
- 5 Phenomenex C18 75 x 30 mm x 3 μ m; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B %: 55 %-8 %, 5 minutos). La fracción se concentró al vacío para eliminar MeCN y se liofilizó para dar (4R)-N-[[6-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirazin-2-il]-3-isoquinolil]metil]-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5 λ 6-benzoxatiepina-7-carboxamida (39,15 mg, 63,38 μ mol, 31,64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 610,3. ¹H
- 10 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,66 - 9,58 (m, 1H), 9,36 - 9,31 (m, 1H), 8,71 - 8,62 (m, 2H), 8,39 - 8,19 (m, 5H), 7,87 (s, 1H), 6,41 - 6,12 (m, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 2H), 4,13-4,15 (m, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 6H) ppm. SFC quiral: OD-MeOH + CAN (DEA)-40-3 mL-35T.lcm, T=0,904, % ee=100 %.

15

Preparación de (2R)-6-cloro-N-[[6-[6-(difluorometoxi)-2-piridil]-3-isoquinolil]metil]-2-fluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1 λ 6-benzoxatiepina-8-carboxamida (Compuesto 235)



Etapa 1: Preparación de 2-bromo-6-(difluorometoxi)piridina



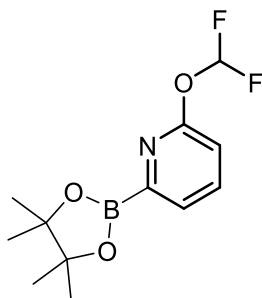
5

A una solución de 1-[[bromo(difluoro)metil]-etoxi-fosforil]oxietano (3,38 g, 12,64 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió 6-bromopiridin-2-ol (2,00 g, 11,49 mmol) y KF (1,34 g, 22,99 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de
 10 reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, después el residuo se diluyó con H₂O (100 ml*3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA=50/1 a 5/1). El eluyente se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-6-(difluorometoxi)piridina (1,2 g, 5,36 mmol, 46,61 % de rendimiento) como

aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z : $[81\text{BrM}+\text{H}]^+ = 226,2$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,66 - 7,43 (m, 2H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ppm.

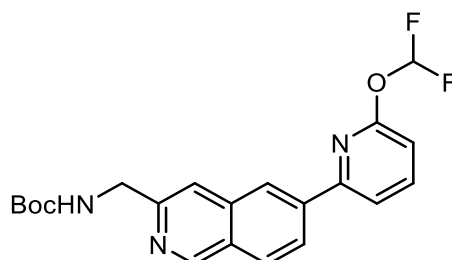
Etapla 2: Preparación de 2-(difluorometoxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

5 *dioxaborolan-2-il)piridina*



A una solución de XPhos (106,41 mg, 223,21 μmol) en dioxano (5 ml) se le
 10 añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (81,76 mg, 89,28 μmol), después la mezcla se desgasificó y purgó
 con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos bajo
 atmósfera de N_2 . Después se añadió a la mezcla 2-bromo-6-(difluorometoxi)piridina
 (200 mg, 892,85 μmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
 1,3,2-dioxaborolano (272,07 mg, 1,07 mmol) y KOAc (262,88 mg, 2,68 mmol). La
 15 mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y
 la torta de filtración se lavó con EA (20 ml x 3). El filtrado combinado se concentró a
 presión reducida para dar 2- (difluorometoxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-
 2-il)piridina (240 mg, 885,39 μmol , 99,16 % de rendimiento) como aceite marrón, que
 se usó para la siguiente etapa directamente y sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de N-[[6-[6-(difluorometoxi)-2-piridil]-3-isoquinolil]metil]carbamato de terc-butilo



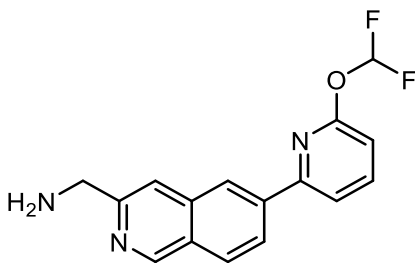
5

A una solución de 2-(difluorometoxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (240 mg, 885,39 μmol) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,2 ml) se añadió terc-butilo N-[[6-bromo-3-isoquinolil]metil]carbamato (149,28 mg, 442,69 μmol), diterc-
 10 butilo(ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (28,85 mg, 44,27 μmol) y K_3PO_4 (281,91 mg, 1,33 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2 . La mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EA (50 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron
 15 y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA=10/1 a 1/3). El eluyente se concentró a presión reducida para dar N-[[6-[6-(difluorometoxi)-2-piridil]-3-isoquinolil]metil]carbamato de terc-butilo (160 mg, 398,60 μmol , 90,04 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402,2$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,25 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (d,

$J = 8,8$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,49 (m, 3H), 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H) ppm.

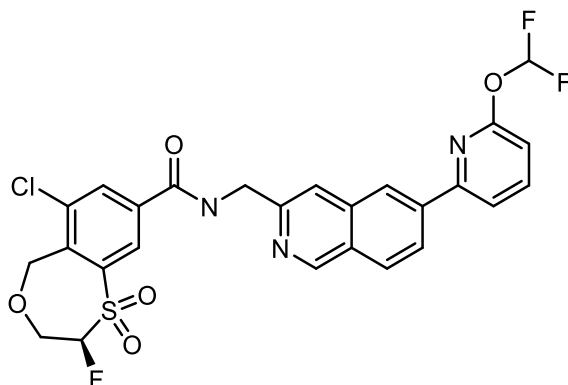
Etapla 4: Preparación de [6-[6-(difluorometoxi)-2-piridil]-3-isoquinolil]metanamina

5



Una mezcla de N-[[6-[6-(difluorometoxi)-2-piridil]-3-isoquinolil]metil] carbamato de terc-butilo (160 mg, 398,60 μ mol) en HCl/dioxano (4 M) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar [6-[6-(difluorometoxi)-2-piridil]-3-isoquinolil] metanamina (130 mg, 384,90 μ mol, 96,56 % de rendimiento, HCl) como un sólido gris, que se usó para la siguiente etapa directamente y sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 302,1$.

15 *Etapla 5: Preparación de (2R)-6-cloro-N-[[6-[6-(difluorometoxi)-2-piridil]-3-isoquinolil]metil]-2-fluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1 λ 6-benzoxatiepina-8-carboxamida*



A una mezcla de ácido [6-[6-(difluorometoxi)-2-piridil]-3-isoquinolil]metanamina (30 mg, 88,82 μmol) y ácido (2R)-6-cloro-2-fluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1 λ 6-benzoxatiepina-8-carboxílico (**Intermedio 1**) (31,41 mg, 106,59 μmol) en DCM (ml) se añadieron EDCI (22,14 mg, 115,47 μmol), HOBT (15,60 mg, 115,47 μmol) y DIEA (68,88 mg, 532,94 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante ultrarrápida de fase inversa (condición de 0,1 % de FA). El eluyente se concentró a presión reducida para eliminar MeCN y el residuo se liofilizó para dar (2R)-6-cloro-N-[[6-[6-(difluorometoxi)-2-piridil]-3-isoquinolil]metil]-2-fluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1 λ 6-benzoxatiepina-8-carboxamida (19,12 mg, 33,08 μmol , 37,24 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 578,1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,27 -

7,83 (m, 5H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 6,36 - 6,10 (m, 1H), 5,41 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,52 - 4,36 (m, 2H) ppm. SFC quiral: OD-3-MeOH+ACN(DEA)-40-3ML-35T.lcm, $R_t = 0,853$ minutos, % ee= 97,36 %.

Los siguientes ejemplos de la Tabla 4 se prepararon usando

- 5 manipulaciones químicas estándar y procedimientos similares a los usados para la preparación del **Compuesto 235**.

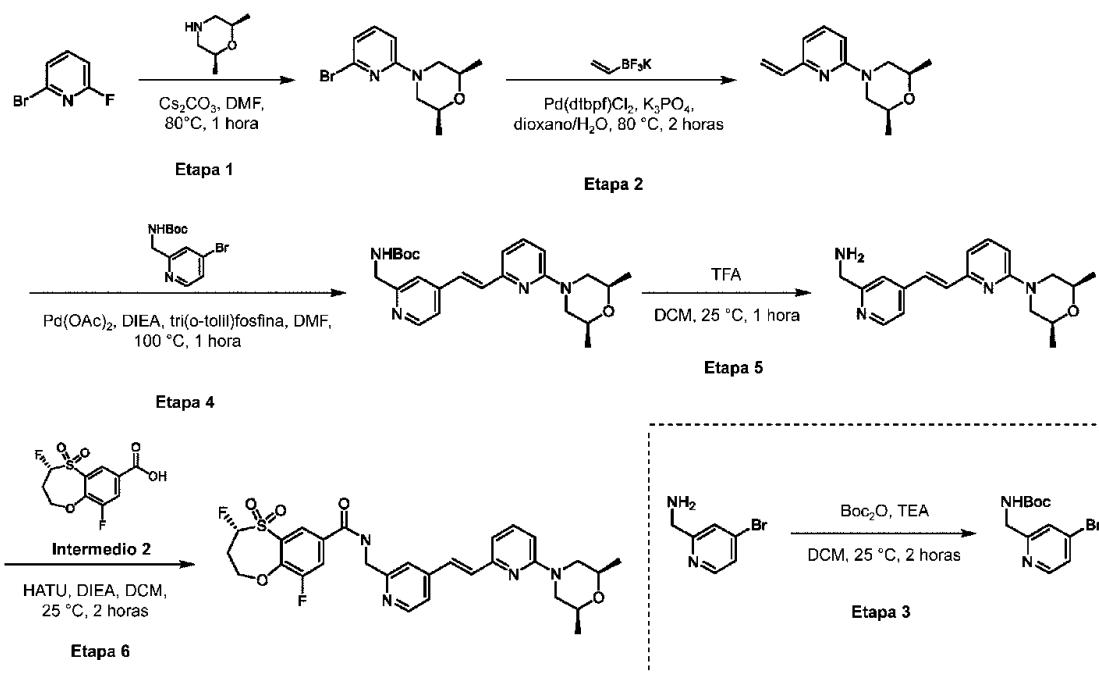
Tabla 4. Compuestos de la invención

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
16	610,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 9,64 - 9,62$ (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 3H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 4,77 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,68 - 4,60 (m, 3H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,59 - 2,56 (m, 3H), 1,19 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H) ppm
19	610,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 9,66 - 9,58$ (m, 1H), 9,36 - 9,31 (m, 1H), 8,71 - 8,62 (m, 2H), 8,39 - 8,19 (m, 5H), 7,87 (s, 1H), 6,41 - 6,12 (m, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 2H), 4,13-4,15 (m, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 3H), 1,20 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H)
196	579,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 9,91$ (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,71 - 8,64 (m, 1H), 8,62 - 8,55 (m, 2H), 8,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,28 - 7,87 (m, 4H), 7,28 - 7,09 (m, 1H), 6,40 - 6,10 (m, 1H), 5,41 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 5,18 - 5,02 (m, 3H), 4,51 - 4,36 (m, 2H) ppm
231	626,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 9,78$ (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,65 - 8,60 (m, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 2H), 8,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,81 - 7,65 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,40 - 6,15 (m, 1H), 5,06 (br d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,32 (br d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 4,06 (br t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,74 - 3,59 (m, 2H), 2,95 - 2,73 (m, 1H), 2,59 (br d, $J = 7,8$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H) ppm
231	626,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 9,78$ (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,65 - 8,60 (m, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 2H), 8,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,81 - 7,65 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,40 - 6,15 (m, 1H), 5,06 (br d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,32 (br d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 4,06 (br t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,74 - 3,59 (m, 2H), 2,95 - 2,73 (m, 1H), 2,59 (br d, $J = 7,8$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H) ppm

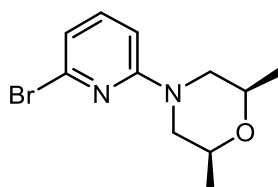
Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
232	546,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,73 - 9,71 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 2H), 8,27 - 8,25 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 - 6,92 (m, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,79 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,47 - 4,35 (m, 2H) ppm
235	578,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,27 - 7,83 (m, 5H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 6,36 - 6,10 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,52 - 4,36 (m, 2H) ppm
268	572,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 3H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 1H), 6,36 - 6,18 (m, 1H), 4,77 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 3,26 (br s, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,61 (br s, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 1H) ppm

Preparación de 5,5-dióxido (R)-N-((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)vinil)piridin-2-il)metil)-4,9-difluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida (Compuesto 52)

5



Etapa 1: Preparación de (2S,6R)-4-(6-bromopiridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina

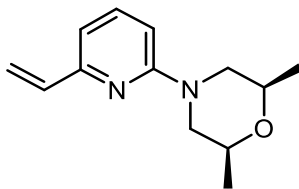


5

A una solución de 2-bromo-6-fluoro-piridina (2 g, 11,36 mmol) en DMF (20 ml) se añadió (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina (1,96 g, 17,05 mmol) y Cs_2CO_3 (7,41 g, 22,73 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante ultrarrápida de fase normal (columna: SiO_2 , 40 g; PE: EA=1:0~0:1, RF=0,3). El eluyente se concentró al vacío para dar (2S,6R)-4-(6-bromopiridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (2,9 g, 10,30 mmol, 90,63 % de rendimiento) como sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270,8$ ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta = 7,31 - 7,27$ (m, 1H), 6,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 3,76 - 3,62 (m, 2H), 2,55 - 2,49 (m, 2H), 1,27 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H) ppm.

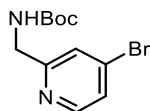
Etapa 2: Preparación de (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-vinilpiridin-2-il)morfolina

20



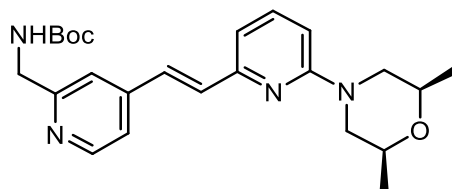
A una solución de (2S,6R)-4-(6-bromopiridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (1 g, 3,69 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió hidruro potásico;trifluoro(vinilo)boro (988,00 mg, 7,38 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (240,36 mg, 368,80 μ mol), K₃PO₄ (2,35 g, 11,06 mmol) y H₂O (2 ml). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ tres veces y se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante ultrarrápida de fase normal (columna: SiO₂, 40 g, PE: EA=1:0~0:1, R_f=0,4). El eluyente se concentró al vacío para dar (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-vinilpiridin-2-il)morfolina (850 mg, 3,64 mmol, 98,81 % de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 218,9. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 7,47 -7,43 (m, 1H), 6,73 - 6,63 (m, 2H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,39 - 5,36 (m, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 2H), 3,75 - 3,72 (m, 2H), 2,55 - 2,49 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 6H) ppm.

Etapas 3: Preparación de ((4-bromopiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de (4-bromo-2-piridil)metanamina (2 g, 10,69 mmol) en DCM (20 ml) se añadió carbonato de terc-butoxicarbonil terc-butilo (4,20 g, 19,25 mmol, 4,42 ml), TEA (2,16 g, 21,39 mmol, 2,98 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante ultrarrápida de fase normal (columna: SiO₂, 80 g, PE: EA=1:0~1:1, RF=0,4). El eluyente se concentró para dar ((4-bromopiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (3 g, 10,19 mmol, 95,28 % de rendimiento) como aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z: [M+H-56]⁺ = 230,8. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,42 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.

Etapa 4: Preparación de ((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)vinil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



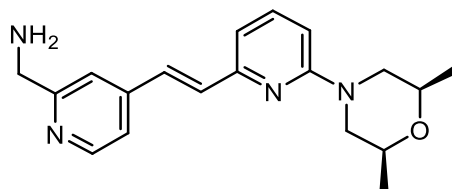
A una solución de (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-vinilpiridin-2-il)morfolina (100 mg, 458,10 μmol) en DMF (2 ml) se añadió ((4-bromopiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (197,32 mg, 687,15 μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10,28 mg, 45,81 μmol), tris-*o*-tolilfosfano (34,86 mg, 114,52 μmol) y DIEA (177,61 mg, 1,37 mmol, 239,37 μl). La

5 mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 y se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EA (10 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante

10 ultrarrápida de fase normal (columna: SiO_2 , 12 g, PE: EA=1:0~0:1, $R_f=0,4$). El eluyente se concentró para dar ((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)vinil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (190 mg, 399,62 μmol , 87,23 % de rendimiento) como sólido blanco. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425,1$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ = 8,51 (br d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,59 - 7,39 (m, 4H), 7,28 (br s, 1H), 7,24 (br s, 1H), 6,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,85 -

15 5,70 (m, 1H), 4,52 (br d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,17 (br d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,32 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H) ppm.

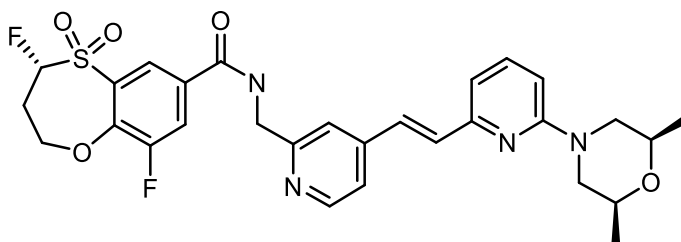
Etapas 5: Preparación de (4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)vinil)piridin-2-il)metanamina



A una mezcla de ((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)vinilo)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 235,55 μmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en NaHCO_3 (5 ml) y se extrajo con DCM (5 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)vinilo)piridin-2-il)metanamina (75 mg, crudo) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325,0$

10

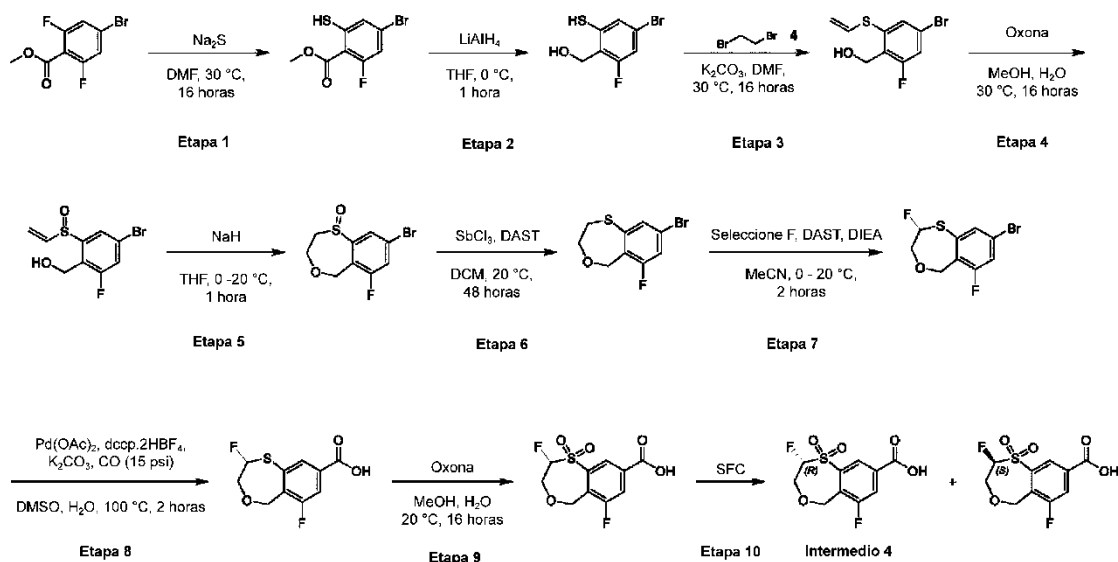
Etapas 6: Preparación de 5,5-dióxido (R)-N-((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)vinil)piridin-2-il)metil)-4,9-difluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida (Compuesto 52)



15

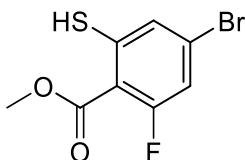
A una solución de ácido (4R)-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxílico (**Intermedio 2**) (64,32 mg, 231,18 μmol) en DCM (2 ml) se añadió HATU (131,85 mg, 346,77 μmol) y DIEA (89,64 mg, 693,55 μmol, 120,80 μl). Después se añadió 4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)vinil)piridin-2-il)metanamina (75 mg, 231,18 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EA (10 ml x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 μm; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B %: 30 %-60 %, 10 minutos). Después, el eluyente se concentró y se liofilizó para dar 5,5-dióxido (R)-N-((4-((E)-2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)vinilo)piridin-2-il)metil)-4,9-difluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida (28,28 mg, 43,20 μmol, 18,69 % de rendimiento, FA) como sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 585,1. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,30 - 8,26 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 - 8,05 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 3H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 6,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,38 (m, 1H), 4,80 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,67 - 4,65 (m, 1H), 4,19 - 4,16 (m, 2H), 4,11 - 4,09 (m, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 3,21 - 2,96 (m, 1H), 2,59 - 5,28 (m, 2H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 7H) ppm. SFC quiral: OJ-3-EtOH (DEA)-5-40-3ML-35T.lcm, Rt = 1,847 minutos, % ee = 100 %.

Preparación del Intermedio 4 de ácido (2R)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ6-benzoxatiepina-8-carboxílico



5

Etapa 1: Preparación de 4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-benzoato de metilo



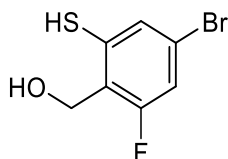
10

A una solución de 4-bromo-2,6-difluoro-benzoato de metilo (100 g, 398,37 mmol) en DMF (1000 ml) se le añadió Na₂S (34,54 g, 398,37 mmol, 90 % de pureza), la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (1500 ml) y se extrajo con MTBE (1500 ml x 2). La fase acuosa se

ajustó a pH = 2 con HCl 1 N y se extrajo con MTBE (1500 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2000 ml x 2) y salmuera (5000 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-benzoato de metilo (105 g, crudo) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z: [Br⁷⁹M+H]⁺ = 232,9

5

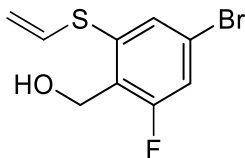
Etapas 2: Preparación de (4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-fenil)metanol



10 A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-benzoato de metilo (105 g, 396,08 mmol) en THF (1000 ml) se le añadió LiAlH₄ (15,03 g, 396,08 mmol) a 0 °C bajo N₂, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en HCl 1 N (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2000 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se

15 concentró al vacío para dar (4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-fenil)metanol (93 g, crudo) como aceite amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 3: Preparación de (4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfanil-fenil)metanol



A una solución de (4-bromo-2-fluoro-6-sulfanil-fenil)metanol (93 g, 392,26 mmol) en DMF (1800 ml) se le añadió K_2CO_3 (162,64 g, 1,18 mol) y 1,2-dibromoetano

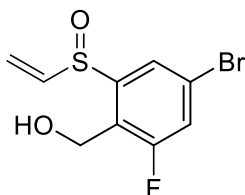
5 (221,07 g, 1,18 mol, 88,78 ml), la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó mediante el agua (2000 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2000 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se

concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en

10 columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=10:1-1:1), la solución se concentró para dar (4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfanil-fenil)metanol (56 g, 212,83 mmol) como aceite amarillo. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,33 (s, 1H), 7,19 - 7,17(m, 1H), 6,50 - 6,44 (m, 1H), 5,54 - 5,42 (m, 2H), 4,78 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 1H) ppm

Etapas 4: Preparación de (4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfonil-fenil)metanol

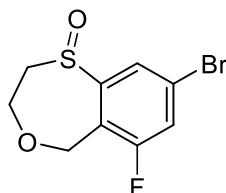
15



A una solución de (4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfanil-fenil)metanol (10 g, 38,00 mmol) en MeOH (100 ml) y H₂O (100 ml) se añadió Oxona (11,68 g, 19,00 mmol), la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (1 l), la solución se extrajo con EA (1 l * 3), la capa orgánica combinada se lavó con Na₂SO₃ sat. (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfinil-fenil)metanol (10,61 g, crudo) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z: [Br⁷⁹M+H]⁺ = 263,0

Etapas 5: Preparación de 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1λ4-

benzoxatiepina

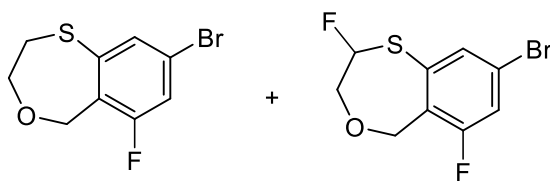


A una solución de (4-bromo-2-fluoro-6-vinilsulfinil-fenil)metanol (10,6 g, 37,98 mmol) en THF (110 ml) se añadió NaH (3,04 g, 75,95 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl (500 ml), la solución se extrajo con EA (500 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1000 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=10:1-1:1), la solución se concentró

para dar 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1λ4-benzoxatiepina (5,5 g, 19,70 mmol, 51,89 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,96 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,54 - 4,50 (m, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 3,41 - 3,39 (m, 2H) ppm

5

Etapas 6: Preparación de 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1λ4-benzoxatiepina y 8-bromo-2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina



10

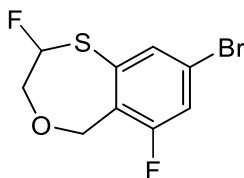
A una solución de 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1λ4-benzoxatiepina (1,9 g, 6,81 mmol) en DCM (40 ml) se añadió SbCl_3 (46,58 mg, 204,21 μmol) y después se añadió DAST (2,19 g, 13,61 mmol, 1,80 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Después se añadió DAST (5,49 g, 34,03 mmol, 4,50 ml), la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se añadieron SbCl_3 (1,55 g, 6,81 mmol) y DAST (10,97 g, 68,07 mmol, 8,99 ml), la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución de NaHCO_3 (200 ml x 3), la solución se extrajo con EA (200 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ,

20

éter de petróleo/acetato de etilo=20:1-5:1), el eluyente del pico 1 se concentró para dar 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1λ4-benzoxatiepina (1,2 g, 4,56 mmol, 67,00 % de rendimiento) como aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 4,91 – 4,89 (m, 2H), 4,17 - 4,14 (m, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 2H) ppm. El eluyente del pico 2 se concentró para dar 8-bromo-2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina (600 mg, 2,13 mmol, 31,36 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,55 – 7,54 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 5,63 - 5,51 (m, 1H), 5,25 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,69 – 4,65 (m, 1H), 4,43 – 4,41 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H) ppm

10

Etapas 7: Preparación de 8-bromo-2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina

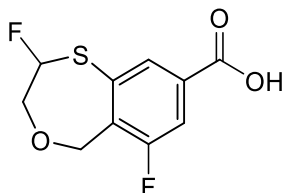


15 A una solución de 1-óxido de 8-bromo-6-fluoro-3,5-dihidro-2H-4,1λ4-benzoxatiepina (1,2 g, 4,56 mmol) en MeCN (25 ml) se añadió Select F (2,02 g, 5,70 mmol) y después se añadió DAST (147,02 mg, 912,11 μmol , 120,51 μl) bajo baño de hielo. La solución se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después a la mezcla se añadió DIEA (884,11 mg, 6,84 mmol, 1,19 ml) a 0 °C, después la mezcla se
20 agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución de

NaHCO₃ (200 ml) y se extrajo con EA (200 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=20:1-5:1), la solución se concentró para dar 8-

5 bromo-2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina (500 mg, 1,78 mmol, 39,00 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,54 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 5,63 - 5,51 (m, 1H), 5,25 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,70 - 4,66 (m, 1H), 4,43 - 4,42 (m, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 1H) ppm

10 *Etapa 8: Preparación del ácido 2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina-8-carboxílico*



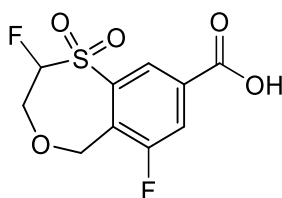
15 A una solución de 8-bromo-2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina (1,3 g, 4,62 mmol) en DMSO (20 ml) y H₂O (4 ml) se añadió K₂CO₃ (958,71 mg, 6,94 mmol), dicitclohexilo(3-dicitclohexilfosfanilpropil)fosfonio;ditetrafluoroborado (283,13 mg, 462,44 umol) y Pd(OAc)₂ (103,82 mg, 462,44 umol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se agitó en CO (15 psi) a 100 °C

20 durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución de NaHCO₃ (100 ml) y se

extrajo con EA (100 ml x 2). La fase acuosa se ajustó a pH=1 con HCl 1 N y se extrajo con EA (50 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar ácido 2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina-8-carboxílico (1,1 g, crudo) como un sólido amarillo que se usó sin purificación.

5

Etapas 9: Preparación del ácido 2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico

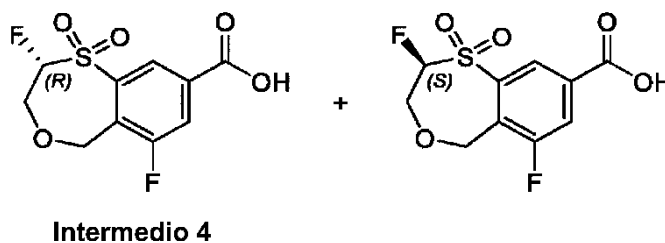


10

A una solución de ácido 2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxatiepina-8-carboxílico (1,1 g, 4,47 mmol) en MeOH (12 ml) y H₂O (12 ml) se añadió Oxona (5,49 g, 8,93 mmol), la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), la solución se extrajo con EA (100 ml x 3), la
 15 capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar ácido 2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico (1,1 g, 3,95 mmol, 88,50 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14,03 - 13,95 (m, 1H), 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,11 (m, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 5,25 - 5,21 (m, 1H), 4,91 -
 20 4,86 (m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H) ppm.

Etapa 10: Preparación del ácido (2R)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico (Intermedio 4) y del ácido (2S)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico

5

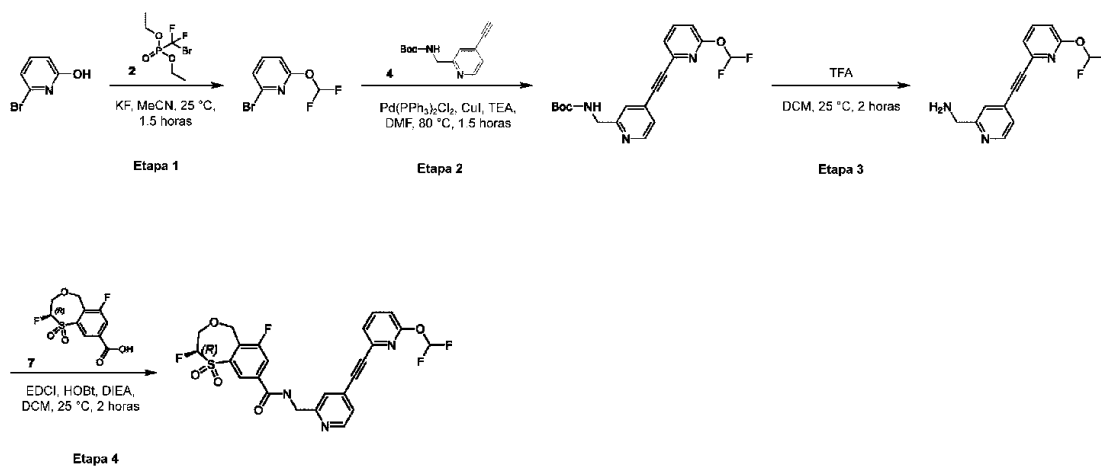


El ácido 2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico (1,1 g, 3,95 mmol) se separó mediante SFC quiral (columna: Daicel ChiralPak IG (250x30 mm, 10 μm); fase móvil: [0,1 % NH₃H₂O MEOH]; B %: 20 %-20 %, 4,75;310 min) dan dos picos. El eluyente del **pico 1** se concentró para dar un residuo, el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se ajustó a pH = 2 con solución de HCl 4 N, la solución se extrajo con EA (100 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el ácido (2R)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico (**Intermediate 4**) (350 mg, 1,25 mmol, 31,69 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14,17 - 13,92 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 – 8,11 (m, 1H), 6,27 - 6,17 (m, 1H), 5,25 – 5,21 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 2H) ppm SFC quiral: IG-3_5CM_MEOH(DEA)_5_40_3ML_T35.M; Rt = 1,408 minutos, % ee=98,14 %. El

eluyente del **pico 2** se concentró para dar un residuo, el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se ajustó a pH=2 con solución de HCl 4 N, la solución se extrajo con EA (100 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el ácido (2S)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1λ6-benzoxatiepina-8-carboxílico (500 mg, 1,66 mmol, 41,94 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14,27 - 13,55 (m, 1H), 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H), 6,27 - 6,16(m, 1H), 5,26 – 5,21 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H) ppm. SFC quiral: IG-3_5CM_MEOH(DEA)_5_40_3ML_T35.M; Rt = 1,624 minutos, % ee= 98,96 %

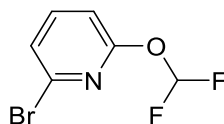
10

Preparación de 1,1-dióxido de (R)-N-((4-((6-(difluorometoxi)piridin-2-il)etinil)piridin-2-il)metil)-2, 6-difluoro-3, 5-dihidro-2H-benzo[e][1,4]oxatiepina-8-carboxamida (Compuesto 184)



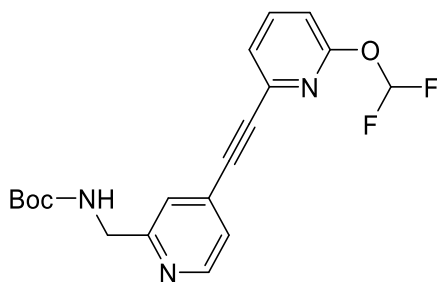
15

Etapas 1: Preparación de 2-bromo-6-(difluorometoxi)piridina



- 5 A una solución de 6-bromopiridin-2-ol (2 g, 11,49 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió KF (1,34 g, 22,99 mmol, 538,55 ul) y 1-[[bromo(difluoro)metil]-etoxi-fosforil]oxietano (3,38 g, 12,64 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se
- 10 concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna: SiO₂, 80 g; PE/EA=1/0~0/1, 40 ml/min, R_f = 0,80). El eluyente se concentró al vacío para dar 2-bromo-6-(difluorometoxi)piridina (2,23 g, 9,59 mmol, 83,47 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 225,7 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,91 - 7,80 (m, 1H), 7,66 - 7,54
- 15 (m, 1H), 7,50 (d, J = 28,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ppm.

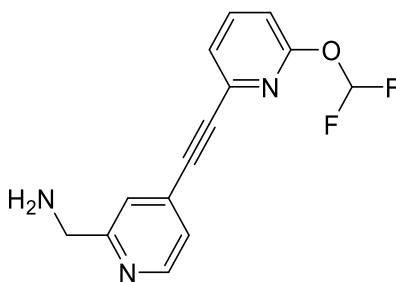
Etapas 2: Preparación de ((4-((6-(difluorometoxi)piridin-2-il)etinil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de 2-bromo-6-(difluorometoxi)piridina (100 mg, 446,42 μ mol) y N-[(4-etinil-2-piridil)metil]carbamato de terc-butilo (103,69 mg, 446,42 μ mol) en DMF (1 ml) se añadió TEA (451,73 mg, 4,46 mmol, 621,36 μ l), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (31,33 mg, 44,64 μ mol) y CuI (8,50 mg, 44,64 μ mol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ y se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con EA (5 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna: SiO₂, 20 g; PE/EA=1/0~1/0, 40 ml/min, R_f = 0,30). El eluyente se concentró al vacío para dar ((4-((6-(difluorometoxi)piridin-2-il)etinil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (116 mg, 289,24 μ mol, 64,79 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 375,9. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8,77 - 8,39 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 - 7,47 (m, 1H), 7,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53 (br s, 1H), 4,47 (br s, 2H), 1,48 (s, 9H) ppm.

Etapas 3: Preparación de (4-((6-(difluorometoxi)piridin-2-il)etinil)piridin-2-il)metanamina



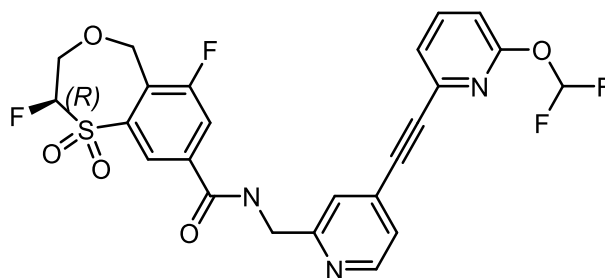
A una solución de ((4-((6-(difluorometoxi)piridin-2-il)etnil)piridin-2-il)metilo)carbamato de terc-butilo (110 mg, 293,05 umol) en DCM (1 ml) se añadió

5 TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ ac. (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar (4-((6-(difluorometoxi)piridin-2-il)etnil)piridin-2-il)metanamina (80 mg, 257,81 umol, 87,98 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

10 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 275,8

Etapas 4: Preparación de 1,1-dióxido de (R)-N-((4-((6-(difluorometoxi)piridin-2-il)etnil)piridin-2-il)metil)-2, 6-difluoro-3, 5-dihidro-2H-benzo[e][1,4]oxatiepina-8-carboxamida (Compuesto 184)

15

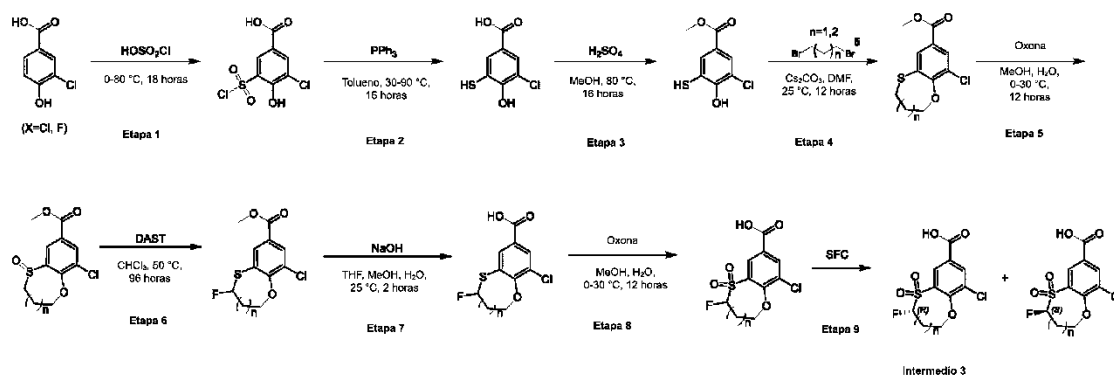


- A una solución de ácido (2R)-2,6-difluoro-1,1-dioxo-3, 5-dihidro-2H-4, 1λ⁶-benzoxatiepina-8-carboxílico (**Intermedio 4**) (80,86 mg, 290,64 umol) en DCM
- 5 (1 ml) se añadió EDCI (83,57 mg, 435,96 umol), HOBT (58,91 mg, 435,96 umol) y DIEA (112,69 mg, 871,93 umol, 151,87 ul). Después se añadió (4-((6-(difluorometoxi)piridin-2-il)etnil)piridin-2-il)metanamina (80 mg, 290,64 umol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre
- 10 Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 42 %-72 %, 10 minutos). El eluyente se concentró y se liofilizó para dar 1,1-dióxido (R)-N-((4-((6-(difluorometoxi)piridin-2-il)etnil)piridin-2-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dihidro-2H-benzo[e][1,4]oxatiepina-8-carboxamida
- 15 (13,44 mg, 25,10 umol, 8,64 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 536,0. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 8,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,44 - 5,29 (m, 2H), 4,99 - 4,95 (m, 1H), 4,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,54 - 4,49

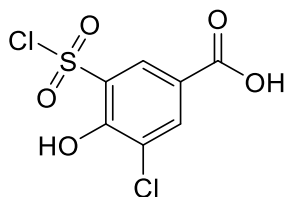
(m, 1H), 4,48 - 4,44 (m, 1H) ppm. SFC quiral: OJ-3-MeOH (DEA)-5-40-3ML-35T.lcm, Rt = 1,676 minutos, % ee = 100 %.

Preparación del Intermedio 3 de 5,5-dióxido de ácido (R)-9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico



Etapa 1: Preparación del ácido 3-cloro-5-(clorosulfonil)-4-hidroxibenzoico

10

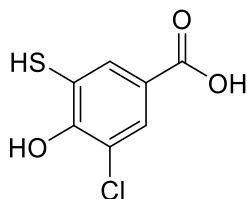


A HSO_3Cl (525,00 g, 4,51 mol, 300,00 ml) se añadió ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (60 g, 347,69 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas.

15 La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo (2000 ml) y se formó

mucho sólido. Después el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (1000 ml) y la torta de filtración se diluyó EA (3000 ml), se lavó con agua (1000 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar ácido 3-cloro-5-(clorosulfonil)-4-hidroxibenzoico (78 g, 244,58 mmol, 70,34 % de rendimiento, 85 % de pureza) como sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,29 - 11,14 (m, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ppm.

Etapas 2: Preparación del ácido 3-cloro-4-hidroxi-5-mercaptobenzoico

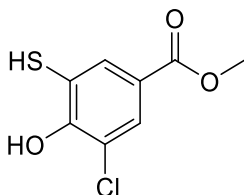


A una solución de ácido 3-cloro-5-(clorosulfonil)-4-hidroxibenzoico (78 g, 287,74 mmol) en tolueno (1600 ml) se añadió PPh_3 (264,15 g, 1,01 mol, 3,5 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaOH al 10 % (ac.) hasta pH=9, después se extrajo con DCM (1000 ml). Se descartó la capa orgánica y la acuosa se ajustó a pH=3 con HCl 1N, después se diluyó con H_2O (8000 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 3-

cloro-5-(clorosulfonil)-4-hidroxibenzoico (70 g, crudo) como sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 3: Preparación de 3-cloro-4-hidroxi-5-mercaptobenzoato de metilo

5

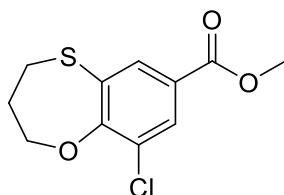


A una solución de ácido 3-cloro-5-(clorosulfonil)-4-hidroxibenzoico (70 g, 342,08 mmol, 1 eq) en MeOH (700 ml) se añadió H₂SO₄ (33,55 g, 342,08 mmol, 18,23 ml, 1 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (2000 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-cloro-4-hidroxi-5-mercaptobenzoato de metilo (61,4 g, 280,80 mmol, 82,09 % de rendimiento) como sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa directamente.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,00 - 7,69 (m, 2H), 3,78 (s, 3H) ppm.

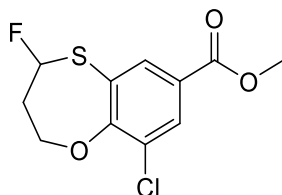
Etapa 4: Preparación de 9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato de metilo

20



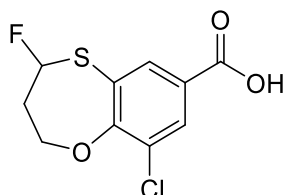
A una mezcla de 3-cloro-4-hidroxi-5-mercaptobenzoato de metilo (30 g, 137,20 mmol, 1 eq) y Cs_2CO_3 (223,51 g, 686,01 mmol, 5 eq) en DMF (1200 ml) se
 5 añadió 1,3-dibromopropano (30,47 g, 150,92 mmol, 15,39 ml, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (1500 ml) y se extrajo con MTBE (éter metil terc-butílico) (1500 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 (1000 ml), se filtró y se concentró. El material se purificó mediante
 10 cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (gradiente: 0-50 % de acetato de etilo) y el eluyente se concentró al vacío para dar 9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato (43 g, 56 % de rendimiento) como sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,90 - 7,76 (m, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,12 - 2,97 (m, 2H), 2,26 - 2,15 (m, 2H) ppm.

15 *Etapas 5: Preparación de 9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato de metilo*



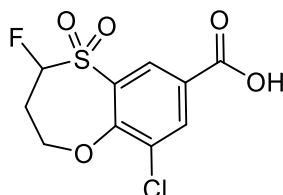
A una solución de 9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato (43 g, 166,20 mmol, 1 eq) en MeCN (800 ml) se añadió DAST (5,36 g, 33,24 mmol, 4,39 ml, 0,2 eq), después Select F (73,60 g, 207,75 mmol, 1,25 eq) se añadió a 0° C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ (1000 ml) y se extrajo con EA (1000 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (gradiente: 0-50 % de acetato de etilo) para dar 9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato de metilo (27 g, 97,57 mmol, 58,71 % de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,37 - 6,20 (m, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,46 (m, 1H) ppm.

Etapas 6: Preparación del ácido 9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico



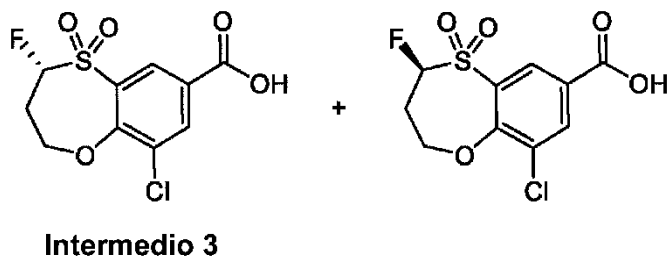
A una solución de 9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato de metilo (27 g, 97,57 mmol, 1 eq) en THF (280 ml), MeOH (140 ml) y agua (70 ml) se añadió LiOH.H₂O (8,19 g, 195,15 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ helado (900 ml) y se extrajo con EA (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (gradiente: 0-50 % de acetato de etilo) para dar ácido 9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico (25,6 g, 97,46 mmol, 99,88 % de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,38 (br s, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,43 - 6,12 (m, 1H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,09 - 3,92 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 1H) ppm.

Etapas 7: Preparación de 5,5-dióxido de ácido 9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico



A una solución de ácido 9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico (25,6 g, 97,46 mmol, 1 eq) en MeOH (500 ml) y agua (200 ml) se añadió Oxona (119,82 g, 194,91 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 48 horas. La mezcla se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con EA (1000 ml x 2). La capa orgánica se lavó con solución mixta de 1 M, HCl (250 ml) y Na₂SO₃ sat. (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (gradiente: 0-80 % de acetato de etilo) para dar 5,5-dióxido de ácido 9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico (16 g, 54,30 mmol, 55,71 % de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 14,40 - 13,23 (m, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,44 - 6,10 (m, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 2,93 - 2,60 (m, 2H). SFC quiral: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3ML-35T.lcm, Rt = 1,411 minutos, 1,640 minutos

Etapas 8: Preparación de 5,5-dióxido de ácido (R)-9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico (Intermedio 3) y 5,5-dióxido de ácido (S)-9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico



El 5,5-dióxido de ácido 9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico (1 g, 3,39 mmol) se separó mediante

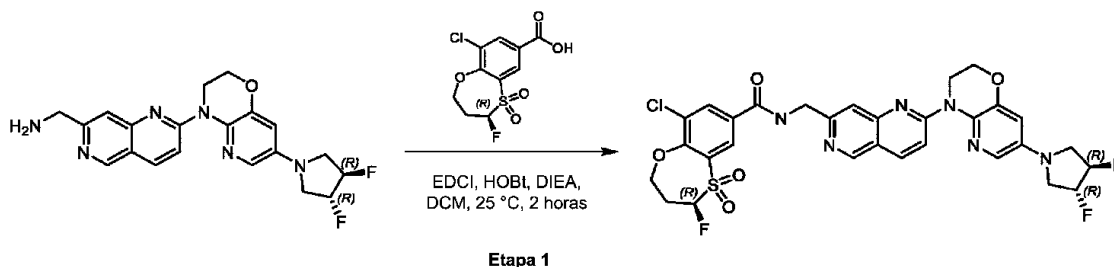
5 separación SFC: (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 um);fase móvil: [0,1 % NH₃H₂O MEOH];B %: 35 %-35 %, 2,4;80 minutos) para dar el Pico 1 y el Pico 2. El eluyente del Pico 1 se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó con agua (30 ml), se ajustó el pH=4 con HCl 1 M ac. y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se

10 lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5,5-dióxido de ácido (R)-9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico (Intermedio 3) (400 mg, 1,35 mmol, 39,64 % de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,37 - 6,16 (m, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 2,94 - 2,72 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m,

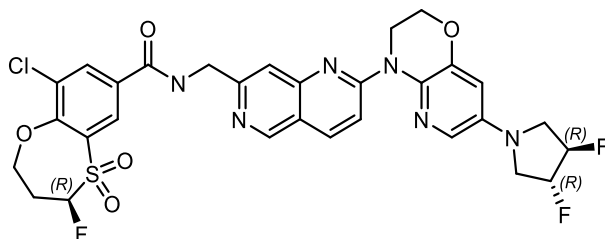
15 1H) SFC quiral: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3ML-35T.lcm, Rt = 1,401 minutos, % ee = 100 %. El eluyente del Pico 2 se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó con agua (30 ml), se ajustó el pH=4 con HCl 1 M ac. y se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5,5-dióxido de ácido (S)-9-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,40 - 6,15 (m, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H),
 5 4,16 - 4,04 (m, 1H), 2,92 - 2,73 (m, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 1H). SFC quiral: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3ML-35T.lcm, Rt = 1,626 minutos, % ee = 99 %.

Preparación de 5,5-dióxido de (R)-9-cloro-N-((2-(7-((3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-4-fluoro-3,4-
 10 *dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida (Compuesto 258)*



Etapla 1: Preparación de 5,5-dióxido de (R)-9-cloro-N-((2-(7-((3R,4R)-3,4-
 15 *difluoropirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-*
il)metil)-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida



A una solución de ácido (4R)-9-cloro-4-fluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxílico (**Intermedio 2**, descrito anteriormente) (24,41 mg, 82,83
5 umol) en DCM (1 ml) se añadió EDCI (21,65 mg, 112,95 umol), HOBT (15,26 mg, 112,95 umol) y DIEA (29,20, 225,90 umol, 39,35 ul). Después se añadió [2-[7-[(3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-2,3-dihidropirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]-1,6-naftiridina-7-il]metanamina (preparado de manera similar a la descrita para el **Ejemplo 1**) (30 mg, 75,30 umol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua
10 (10 ml) y se extrajo con EA (5 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex C18 150 x 25 mm x 10 um; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃)-ACN]; B %: 33 %-63 %, 8 minutos). Después, el eluyente se concentró y se liofilizó para dar 5,5-dióxido de (R)-9-cloro-N-((2-(7-
15 ((3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida (4,73 mg, 6,48 umol, 8,61 % de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 675,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,62 - 9,59 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m,

2H), 6,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,37 - 6,17 (m, 1H), 5,58 - 5,42 (m, 2H), 4,71 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 4H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 3H), 2,94 - 2,75 (m, 1H), 2,61 - 2,58 (m, 1H) ppm. SFC quiral: AS-3-MeOH+ACN (DEA)-50-3 mL-35T.lcm, $R_t = 0,805$ minutos, % ee = 100 %.

- 5 Los siguientes ejemplos de la Tabla 5 se prepararon usando manipulaciones químicas estándar y procedimientos similares a los usados para la preparación del **Compuesto 258**.

Tabla 5. Compuestos de la invención

10

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
4	596,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 9,60$ (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,35 - 6,21 (m, 1H), 4,72 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 5H), 2,91 - 2,72 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,38 (m, 3H) ppm
5	624,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 9,68$ - 9,65 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,67 - 9,61 (m, 2H), 8,39 - 8,36 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,06 - 5,94 (m, 1H), 4,81 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,42 - 4,29 (m, 4H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 2,58 - 2,56 (m, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H) ppm.
10	649,2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) $\delta = 9,02$ (s, 1H), 8,53 - 8,48 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,99 - 5,75 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,38 - 4,27 (m, 4H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,47 - 3,45 (m, 3H), 3,03 - 2,86 (m, 1H), 2,66 - 2,48 (m, 1H) ppm
15	626,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 9,60$ - 9,58 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,36 - 8,26 (m, 2H), 8,21 - 8,12 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,36 - 6,15 (m, 1H), 4,72 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,60 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,23 - 4,05 (m, 3H), 2,92 - 2,74 (m, 1H), 2,67 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 0,80 - 0,74 (m, 2H), 0,75 - 0,67 (m, 2H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
20	608,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,40 - 8,25 (m, 3H), 8,23 - 8,15 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,39 - 6,13 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 1H), 2,61 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 1H), 1,20 - 1,08 (m, 4H), 1,03 - 0,92 (m, 1H), 0,73 - 0,60 (m, 1H) ppm
24	641,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62-9,59 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,36 - 8,26 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 6,35 - 6,19 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,24 (br d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 4,16 - 4,11 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,94 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm
31	641,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,57 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 2H), 8,20 - 8,16 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,33 - 6,20 (m, 1H), 4,70 - 4,61 (m, 5H), 4,33 - 4,28 (m, 5H), 3,89 - 3,60 (m, 1H), 2,63 - 2,61 (m, 1H), 2,52 - 2,51 (m, 1H), 2,30 - 2,23 (m, 2H) ppm
35	627,10	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8,99 (s, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 8,22 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,95 - 5,80 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,28 (s, 4H), 4,16 (m, 1H), 4,06 - 4,03 (m, 2H), 3,71 - 3,68 (m, 2H), 3,41 - 3,38 (m, 3H), 3,05 - 2,87 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H) ppm
36	608,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,61 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 3H), 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37 - 6,16 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,67 - 4,54 (m, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 4H), 4,18 - 4,16 (m, 1H), 2,95 - 2,70 (m, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 1H), 1,21 - 1,07 (m, 4H), 0,98 - 0,96 (m, 1H), 0,68 - 0,66 (m, 1H) ppm
37	592,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 3H), 8,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,36 - 6,18 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,68 (m, 1H), 4,36 - 4,33 (m, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,03 (s, 3H) ppm
38	576,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,57 - 9,54 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,31 - 8,2 (m, 2H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 6,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 - 6,02 (m, 1H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 2,89 - 2,69 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,01 - 0,91 (m, 2H), 0,75 - 0,66 (m, 2H) ppm
40	594,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,59 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,36 - 8,19 (m, 4H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,40 - 6,15 (m, 1H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 1,98 - 1,83 (m, 1H), 1,00 - 0,89 (m, 2H), 0,76 - 0,65 (m, 2H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
45	624,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,59 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,35 (m, 1H), 8,35 - 8,24 (m, 4H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 - 6,13 (m, 1H), 4,72 - 4,71 (m, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 4H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,91 - 2,71 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 1H), 1,16 - 1,00 (m, 2H) ppm
47	623,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,73 - 9,45 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,39 - 8,26 (m, 2H), 8,23 - 8,13 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,39 - 6,15 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,67 - 4,56 (m, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 4H), 4,22 - 4,02 (m, 2H), 3,88 - 3,83 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 2,94 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm
51	568,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,59 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 4H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 6,37 - 6,19 (m, 1H), 4,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,33 (s, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,87 - 2,72 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,25 (s, 3H) ppm
55	594,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63-9,60 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32 - 8,28(m, 2H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 4,73 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,29 (s, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,85 - 2,59 (m, 2H), 2,03 - 1,98 (m, 1H), 0,87 - 0,85 (m, 2H), 0,79 - 0,77 (m, 2H) ppm
57	641,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,59 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 6,22 - 6,19 (m, 2H), 5,58 - 5,35 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 3,62 - 3,41 (m, 4H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,66 - 2,63 (m, 1H), 2,25 - 2,20 (m, 2H) ppm
65	609,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,34 - 8,19 (m, 4H), 7,62 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,34 - 6,32 (m, 1H), 6,23 - 6,15 (m, 1H), 4,71 - 4,70 (m, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 4H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 4,04 - 4,01 (m, 4H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,29 - 2,24 (m, 2H) ppm
66	659,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60-9,57 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,25 - 8,15 (m, 2H), 7,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,72 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,38 - 6,19 (m, 1H), 5,63 - 5,35 (m, 2H), 4,70 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 4H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,76 - 3,56 (m, 4H), 2,91 - 2,79 (m, 2H) ppm
69	641,2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8,96 (br s, 1H), 8,39 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,98 - 5,80 (m, 1H), 5,38 - 5,20 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 5H), 4,17 - 4,16 (m, 1H), 4,10 - 3,89 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 1,46 - 1,44 (m, 3H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
70	644,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,64 (m, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,44 - 8,25 (m, 4H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,44 - 6,16 (m, 1H), 6,06 - 5,68 (m, 1H), 4,77 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,61 (m, 1H), 4,38 (s, 4H), 4,18 - 4,14 (m, 1H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 1,17 - 1,11 (m, 2H), 1,03 (br s, 2H) ppm
71	583,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,65 - 9,54 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,37 - 8,14 (m, 4H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,08 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,36 - 6,15 (m, 1H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,57 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 4H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,60 (s, 1H) ppm.
80	641,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,58 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 2H), 8,25 - 8,15 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,37 - 6,14 (m, 1H), 5,21 - 4,96 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,39 - 4,24 (m, 5H), 4,20 - 4,03 (m, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,62 - 2,59 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm
81	634,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 (br t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,41 - 8,19 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 - 6,78 (m, 1H), 6,47 - 6,16 (m, 1H), 4,72 (br d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,61 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 4H), 4,16 (br t, J = 12,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,93 - 2,71 (m, 1H), 2,67 (br s, 1H) ppm
82	582,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66 - 9,57 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,49 - 8,43 (m, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 2H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,37 - 6,19 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 5H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,92 - 2,68 (m, 4H), 1,96 - 1,91 (m, 2H) ppm.
83	550,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,58 - 9,55 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,38 - 8,24 (m, 3H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,31 - 6,09 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,32 (s, 4H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 2,86 - 2,68 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,25 (s, 3H) ppm
86	641,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,37 - 8,23 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,36 - 6,14 (m, 2H), 5,68 - 5,22 (m, 1H), 4,84 - 4,51 (m, 3H), 4,32 - 4,23 (m, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,65 - 3,39 (m, 4H), 2,91 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 2H) ppm
87	630,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 - 8,27 (m, 4H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,39 - 6,16 (m, 1H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,35 (s, 4H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,02 - 3,00 (m, 1H), 2,91 - 2,68 (m, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 2H) ppm
90	599,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,60 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 3H), 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,33 (s, 4H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,00 - 0,92 (m, 2H), 0,75 - 0,69 (m, 2H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
91	648,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,54 - 8,09 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 - 6,56 (m, 1H), 6,39 - 6,12 (m, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 4H), 4,26 - 4,10 (m, 3H), 2,92 - 2,71 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 1,39 - 1,35 (m, 3H) ppm
93	627,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,58 - 9,55 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 2H), 8,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 6,57 - 6,52 (m, 2H), 6,35 - 6,20 (m, 1H), 4,69 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,09 - 4,04 (m, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,92 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H) ppm
94	614,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,64 - 9,61 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,52 - 8,43 (m, 2H), 8,25 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,37 - 6,16 (m, 1H), 4,72 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,61 - 4,59 (m, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,16 - 4,09 (m, 3H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,62 - 2,61 (m, 1H), 1,37 - 1,34 (m, 3H) ppm
96	576,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,58 - 9,55 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 2H), 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,26 - 6,14 (m, 1H), 4,72 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,53 - 4,50 (m, 1H), 4,28 (s, 4H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 1H), 0,87 - 0,77 (m, 4H) ppm
99	625,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,57 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,38 - 8,28 (m, 3H), 8,22 - 8,16 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,33 - 6,32 (m, 1H), 4,70 - 4,59 (m, 3H), 4,33 - 4,26 (m, 4H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 3,42 - 3,39 (m, 4H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,63 (s, 1H), 1,10 - 1,06 (m, 6H) ppm
105	647,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,59-9,57 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,39 - 6,30 (m, 1H), 6,22 (br d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,70 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 4H), 4,16 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,89 - 2,60 (m, 2H) ppm
108	612,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37 - 8,26 (m, 4H), 7,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,43 - 6,15 (m, 1H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,38 - 4,34 (m, 4H), 4,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,54 (m, 2H), 2,85 - 2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 1,22 - 1,18 (m, 3H) ppm
109	673,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,65 - 9,54 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,36 - 6,18 (m, 1H), 5,04 - 4,89 (m, 2H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,64 - 4,57 (m, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 4H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,62 - 3,56 (m, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,63 - 2,61 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 2H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
110	578,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66 - 9,64(m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 3H), 8,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,38 - 6,19 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 4H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 2,90 - 2,71 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H) ppm
113	624,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 2H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,41 - 6,16 (m, 1H), 4,72 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 4,32 (br s, 4H), 4,25 - 4,08 (m, 1H), 3,92 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,91 - 2,73 (m, 1H), 2,60 (br s, 1H), 1,33 - 1,17 (m, 1H), 0,70 - 0,54 (m, 2H), 0,34 (q, J = 4,7 Hz, 2H) ppm
119	659,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,56(m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 8,36 - 8,26 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,21 (m, 2H), 4,72 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,26 (s, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 3,56 - 3,53 (m, 2H), 2,89 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 2H) ppm
123	644,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,64 - 9,61 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 3H), 8,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,46 - 6,17 (m, 1H), 6,12 - 5,68 (m, 1H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,66 - 4,54 (m, 1H), 4,33 - 4,13 (m, 5H), 2,80 - 2,71 (m, 1H), 2,61 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,27 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,17 - 1,12 (m, 2H) ppm
124	659,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,57 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 2H), 8,24 - 8,16 (m, 2H), 7,43 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,19 (m, 1H), 5,54 - 5,32 (m, 2H), 4,70 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,61 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 4H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 3,70 - 3,69 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 2H), 2,93 - 2,70 (m, 1H), 2,61 (br s, 1H) ppm
125	644,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,59 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 3H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,19 (m, 1H), 6,08 - 5,76 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,13 (s, 5H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 2,61 - 2,60 (m, 1H), 2,30 - 2,29 (m, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,16 - 1,12 (m, 2H) ppm
126	620,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,64 - 9,62 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,37 - 8,23 (m, 4H), 7,64 - 7,28 (m, 3H), 6,71 - 6,69 (m, 1H), 6,34 - 6,21 (m, 1H), 4,74 (br d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,60 - 4,58 (m, 1H), 4,35 - 4,34 (m, 4H), 4,30 - 4,15 (m, 1H), 2,79 - 2,61 (m, 2H) ppm
129	598,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,58 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,33 - 8,14 (m, 4H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,32 - 6,20 (m, 1H), 4,72 - 4,70(m, 2H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,16 - 4,12 (m, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,61 - 2,60 (m, 1H), 1,37 - 1,33 (m, 3H) ppm
130	620,3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9,01 (s, 1H), 8,51 - 8,41 (m, 1H), 8,38(s, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,93 - 5,81 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,40 - 4,34 (m, 4H), 4,16-4,14 (m, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,12 (s, 6H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
133	582,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,58 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,39 - 6,14 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,89 - 2,71 (m, 3H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 1,96 - 1,91 (m, 2H) ppm
138	659	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60-9,57 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 2H), 8,23 - 8,16 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,36 - 6,19 (m, 1H), 5,60 - 5,40 (m, 2H), 4,71-4,69 (m, 2H), 4,64 - 4,57 (m, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 4H), 4,16 (m, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 3H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,60 (m, 1H) ppm
139	627,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,58 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 2H), 8,20 - 8,15 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 5,56 - 5,55 (m, 1H), 4,71 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 4H), 4,19 - 4,16 (m, 3H), 4,13 - 3,89 (m, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H) ppm
141	593,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,59 - 9,56 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 8,35 - 8,23 (m, 2H), 8,02 - 7,92 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 6,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,41 - 6,15 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 2H), 4,14 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 2,91 - 2,70 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 0,93 - 0,84 (m, 2H), 0,68 - 0,58 (m, 2H) ppm
142	641,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,57 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 2H), 8,23 - 8,15 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,36 - 6,16 (m, 1H), 5,22 - 4,97 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,61 - 4,59 (m, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 5H), 4,19 - 4,05 (m, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm
145	618,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,58 (m, 1H), 9,20 - 9,05 (m, 1H), 8,38 - 8,26 (m, 4H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,57 - 5,97 (m, 2H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,35 (s, 4H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 2,93 - 2,71 (m, 1H), 2,57 (br s, 1H) ppm
147	598,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,34 - 8,32 (m, 2H), 8,28 (s, 2H), 7,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,34 - 6,21 (m, 1H), 4,73 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,39 - 4,31 (m, 4H), 4,16 - 4,13 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,86 - 2,82 (m, 1H), 2,73 - 2,71 (m, 1H) ppm
149	639,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,66 (m, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 - 8,24 (m, 2H), 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,71 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,40 - 6,16 (m, 1H), 4,80 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,64 - 4,61 (m, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 3,55 - 3,51 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,89 - 2,71 (m, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 2H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
152	624,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 4H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,40 - 6,15 (m, 1H), 4,72 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,32 (s, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 4H), 2,88 - 2,71 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,27 - 1,15 (m, 1H), 1,08 - 1,07 (m, 1H) ppm
153	583,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,54 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,36 - 8,25 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,19 (m, 1H), 4,69 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,38 - 4,31 (m, 2H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,90 - 2,67 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H) ppm.
154	612,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 4H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,41 - 6,15 (m, 1H), 4,73 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,62 - 4,60 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,35 (s, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 2,91 - 2,56 (m, 2H), 1,16 - 1,12 (m, 3H) ppm
156	612,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,60 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 3H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 4,93 - 4,76 (m, 1H), 4,73 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,60 - 4,59 (m, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 4H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 2,85 - 2,71 (m, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 2H), 1,49 - 1,43 (m, 1H), 1,23 - 1,17 (m, 1H) ppm
157	596,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,55 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,37 - 8,25 (m, 4H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,42 - 6,13 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,34 (s, 4H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,70 (m, 1H), 2,62 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H) ppm
159	604,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,64 - 9,61 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 2H), 8,33 - 8,27 (m, 2H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 - 6,83 (m, 1H), 6,42 - 6,13 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 2H), 4,36 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,91 - 2,71 (m, 1H), 2,57 (s, 1H) ppm
160	619,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,56 - 9,37 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 2H), 8,23 - 8,13 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,25 - 6,06 (m, 1H), 4,69 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 4H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 2,93 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,40 - 2,36 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm
164	612,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63-9,60 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 3H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,33-6,20 (m, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,75 - 4,71 (m, 2H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 4H), 4,18-4,15 (m, 1H), 2,84- 2,75 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,22-1,16 (m, 1H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
165	639,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,58 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,59 - 8,37 (m, 2H), 8,30 - 8,08 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,36 - 6,12 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 4H), 4,17 - 4,05 (m, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm
166	630,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,59 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 4H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,34 (s, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,61 - 2,60 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 2H) ppm
168	657,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,59 - 9,56 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,38 - 8,27 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,36 - 6,19 (m, 1H), 5,60 - 5,53 (m, 1H), 5,45 - 5,42 (m, 1H), 4,70 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 2H), 3,77 - 3,56 (m, 4H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 2,79 - 2,76 (m, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 2H) ppm
169	618,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,59 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 8,22 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,46 (m, 2H), 6,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,79 - 2,76 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 2H) ppm
171	632,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,57 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,39 - 8,27 (m, 2H), 8,22 - 8,15 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,63 - 5,39 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,31 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 3,97 - 3,86 (m, 2H) ppm
172	637,1	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,66 - 5,50 (m, 1H), 4,88-4,87 (m, 2H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 2H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 4H), 3,18 - 3,14 (m, 4H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 2,88 - 2,84 (m, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 3H) ppm
176	618,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66 - 9,62 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 4H), 8,10 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 6,34 - 6,21 (m, 1H), 4,74 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,40 - 4,34 (m, 4H), 4,16 (m, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,60 - 2,58 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 3H) ppm
178	598,4	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8,93 (s, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 2H), 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,97 - 5,81 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,67 - 4,62 (m, 1H), 4,30 - 4,28 (m, 2H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,08 - 2,92 (m, 1H), 2,86 - 2,83 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,19 - 1,11 (m, 2H), 1,05 - 0,95 (m, 2H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
180	620	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,64 - 9,59 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 1H), 7,86 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 - 7,04 (m, 2H), 6,36 - 6,20 (m, 1H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 4H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 2,59 - 2,56 (m, 1H) ppm
182	641,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60-9,57 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,39 - 6,19 (m, 1H), 5,58 - 5,34 (m, 1H), 4,71 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 4H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 2H), 2,31 - 2,09 (m, 2H) ppm
183	641,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,57 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 2H), 8,21 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 6,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,36 - 6,19 (m, 1H), 5,55 - 5,36 (m, 1H), 4,71 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,61 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 4H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,92 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,31 - 2,13 (m, 2H) ppm
185	604,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,65 - 9,62 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,32 - 8,29 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,72 (m, 1H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 4,75 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,61 - 4,59 (m, 1H), 4,41 - 4,38 (m, 4H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H) ppm
187	591,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,58-9,55 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39-8,36(m, 1H), 8,25 - 8,15 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,31 - 6,15 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 4H), 4,10-4,07 (m, 1H), 3,88-3,85(m, 4H), 2,91 - 2,75 (m, 1H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,36 (s, 2H) ppm
189	626,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61- 9,58 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,37 - 8,26 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,37 - 6,14 (m, 1H), 4,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,23 - 4,21 (m, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 3H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,94 - 2,73 (m, 1H), 2,69 - 2,66 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 2H) ppm
190	609,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,54 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,40 - 8,25 (m, 2H), 8,24 - 8,12 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,38 - 6,16 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 4H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 2,34 - 2,30 (m, 2H) ppm
192	608,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 4H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,39 - 6,18 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 4,34 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,96 - 2,74 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,04 - 2,01 (m, 1H), 1,25 - 1,08 (m, 1H), 1,03 - 0,93 (m, 1H), 0,80 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,70 - 0,69(m, 1H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
194	596,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,38 - 8,25 (m, 4H), 7,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,97 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,38 - 6,20 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,37 - 4,32 (m, 4H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 0,94 - 0,91 (m, 3H) ppm
198	600,2	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9,03 (s, 1H), 8,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 2H), 7,95 - 7,94 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,76 - 5,50 (m, 2H), 4,92 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,65 - 4,64 (m, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 2H), 4,47 - 4,40 (m, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,23 - 2,94 (m, 1H), 2,55 - 2,39 (m, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 3H) ppm
201	612,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,51 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,39 - 8,19 (m, 4H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,38 - 6,18 (m, 1H), 4,73 - 4,72 (m, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,33 (s, 4H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 3,55 - 3,52 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,79 - 2,78 (m, 2H), 2,62 (s, 1H) ppm
203	609,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,64-9,61 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,35-8,29 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,71 (m, 1H), 4,74 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,41 - 4,39 (m, 4H) ppm
204	655,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61-9,58 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 2H), 8,25 - 8,20 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,03 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,33 - 6,20 (m, 1H), 4,92 - 4,76 (m, 1H), 4,71 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 4H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 2H), 2,89 - 2,72 (m, 1H), 2,61 - 2,58 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 2H) ppm
212	635,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,60 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,37 - 8,19 (m, 4H), 7,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,36 - 6,15 (m, 2H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,29 - 4,28 (m, 4H), 4,16 (br s, 1H), 4,12 (s, 4H), 2,91 - 2,71 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 0,64 (s, 4H) ppm
213	634,4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,37 - 8,19 (m, 4H), 7,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 - 6,19 (m, 2H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 6H), 4,18 - 4,15 (m, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,61 - 2,60 (m, 1H) ppm
214	623,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,59 - 9,57 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 2H), 8,25 - 8,21 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,35 - 6,19 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,68 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,31 - 4,17 (m, 6H), 3,85 - 3,82 (m, 1H), 3,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 2,66 - 2,64 (m, 1H), 2,41 - 2,35 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm
216	610,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 - 8,23 (m, 2H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,36 - 6,16 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,32 (s, 4H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 2,95 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,01 - 0,90 (m, 2H), 0,74 - 0,67 (m, 2H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
217	608,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,59 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 3H), 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,22 (m, 2H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 4,71 - 4,70 (m, 2H), 4,60 - 4,59 (m, 1H), 4,29 - 4,27 (m, 2H), 4,16 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,99 - 2,96 (m, 2H), 2,85 - 2,56 (m, 1H), 2,04 - 2,01 (m, 2H) ppm
218	637,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,57 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,44 - 8,25 (m, 2H), 8,24 - 8,10 (m, 2H), 7,54 - 7,28 (m, 2H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,40 - 6,14 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 4H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 3,91 - 3,72 (m, 2H), 2,91 - 2,70 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 1,63 - 1,56 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm
219	651,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,58 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,37 - 8,22 (m, 3H), 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,21 (m, 1H), 6,20 - 6,17 (m, 1H), 4,70 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,60 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,18 (br s, 5H), 3,77 - 3,74 (m, 2H), 3,49 (br d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,91 - 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H) ppm
223	608,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,38 - 8,23 (m, 4H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 - 6,15 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 2,91 - 2,70 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 1,64 - 1,60 (m, 1H), 1,17 - 1,11 (m, 3H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,95 - 0,87 (m, 1H), 0,77 - 0,70 (m, 1H) ppm.
224	598,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,38 - 8,26 (m, 4H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,37 - 6,19 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,61 - 4,59 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,36 (s, 4H), 4,18 - 4,16 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,61 - 2,60 (m, 1H) ppm
229	618	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 1H), 8,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 - 7,02 (m, 1H), 6,20 - 6,32 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,57 - 4,61 (m, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 3H), 2,84 - 2,87 (m, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 1,93 - 1,99 (m, 2H) ppm
233	623,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,57 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,36 - 8,26 (m, 2H), 8,22 - 8,14 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,35 - 6,19 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,61 - 4,59 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 4H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,40 - 2,35 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm.
236	621,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,58 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 2H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 4,70 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 4H), 3,87 - 3,82 (m, 1H), 3,54 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,77 - 2,75 (m, 2H), 2,61 (br s, 1H), 2,37 (br s, 1H), 2,06 - 2,04 (m, 1H), 1,92 - 1,89 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
240	608,0	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 2H), 8,28 - 8,23 (m, 2H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,36 - 6,13 (m, 1H), 5,41 - 5,19 (m, 1H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 4H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 2H), 0,76 - 0,65 (m, 2H) ppm
241	594,4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,64 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,08 - 9,01 (m, 1H), 8,49 - 8,42 (m, 1H), 8,35 - 8,23 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 - 6,97 (m, 1H), 6,36 - 6,16 (m, 1H), 4,74 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,53 (br d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 2H), 4,13 (br d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,18 - 1,10 (m, 2H), 1,07 - 0,99 (m, 2H) ppm
243	637,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61-9,59 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,38 - 8,26 (m, 2H), 8,18 (s, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 2H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,40 - 6,19 (m, 1H), 4,69 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,43 - 4,24 (m, 4H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 1H), 3,39 (br s, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,93 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,09 - 1,88 (m, 3H), 1,67 (br s, 1H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 3H) ppm
244	645,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 2H), 8,26 - 8,15 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,40 - 6,19 (m, 1H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,61 - 4,59 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 8H), 4,15 - 4,13 (m, 1H), 2,91 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H) ppm
246	627,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,59 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,34 - 8,26 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 6,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53 - 5,39 (m, 1H), 4,72 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,28 - 4,16 (m, 8H), 3,91 - 3,90 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H) ppm
247	598	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62-9,59 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32 - 8,28 (m, 1H), 8,26-9,19 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,36 - 6,20 (m, 1H), 4,72 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,34 (br s, 4H), 4,16-4,15 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 1,34-1,31 (m, 3H) ppm
248	641,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,57 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 2H), 8,22 - 8,14 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,36 - 6,16 (m, 1H), 4,72 - 4,55 (m, 5H), 4,36 - 4,26 (m, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 2H), 3,66 - 3,63 (m, 2H), 3,14 - 3,02 (m, 1H), 2,91 - 2,70 (m, 1H), 2,56 - 2,54 (m, 1H) ppm
254	645,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,42 - 8,33 (m, 2H), 8,33 - 8,26 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,36 - 6,19 (m, 2H), 4,73 (br d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,61 (td, J = 3,6, 12,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 8H), 4,16 (br t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,92 - 2,73 (m, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 1H) ppm

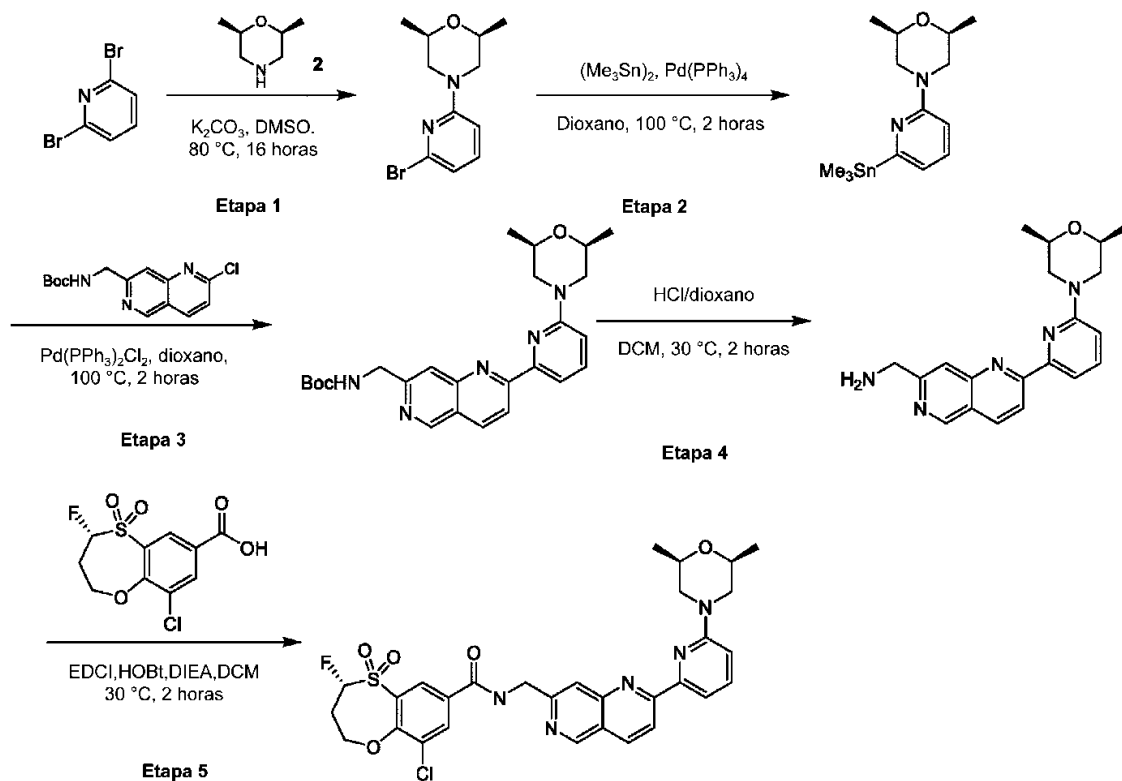
Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ H NMR
261	623,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,41 - 8,28 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,22 - 8,12 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,39 - 6,13 (m, 1H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 4,62 - 4,60 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 4H), 4,14 (br d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 2,91 - 2,71 (m, 1H), 2,60 (br d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,34 - 2,27 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm
262	626,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,58 - 9,55 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,41 - 8,25 (m, 3H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 6,34 - 6,17 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,61 - 4,56 (m, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 4,04 - 4,02 (m, 2H), 2,88 - 2,72 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 3H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 0,81 - 0,73 (m, 2H), 0,71 - 0,63 (m, 2H) ppm
263	623,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,59 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,34 - 8,20 (m, 4H), 7,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 6,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62 - 4,56 (m, 1H), 4,28 - 4,25 (m, 4H), 4,18 - 4,14 (m, 3H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 2,60 (br d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm
264	609,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,59 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,37 - 8,23 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,39 - 6,15 (m, 1H), 6,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 5H), 3,87 - 3,83 (m, 4H), 2,86 - 2,71 (m, 1H), 2,62 - 2,61 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 2H) ppm
265	622,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,65 - 9,62 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,40 - 8,37 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,39 - 6,19 (m, 1H), 4,75 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 2H), 4,37 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 2,91 - 2,60 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H) ppm
269	659,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 2H), 8,24 - 8,20 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,41 - 6,17 (m, 1H), 4,75 - 4,66 (m, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,39 - 4,24 (m, 5H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm
271	626,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66 - 9,57 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,49 - 8,43 (m, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 2H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,37 - 6,19 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 5H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,92 - 2,68 (m, 4H), 1,96 - 1,91 (m, 2H) ppm.
274	600,2	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 9,04 (s, 1H), 8,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 2H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 5,74 - 5,50 (m, 2H), 4,90 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,75 - 4,62 (m, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 2H), 4,45 - 4,39 (m, 2H), 4,14 - 4,11 (m, 1H), 3,24 - 2,98 (m, 1H), 2,57 - 2,41 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 3H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
276	635,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60-9,57 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 2H), 8,22 - 8,15 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 6,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,37 - 6,20 (m, 1H), 4,71-4,69 (m, 2H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,32 (m, 4H), 4,17 (m, 1H), 3,52 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 0,76 - 0,68 (m, 1H), 0,27-0,26 (m, 1H) ppm
277	612,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,59 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,34 - 8,24 (m, 4H), 7,51 - 7,48 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 5,01 - 4,81 (m, 1H), 4,73 - 4,72 (m, 2H), 4,63 - 4,53 (m, 2H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 2,88 - 2,72 (m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,29 - 2,25 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,19 - 1,10 (m, 1H) ppm
279	618,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,35 - 8,24 (m, 5H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 5,86 - 5,82 (m, 1H), 4,95 - 4,76 (m, 4H), 4,75 - 4,72 (m, 1H), 4,37 - 4,34 (m, 4H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 2,93 (d, J = 1,2 Hz, 2H) ppm.
281	578	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 9,08 (br s, 1H), 8,67 - 8,52 (m, 2H), 8,39 (br s, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,62 - 5,43 (m, 1H), 5,01 (br d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,64 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,54 (m, 2H), 4,49 - 4,42 (m, 2H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,17 - 2,96 (m, 1H), 2,51 - 2,42 (m, 1H) ppm
282	572,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37 - 8,26 (m, 3H), 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 6,38 - 6,19 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,47 - 4,27 (m, 4H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 2,92 - 2,71 (m, 1H), 2,61 - 2,59 (m, 1H) ppm
284	655,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,60 - 9,57 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,38 - 8,28 (m, 2H), 8,23 - 8,12 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 6,62 - 6,55 (m, 1H), 6,36 - 6,19 (m, 1H), 5,31 - 5,11 (m, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 4H), 4,18 - 4,14 (m, 1H), 3,70 - 3,49 (m, 3H), 3,44 - 3,13 (m, 1H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm
285	627,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,59 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,34 - 8,21 (m, 4H), 7,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,26 - 6,23 (m, 2H), 5,52 - 5,37 (m, 1H), 4,71 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 6H), 4,10 (s, 2H), 4,06 - 4,04 (m, 1H), 2,60 - 2,58 (m, 2H) ppm
286	655,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,58 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 2H), 8,23 (s, 2H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,40 - 6,14 (m, 1H), 4,89 - 4,56 (m, 4H), 4,36 - 4,25 (m, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 2H), 3,20 - 3,04 (m, 2H), 2,93 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 3H), 1,60 - 1,55 (m, 1H) ppm

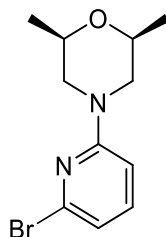
Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
293	608,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,62 - 9,60 (m, 1H), 9,07 - 9,03 (m, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 2H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 1H), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 1H), 6,43 - 6,16 (m, 1H), 4,93 - 4,91 (m, 2H), 4,75 - 4,69 (m, 2H), 4,67 - 4,63 (m, 2H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 3H), 2,88 - 2,86 (m, 2H), 2,83 - 2,71 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 1,99 - 1,95 (m, 2H) ppm
295	626,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,58 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,34 - 8,26 (m, 3H), 7,80 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,94 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,37 - 6,11 (m, 1H), 4,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,41 - 4,39 (m, 2H), 4,15 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 3,68 - 3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,90 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 2H) ppm
296	597,3	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8,99 (s, 1H), 8,53 - 8,50 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 2H), 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,94 - 5,81 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,65 - 4,62 (m, 1H), 4,39 (s, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 6H), 2,60 - 2,58 (m, 1H) ppm
299	685,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,58 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,30 - 6,18 (m, 1H), 4,70 - 4,69 (m, 2H), 4,60 - 4,57 (m, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 4H), 4,15 - 4,00 (m, 2H), 3,86 - 3,85 (m, 1H), 3,53 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 2,90 - 2,74 (m, 1H), 2,61 - 2,60 (m, 1H), 2,38 - 2,36 (m, 1H), 2,02 - 2,01 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm
300	608,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,36 - 8,26 (m, 4H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,37 - 6,18 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 1H), 1,22 - 1,08 (m, 1H), 1,00 - 0,97 (m, 1H), 0,81 - 0,79 (m, 3H), 0,70 - 0,69 (m, 1H) ppm
303	603,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,58 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,39 - 8,27 (m, 2H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,76 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20 - 6,76 (m, 1H), 6,38 - 6,17 (m, 1H), 4,72 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,41 - 4,39 (m, 2H), 4,14 - 4,13 (m, 1H), 4,06 - 4,04 (m, 2H), 2,94 - 2,69 (m, 1H), 2,63 - 2,59 (m, 1H) ppm
304	621,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,61 - 9,59 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,43 - 8,22 (m, 4H), 7,60 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,16 - 6,89 (m, 1H), 6,32 - 6,20 (m, 1H), 4,74 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 4H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H) ppm
305	581	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8,96 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 - 8,18 (m, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,62 - 5,46 (m, 1H), 4,93 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,66 - 4,61 (m, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,94 - 3,91 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,13 - 2,99 (m, 1H), 2,88 - 2,85 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,18 - 2,12 (m, 2H) ppm

Preparación de 5,5-dióxido de (R)-9-cloro-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-)metil)-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida (Compuesto 148)

5



Etapa 1: Preparación de (2S,6R)-4-(6-bromo-2-piridil)-2,6-dimetil-morfolina

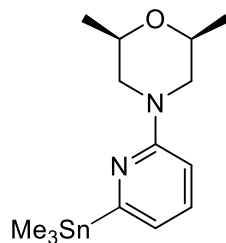


A una solución de 2,6-dibromopiridina (50 g, 211,07 mmol) y (2S,6R)-2,6-

5 dimetilmorfolina (36,46 g, 316,60 mmol) en DMSO (500 ml) se le añadió K_2CO_3 (87,51 g, 633,20 mmol), la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (2 l), la solución se extrajo con EA (2 l x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en

10 columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=10:1-1:1), la solución se concentró para dar (2S,6R)-4-(6-bromo-2-piridil)-2,6-dimetil-morfolina (54 g, 199,15 mmol, 94,35 % de rendimiento) como aceite amarillo. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,31 - 7,27 (m, 1H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,03 - 3,99 (m, 2H), 3,69 - 3,66 (m, 2H), 2,55 - 2,49 (m, 2H), 1,28 - 1,25 (m, 5H) ppm

15 *Etapas 2: Preparación de [6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-trimetil-estannano*

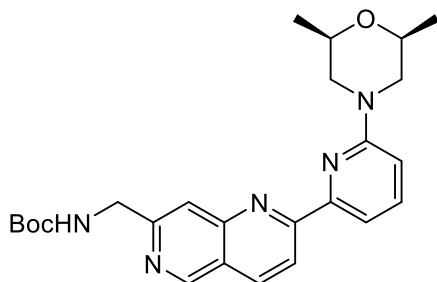


A una solución de (2S,6R)-4-(6-bromo-2-piridil)-2,6-dimetil-morfolina (20 g, 73,76 mmol) y trimetil(trimetilestannil)estannano (29,00 g, 88,51 mmol) en dioxano

5 (200 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (4,26 g, 3,69 mmol), la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml), la solución se extrajo con EA (500 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1000 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar [6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-trimetil-estannano (26,1 g, crudo) se

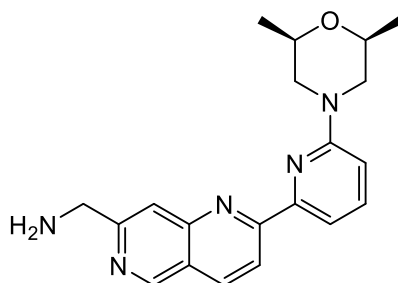
10 obtuvo como aceite marrón, que se usó para el siguiente paso directamente.

Etapas 3: Preparación de N-[[2-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-1,6-naftiridin-7-il]metil]carbamato de terc-butilo



A una mezcla de [6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-trimetil-estannano (26 g, 73,23 mmol) y terc-butilN-[(2-cloro-1,6-naftiridin-7-il)metil]carbamato (descrito en el ejemplo 1) (10,76 g, 36,61 mmol) en dioxano (120 ml) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,57 g, 3,66 mmol), la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de
 5 reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1:1-0:1), la solución se concentró para dar N-[[2-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-1,6-naftiridin-7-il]metil]carbamato (15 g, 32,78 mmol, 89,52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: [⁷⁹BrM+H]⁺ = 450,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,35 (s, 1H),
 10 8,66 - 8,59 (m, 2H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,62 (7,63-7,61, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,32 (br d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,69 – 3,65 (m, 2H), 2,52 (br s, 2H), 1,44 - 1,36 (m, 9H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm

Etapas 4: Preparación de [2-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-1,6-naftiridin-7-il]metanamina
 15



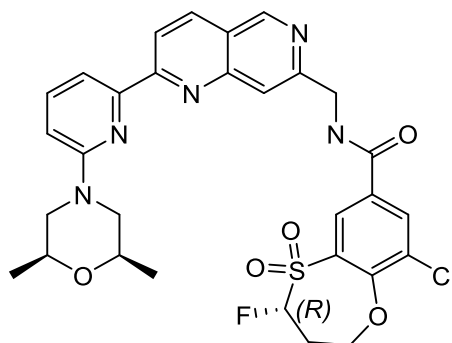
A HCl/dioxano (200 ml, 4M) se añadió una solución de N-[[2-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-1,6-naftiridin-7-il]metil]carbamato (15 g, 33,37 mmol) en DCM (200 ml), la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se vertió en

5 MTBE (100 ml), la solución se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para dar [2-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-1,6-naftiridin-7-il]metanamina (15,5 g, crudo, sal de HCl) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 350,1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,56 (s, 1H), 8,82 - 8,70 (m, 5H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42 -

10 4,31 (m, 4H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 2,54 - 2,52 (m, 2H), 1,22 – 1,16 (m, 6H) ppm

Etapas 5: Preparación de 5,5-dióxido de (R)-9-cloro-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida

15



A una solución de **Intermedio 3** (30 mg, 101,80 μmol), [2-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-1,6-naftiridin-7-il]metanamina (46,71 mg, 101,80 μmol), HOBt (17,88 mg, 132,35 μmol) y EDCI (25,37 mg, 132,35 μmol) en DCM (1 ml) se añadió DIEA (65,79 mg, 509,02 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C

5 durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión

reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante HPLC de

fase inversa (condición FA al 0,1 %), el eluyente se liofilizó para dar 5,5-dióxido de

10 (R)-9-cloro-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida (43,55 mg, 69,30 μmol , 68,07 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z:

[M+H]⁺ = 626,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,74 - 9,63 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,67 - 8,63 (m 2H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (s,

15 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,36 - 6,17 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,69 - 4,57 (m, 1H), 4,32 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,14-4,08 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 2,94 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,53 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H). SFC quiral:

IG-3-MeOH+ACN(DEA)-60-3ML-5MIN-35T.lcm, Rt = 1,655 minutos, % ee = 100 %

20 Los siguientes ejemplos de la Tabla 6 se prepararon usando manipulaciones químicas estándar y procedimientos similares a los usados para la preparación del **Ejemplo 8**.

Tabla 6. Compuestos de la invención

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
328	605,00	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9,32 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,41 - 8,38 (m, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,21-6,20 (m, 1H), 5,96 - 5,79 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,09 - 2,84 (m, 1H), 2,64 - 2,50 (m, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm
329	615,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,72 - 9,69 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,20 (m, 1H), 6,20 - 6,03 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,91 - 4,75 (m, 3H), 4,47 - 4,29 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,47 - 2,42 (m, 1H), 1,19 - 1,18 (m, 2H), 1,12 - 1,10 (m, 2H) ppm
330	541,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,66 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,69 - 8,61 (m, 2H), 8,35 - 8,30 (m, 2H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 4,82 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,53 - 4,48 (m, 2H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 1,42 - 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm
2	607,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,35 - 6,20 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,22 - 3,20 (m, 3H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H) ppm
5	624,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,67 - 9,61 (m, 2H), 8,39 - 8,36 (m, 2H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,06 - 5,94 (m, 1H), 4,81 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,42 - 4,29 (m, 4H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 2,58 - 2,56 (m, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 6H) ppm.
14	610,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68-9,66 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,67-8,61 (m, 2H), 8,35 - 8,30 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,33 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,69 - 4,53 (m, 1H), 4,32 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm.
22	592,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,66 - 8,65 (m, 2H), 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 - 8,34 (m, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,35 - 6,08 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,58 - 4,47 (m, 1H), 4,32 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,08 - 4,05 (m, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,61 - 2,58 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
60	586,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66-9,65 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,39 - 8,29 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64-7,37 (m, 1H), 6,32-6,20 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,44 - 2,41 (m, 1H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 1,16 - 1,09 (m, 2H) ppm
67	610,1	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 9,29 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 - 8,05 (m, 3H), 7,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,67 - 5,47 (m, 1H), 5,08 - 4,99 (m, 2H), 4,68-4,64 (m, 1H), 4,10 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,93 - 3,77 (m, 2H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,46 - 3,42 (m, 3H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,21 - 2,97 (m, 1H), 2,53 - 2,44 (m, 2H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm
68	581,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66-9,63 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 6,36 - 6,18 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 3,91 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,85 - 2,73 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,46 (s, 3H) ppm
84	582,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,66 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,40 (br s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 2H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 - 6,80 (m, 1H), 4,81 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H) ppm
89	603,2	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 9,29 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83-6,47 (m, 1H), 5,67 - 5,48 (m, 1H), 5,00 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,20 - 2,98 (m, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 2H), 1,30 - 1,26 (m, 2H), 1,15 - 1,08 (m, 2H) ppm
92	610,1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 9,26 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,67 - 5,50 (m, 1H), 4,98 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,68 - 4,65 (m, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 4,14 - 4,11 (m, 1H), 3,83 - 3,55 (m, 6H), 3,21 - 2,99 (m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 1H), 2,22 - 2,17 (m, 2H), 1,26 - 1,23 (m, 3H) ppm
97	614,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66 - 9,63 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,37 - 8,29 (m, 2H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,19 (m, 1H), 5,46 - 5,29 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 3,94 - 3,70 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,92 - 2,71 (m, 2H) ppm
98	591,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,67 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 2H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,39 - 6,18 (m, 1H), 6,07 - 5,81 (m, 1H), 5,12 - 4,86 (m, 2H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,68 - 4,53 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,93 - 2,67 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 1H) ppm
100	606,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,56 - 9,54 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,71 - 8,58 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,38 - 8,24 (m, 2H), 7,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,31 - 6,04 (m, 1H), 4,80 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,60 - 4,48 (m, 1H), 4,31 (br d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,99 - 3,97 (m, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 2H), 2,89 - 2,68 (m, 1H), 2,54 (br s, 3H), 2,37 - 2,33 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 6H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
104	610,1	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 9,27 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,68 - 7,64 (M, 1H), 6,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,65 - 5,51 (m, 1H), 5,00 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,70 - 4,64 (m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 1H), 3,65 - 3,64 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,28 - 3,25 (m, 1H), 3,19 - 3,00 (m, 1H), 2,53 - 2,45 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm
117	552,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,67 - 9,65 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,69 - 8,64 (m, 1H), 8,62 - 8,56 (m, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,36 - 6,17 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 4,08 - 4,04 (m, 4H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,41 - 2,35 (m, 2H) ppm
120	577,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,69 - 9,66 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 3H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 - 7,60 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,37 - 6,17 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,57 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 2,88 - 2,71 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,53 (s, 3H) ppm
135	580,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,68 - 9,67 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 - 6,84 (m, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H) ppm
136	595,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,58 - 9,55 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,38 - 8,11 (m, 3H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 - 6,80 (m, 1H), 6,46 - 6,06 (m, 1H), 4,86 (br s, 2H), 4,65 - 4,50 (m, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,94 - 2,69 (m, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 1H) ppm
143	577,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,69 - 9,66 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,80 - 8,73 (m, 1H), 8,72 - 8,65 (m, 1H), 8,41 - 8,27 (m, 3H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 - 6,90 (m, 1H), 6,46 - 6,11 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,69 - 4,56 (m, 1H), 4,21 - 4,15 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,93 - 2,71 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H) ppm
150	591,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,69 - 9,67 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 - 8,28 (m, 2H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,42 - 6,14 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 4,16 - 4,14 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,89 - 2,74 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 3H) ppm
151	591,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,39 - 8,28 (m, 2H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 - 6,78 (m, 1H), 6,40 - 6,15 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 2H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 2,93 - 2,71 (m, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 1,38 - 1,35 (m, 3H) ppm
155	569	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 9,64 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,52 - 8,50 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,12 - 8,07 (m, 2H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,71 - 7,33 (m, 1H), 5,62 - 5,48 (m, 1H), 5,04 - 5,03 (m, 2H), 4,68 - 4,63 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,17 - 2,98 (m, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
161	563,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66-9,65 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,46 - 8,40 (m, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 2H), 8,24-8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,36 - 6,19 (m, 1H), 4,83-4,81 (m, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,61 - 2,59 (m, 1H), 2,48 (s, 3H) ppm
173	573,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,67 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,39 - 8,29 (m, 3H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 5,79 - 5,65 (m, 1H), 4,81 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 1,70 - 1,62 (m, 3H) ppm
177	577,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 - 6,84 (m, 1H), 6,32 - 6,20 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H) ppm
181	567,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,65 - 8,59 (m, 1H), 8,57 - 8,50 (m, 1H), 8,39 - 8,29 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,44 - 6,10 (m, 1H), 4,89 - 4,73 (m, 2H), 4,70 - 4,53 (m, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,92 - 2,71 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,13 - 1,11 (m, 2H), 1,06 - 0,98 (m, 2H) ppm
186	608,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,73 - 9,61 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,73 - 8,65 (m, 1H), 8,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,44 - 8,38 (m, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 2H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,65 - 7,11 (m, 1H), 4,81 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,62 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 1,22 - 1,16 (m, 2H), 1,14 - 1,07 (m, 2H) ppm
188	567,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,40 - 6,15 (m, 1H), 4,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,67 - 3,55 (m, 4H), 2,92 - 2,70 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,01 - 1,96 (m, 4H) ppm
191	549,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,64-9,61 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,27 - 8,22 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 6,37 - 6,19 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H) ppm
202	591,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,67 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,36 - 6,18 (m, 1H), 6,07 - 5,80 (m, 1H), 5,09 - 4,87 (m, 2H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,60 - 4,58 (tm, 1H), 4,18 - 4,15 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,61 - 2,58 (m, 1H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
206	559,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,65 - 9,62 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,47 - 8,46 (m, 2H), 8,28 - 7,85 (m, 4H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,35 - 5,93 (m, 1H), 5,21 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,83 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,56 - 4,24 (m, 2H), 2,52 (br s, 3H) ppm
211	596,3	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ = 9,27 (br d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,96 - 5,81 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,66 - 4,62 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,43 - 3,38 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,06 - 2,86 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 1,26 - 1,20 (m, 1H), 1,00 - 0,91 (m, 1H) ppm
215	596,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,70 - 9,63 (m, 1H), 9,44 - 9,38 (m, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,41 - 8,26 (m, 2H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 - 6,10 (m, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 2H), 4,68 - 4,55 (m, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,30 (br d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,22 - 3,18 (m, 3H), 2,91 - 2,74 (m, 1H), 2,74 - 2,70 (m, 1H), 2,60 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,27 - 1,19 (m, 1H), 0,98 - 0,80 (m, 1H) ppm
220	567,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,71 - 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,39 - 8,27 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,35 - 6,21 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,58 (br s, 4H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 4H) ppm
226	535,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,63 (m, 2H), 9,37 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 - 8,29 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,35 - 6,21 (m, 1H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,64 - 4,59 (m, 1H), 4,19 - 4,14 (m, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,64 - 2,61 (m, 2H) ppm
227	591,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,70 - 9,68 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,78 - 8,71 (m, 1H), 8,71 - 8,64 (m, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 3H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,40 - 6,18 (m, 1H), 6,17 - 5,89 (m, 1H), 4,95 - 4,70 (m, 4H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,94 - 2,70 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H) ppm
230	537,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66-9,64 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,70 - 8,65 (m, 2H), 8,35 - 8,31 (m, 3H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,35 - 6,22 (m, 1H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,64 - 4,59 (m, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 1H), 2,76 - 2,71 (m, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,33 - 2,29 (m, 1H), 1,13 - 1,10 (m, 4H) ppm
245	541,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,66 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,50 - 8,44 (m, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 8,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,37 - 6,19 (m, 1H), 4,80 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,58 (s, 3H) ppm
249	573,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,64 - 9,61 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,46 - 8,44 (m, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 2H), 6,34 - 6,09 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,62 - 4,43 (m, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 4H), 2,89 - 2,71 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 3H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
250	573,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,67 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,75 - 8,65 (m, 2H), 8,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,36 - 8,30 (m, 2H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 - 6,19 (m, 1H), 4,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,61 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,39 (br s, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 1H) ppm
252	537,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 2H), 8,37 - 8,29 (m, 3H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,37 - 6,18 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 1,13 - 1,08 (m, 2H), 1,07 - 1,02 (m, 2H) ppm.
255	672,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,67 - 8,63 (m, 3H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 2H), 7,76 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 4,82 - 4,81 (m, 2H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,33 - 4,30 (m, 2H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 2,91 - 2,75 (m, 1H), 2,60 - 2,59 (m, 1H), 2,42 - 2,38 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm
256	564,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,67-9,64 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 4,87-4,83 (m, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 2H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,89 - 2,72 (m, 1H), 2,61 - 2,59 (m, 1H), 1,43 - 1,40 (m, 3H) ppm
257	570,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,63 - 8,52 (m, 2H), 8,38 - 8,30 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,37 - 6,19 (m, 1H), 4,80 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,91 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 1,15 - 1,09 (m, 2H), 1,05 - 0,99 (m, 2H) ppm
259	573,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,70-9,67 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,40 - 8,31 (m, 3H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 4,82 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,86 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,60 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 3H) ppm
266	544,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,43 (br d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 - 8,26 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 1H), 6,94 - 6,93 (m, 1H), 6,37 - 6,14 (m, 1H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,92 - 2,71 (m, 1H), 2,62 - 2,59 (m, 1H) ppm
267	564,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,67 - 9,64 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,33 - 6,20 (m, 1H), 4,83 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,60 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,18 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,85 (br d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 2,52 (br s, 3H) ppm

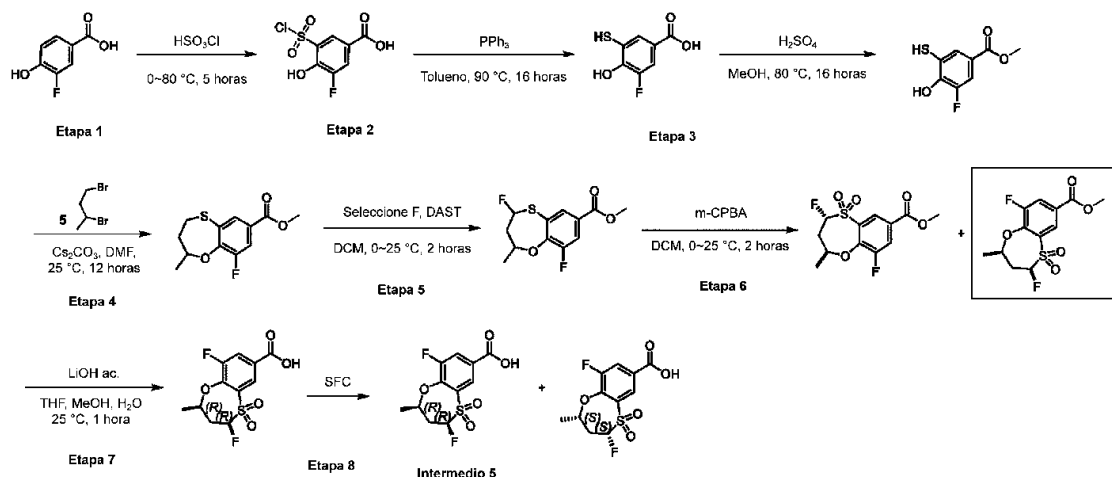
Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
273	603,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,67 - 9,64 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,67 - 8,60 (m, 2H), 8,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,28 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 - 6,19 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,35 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,90 - 2,71 (m, 1H), 2,62 - 2,60 (m, 1H), 2,38 - 2,36 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H) ppm
275	581,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,68 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 2H), 8,37 - 8,31 (m, 3H), 7,91 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 4,82 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,76 - 2,57 (m, 1H), 1,38 - 1,35 (m, 2H), 1,05 - 1,01 (m, 2H) ppm
283	551,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,70 - 9,60 (m, 1H), 9,41 - 9,32 (m, 1H), 9,28 - 9,21 (m, 1H), 8,81 - 8,74 (m, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 1H), 8,47 - 8,42 (m, 1H), 8,41 - 8,38 (m, 1H), 8,37 - 8,25 (m, 3H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 6,39 - 6,18 (m, 1H), 4,83 - 4,73 (m, 2H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 2,92 - 2,69 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,43 (br d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 2H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H) ppm.
287	609	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9,38 - 9,26 (m, 1H), 8,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,38 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,26 (br s, 2H), 8,11 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,46 - 6,13 (m, 1H), 5,66 - 5,47 (m, 2H), 5,01 (br d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,71 - 4,64 (m, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,20 - 3,00 (m, 1H), 2,54 - 2,45 (m, 1H) ppm
288	533,1	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 9,65 - 9,43 (m, 1H), 9,25 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 - 8,22 (m, 2H), 8,10 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,90 - 7,63 (m, 1H), 5,66 - 5,50 (m, 1H), 4,98 (br s, 2H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,10 (br t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,18 - 2,99 (m, 1H), 2,52 - 2,45 (m, 1H) ppm
291	536,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,61 (m, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,39 - 8,28 (m, 3H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,40 - 6,20 (m, 1H), 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,64 - 4,59 (m, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 2,96 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 1,12 - 0,98 (m, 4H) ppm
292	591	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ = 9,42 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 - 8,29 (m, 2H), 8,16 - 8,14 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 - 6,20 (m, 1H), 5,94 - 5,81 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,65 - 4,61 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 3,07 - 2,86 (m, 1H), 2,63 - 2,51 (m, 1H) ppm
298	609,1	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ = 9,31 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 2H), 8,11 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,31 - 6,28 (m, 1H), 5,67 - 5,46 (m, 2H), 5,00 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,69 - 4,65 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,20 - 3,00 (m, 1H), 2,55 - 2,43 (m, 1H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
306	593,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,70 - 9,67 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,45 - 8,43 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 - 6,84 (m, 1H), 6,31 - 6,18 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 1H) ppm
308	589,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69- 9,67 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,37 - 6,13 (m, 1H), 5,88 - 5,57 (m, 1H), 4,80 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,68 - 4,53 (m, 1H), 4,12 - 4,10 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,95 - 2,70 (m, 1H), 2,59 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,75 - 1,55 (m, 3H) ppm
310	633,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,67 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 2H), 8,58 - 8,49 (m, 2H), 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 - 6,10 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 2H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 2,92 - 2,74 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,44 - 1,40 (m, 3H) ppm
311	593,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66-9,63 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,37 - 8,34 (m, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,36 - 6,17 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, H), 3,22 (s, 3H), 2,89 - 2,72 (m, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H) ppm
312	633,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69-9,66 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,63-8,60 (m, 2H), 8,54 - 8,51 (m, 2H), 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 - 7,63 (m, 1H), 6,33-6,20 (m, 1H), 4,81 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,44-1,41 (m, 3H) ppm
313	617	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66-9,63 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,65 - 8,60 (m, 2H), 8,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,62-2,61 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,43-1,40 (m, 3H) ppm
314	616,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,66 - 9,65 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 2H), 8,53 - 8,46 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,13 (m, 1H), 4,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,31 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,09 - 4,08 (m, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 2H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 3H), 1,21 (br d, J = 6,4 Hz, 6H) ppm
315	616,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,59 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,66 - 8,61 (m, 2H), 8,52 - 8,45 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 - 6,11 (m, 1H), 4,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 4,33 - 4,30 (m, 2H), 4,14 - 4,03 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 2,92 - 2,71 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm

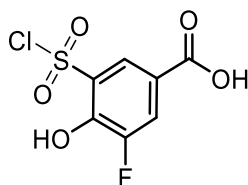
Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
316	658,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,74 - 9,71 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,68 - 8,62 (m, 2H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 1H), 7,52 - 7,13 (m, 1H), 7,03 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 - 6,17 (m, 1H), 4,81 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,58 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,32 (br d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,18 - 4,03 (m, 1H), 3,74 - 3,59 (m, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,63 - 2,59 (m, 3H), 1,21 (br d, J = 6,4 Hz, 6H) ppm
322	543,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 (br t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,77 - 8,63 (m, 2H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 - 7,79 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,37 - 6,16 (m, 1H), 4,82 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,68 - 4,55 (m, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,97 - 2,80 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H) ppm
324	599,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,52 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,67 - 8,52 (m, 1H), 8,54 - 8,52 (m, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,32 - 8,31 (m, 1H), 8,27 - 8,26 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 - 7,72 (m, 1H), 7,57 - 7,20 (m, 1H), 6,20 - 6,08 (m, 1H), 4,78 - 4,71 (m, 2H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,56 (br s, 1H), 2,42 - 2,39 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,17 - 1,15 (m, 2H), 1,10 - 1,06 (m, 2H) ppm

Preparación del Intermedio 5 de 5,5-dióxido de (2S,4S)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida

5

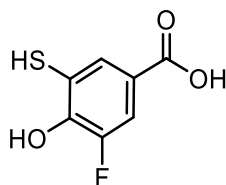


Etapla 1: Preparación del ácido 3-(clorosulfonil)-5-fluoro-4-hidroxibenzoico



- 5 A la solución de HSO_3Cl (33,25 g, 285,35 mmol, 19 ml) se añadió ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (4 g, 25,62 mmol) en 10 porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas y después 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml). El sólido se precipitó, se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar ácido 3-(clorosulfonil)-5-fluoro-4-hidroxibenzoico (6,3 g, crudo) como
- 10 sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,89 (s, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H) ppm.

Etapla 2: Preparación de ácido 3-fluoro-4-hidroxi-5-mercaptobenzoico



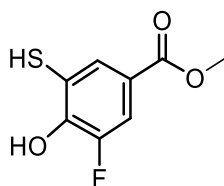
15

A una solución de ácido 3-(clorosulfonil)-5-fluoro-4-hidroxibenzoico (4,3 g, 16,89 mmol) en tolueno (80 ml) se añadió PPh_3 (15,50 g, 59,11 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se

extrajo con MTBE (100 ml * 3). La capa de MTBE se descartó. La capa acuosa se ajustó a pH=3 con HCl ac. 12N y se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 3-fluoro-4-hidroxi-5-mercaptobenzoico (3 g, crudo) como sólido blanco. ¹H

5 NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,71 - 7,69 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H) ppm.

Etapas 3: Preparación de 3-fluoro-4-hidroxi-5-mercaptobenzoato de metilo



10

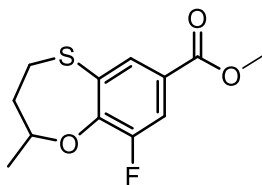
A una solución de ácido 3-(clorosulfonil)-5-fluoro-4-hidroxibenzoico (3 g, 15,94 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió H₂SO₄ (5,52 g, 56,28 mmol, 3 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar MeOH y se diluyó con H₂O (100 ml). La capa acuosa

15 se ajustó a pH=3 con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EA (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante ultrarrápida de fase normal (columna SiO₂, 20 g, PE/EA=1/0~9/1, R_f=0,5). El eluyente se concentró para dar 3-fluoro-4-hidroxi-5-mercaptobenzoato (2,4 g, 11,87 mmol, 74,45 % de rendimiento)

como sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,86 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 2H) ppm.

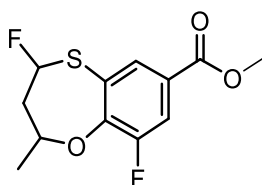
Etapas 4: Preparación de 9-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-

5 *carboxilato de metilo*



A una solución de 3-fluoro-4-hidroxi-5-mercaptopbenzoato de 4 metilo (1,2 g, 5,93 mmol) y 1,3-dibromobutano (1,28 g, 5,93 mmol, 719,87 μl) en DMF (50 ml) se añadió Cs_2CO_3 (9,67 g, 29,67 mmol). La mezcla se agitó a 25 $^\circ\text{C}$ durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con MTBE (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante ultrarrápida de fase normal (columna SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1, R_f =0,4). El eluyente se concentró para dar 9-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] oxatiepina-7-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,54 mmol, 93,43 % de rendimiento) como aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256,8$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,31 - 3,15 (m, 1H), 2,91 - 2,86 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm.

Etapa 5: Preparación de 4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato de metilo



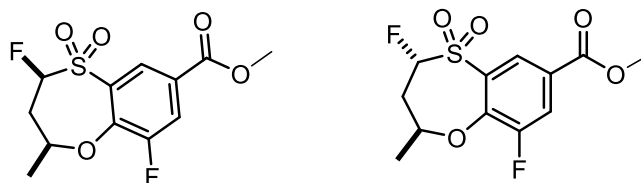
5

A una solución de 9-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato de metilo (1,3 g, 5,07 mmol) en ACN (13 ml) se añadió Select F (2,70 g, 7,61 mmol) y DAST (163,52 mg, 1,01 mmol, 134,03 μ l) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después se añadió DIEA (983,34 mg, 7,61 mmol, 1,33 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se añadió a NaHCO₃ ac. (100 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir 4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato de metilo (1,3 g, crudo) se obtuvo como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 274,9.

15

Etapa 6: Preparación de 5,5-dióxido de metilo (trans)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato y 5,5-dióxido de (cis)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato

20

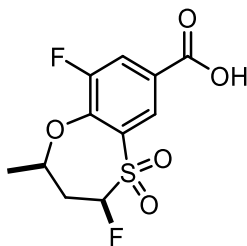


A una solución de 4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato de metilo (1,3 g, 4,74 mmol) en DCM (33 ml) se añadió m-CPBA (3,37 g, 16,59 mmol, 85 % de pureza) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante ultrarrápida de fase normal (columna SiO₂, PE/EA=1/0~0/1). El eluyente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante ultrarrápida de fase inversa (condición de FA al 0,1 %). El eluyente se concentró al vacío para eliminar MeCN y se extrajo con EA (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante ultrarrápida de fase normal (columna SiO₂, PE/EA=1/0~0/1, R_f = 0,3, 0,2). El eluyente se concentró al vacío para dar 5,5-dióxido de (trans)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato (390 mg, 1,27 mmol, 26,87 % de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 306,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,24 - 8,16 (m, 2H), 6,35 - 6,19 (m, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm y 5,5-dióxido de (cis)-4,9-difluoro-2-metilo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato (60 mg, 195,90 μmol, 4,13 % de rendimiento) como aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 306,8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ = 8,25 - 8,18 (m, 2H), 6,21 - 6,05 (m, 1H), 4,71 - 4,61 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Etapas 7: Preparación de 5,5-dióxido de ácido (cis)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-

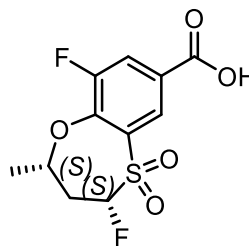
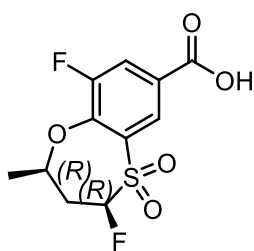
5 *2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico*



A una mezcla de 5,5-dióxido de (cis)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-
 10 benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxilato (60,00 mg, 195,90 μ mol) en THF (0,8 ml) y
 MeOH (0,8 ml) se añadió LiOH (14,08 mg, 587,69 μ mol) y H₂O (0,4 ml). La mezcla
 se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH=3~4
 mediante HCl ac. (1 N) y se extrajo con EA (5 ml x 3). La capa orgánica combinada
 se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al
 15 vacío para dar 5,5-dióxido de ácido (cis)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-
 benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico (60 mg, crudo) como aceite amarillo. ¹H NMR
 (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,29 - 8,12 (m, 2H), 6,24 - 6,04 (m, 1H), 4,76 - 4,57 (m,
 1H), 3,92 (s, 3H), 2,80 - 2,55 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm.

Etapa 8: Preparación de 5,5-dióxido de ácido (2R,4R)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico y 5,5-dióxido de ácido (2S,4S)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico

5



(cis)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico

(60 mg, bruto) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x

10 30 mm, 10 μ m); fase móvil: [MeOH (0,1 % de iPAM)]; B %: 20 %-20 %, A5,4; 54

minutos). El eluyente se concentró al vacío para dar 5,5-dióxido de ácido (2S,4S)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico impuro y 5,5-

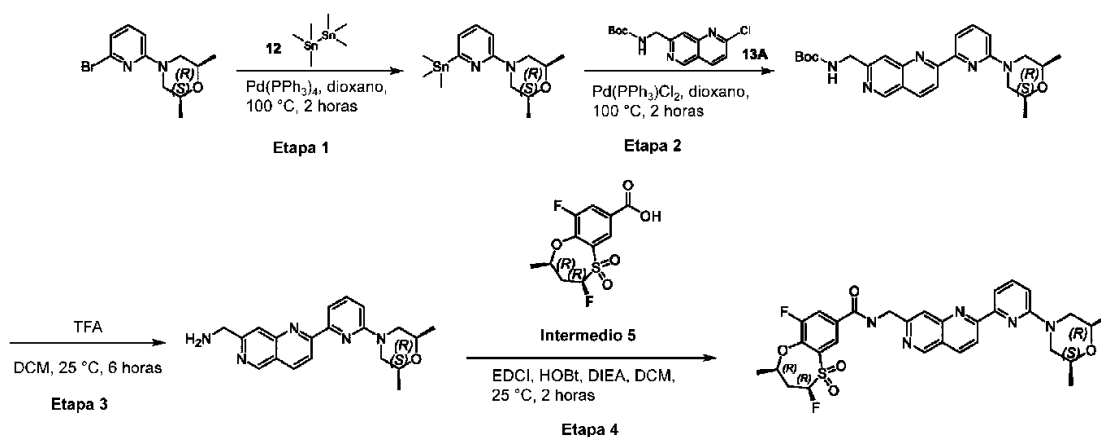
dióxido de ácido (2R,4R)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico (**Intermediate 5**) (23 mg, 77,30 μ mol, 37,65 % de rendimiento) como aceite

15 amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,29 - 8,12 (m, 2H), 6,24 - 6,04 (m, 1H),

4,76 - 4,57 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,80 - 2,55 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm. SFC

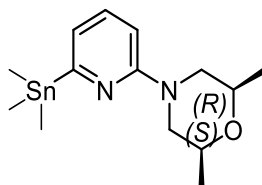
quiral: G-3-MeOH (DEA)-5-40-3 mL-35T.lcm, R_t = 1,313 minutos, % ee = 100 %.

Preparación de 5,5-dióxido de (2R,4R)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida



5

Etapa 1: Preparación de (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-(trimetilestannil)piridin-2-il)morfolina



10

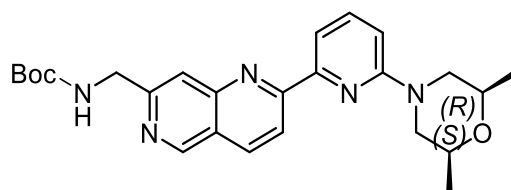
A una solución de (2R, 6S)-4-(6-bromo-2-piridil)-2,6-dimetil-morfolina (preparado de acuerdo con el método en el ejemplo 6) (600 mg, 2,21 mmol) y trimetil(trimetilestannil)estannano (869,96 mg, 2,66 mmol, 550,60 ul) en dioxano (7 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (127,85 mg, 110,64 umol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ y se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se

15

extrajo con EA (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-(trimetilestannil)piridin-2-il)morfolina (780 mg, crudo) como aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 356,7.

5

Etapa 2: Preparación de ((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato de terc-butilo



10

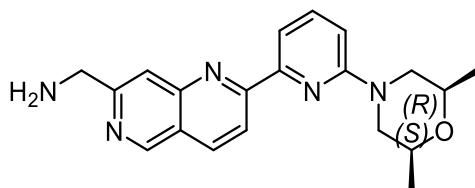
A una solución de (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-(trimetilestannil)piridin-2-il)morfolina (779,63 mg, 2,20 mmol) y N-[(2-cloro-1,6-naftiridin-7-il)metil]carbamato de terc-butilo (430 mg, 1,46 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (102,75 mg, 146,38 umol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ y se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante ultrarrápida de fase normal (columna: SiO₂, PE: EA=1:0~0:1, RF=0,2). El eluyente se concentró al vacío para dar ((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato (600 mg, 1,27 mmol, 86,62 % de rendimiento) como sólido

20

amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 450,0$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,35 (s, 1H), 8,71 - 8,55 (m, 2H), 7,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,31 (br d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,76 - 3,57 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 6H) ppm.

5

Etapas 3: Preparación de (2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina



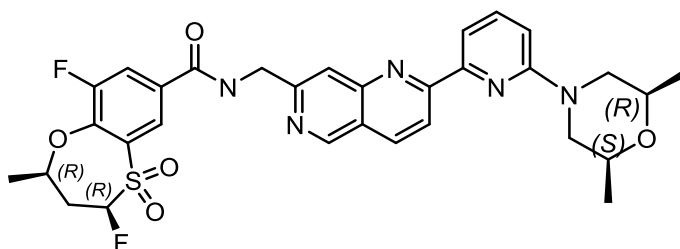
10

A una solución de ((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato (200 mg, 444,90 μ mol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,6 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 horas. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con DCM (10 ml*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina (160 mg, crudo) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 350,0$

15

Etapa 4: Preparación de 5,5-dióxido de (2S,4S)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida (Compuesto 34)

5



A una solución de 5,5-dióxido de ácido (2R,4R)-4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxílico (**Intermedio 5**) (18,40 mg, 62,96
 10 umol) en DCM (1 ml) se añadió EDCI (16,46 mg, 85,86 umol), HOBT (11,60 mg, 85,86 umol) y DIEA (36,99 mg, 286,20 umol, 49,85 ul). Después se añadió (2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina (20 mg, 57,24 umol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EA (5 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó
 15 con salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 um; fase móvil: [agua (FA)- ACN]; B %: 50 %-80 %, 10 minutos). Después, el eluyente se concentró y se liofilizó para dar 5,5-dióxido de (2S,4S)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-

4,9-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida

(7,23 mg, 11,35 μ mol, 19,83 % de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS (ESI)

m/z: $[M+H]^+ = 623,9$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,68 - 9,66$ (m, 1H), 9,40

(s, 1H), 8,71 - 8,58 (m, 2H), 8,40 - 8,30 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (s,

5 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,24 - 6,01 (m, 1H), 4,82 (br d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,67 - 4,56 (m, 1H), 4,32 (br d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 2,80 - 2,56 (m, 4H), 1,49 (br d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H) ppm.

SFC quiral: (S, S) Whelk-O1-IPA+ACN(DEA)-40-3 mL-35T.lcm, $R_t = 2,237$

minutos, % ee = 97,69 %.

10 Los siguientes ejemplos de la Tabla 7 se prepararon usando manipulaciones químicas estándar y procedimientos similares a los usados para la preparación del **Compuesto 34**.

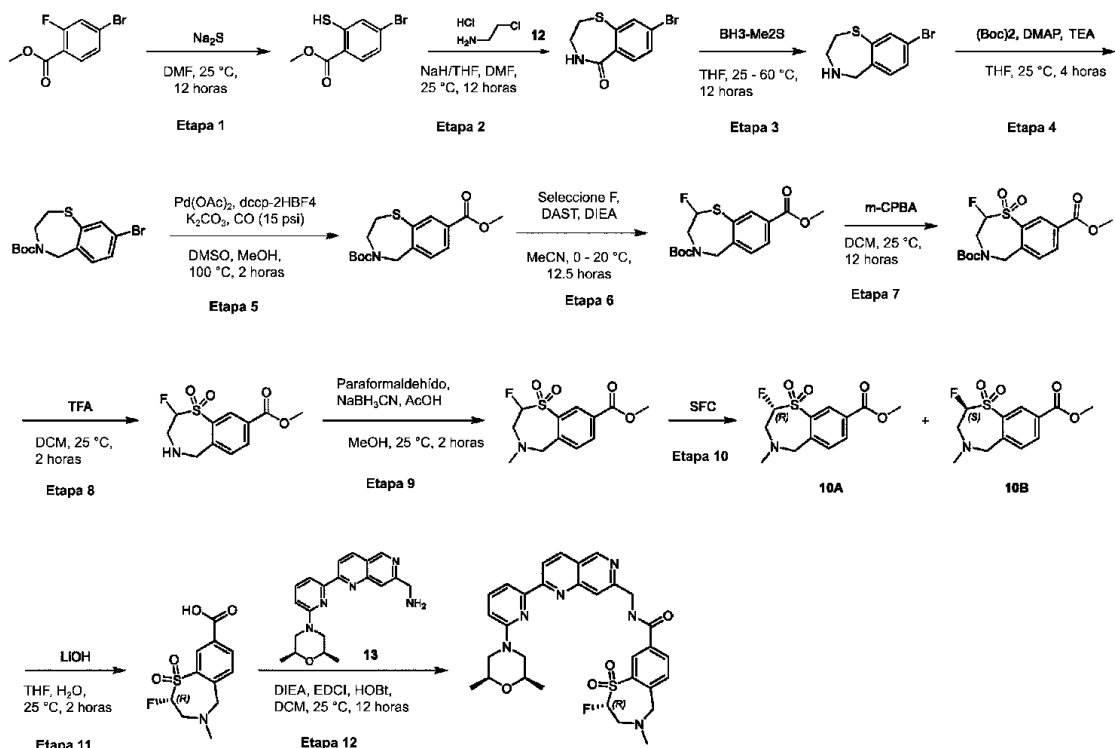
Tabla 7. Compuestos de la invención

15

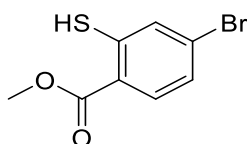
Núm.	LCMS (ESI/M+H)	1H NMR
134	623,9	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,75 - 9,72$ (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,69 - 8,62 (m, 2H), 8,49 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,47 - 8,45 (m, 1H), 8,28 - 8,25 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,28 - 6,03 (m, 1H), 5,54 - 5,49 (m, 1H), 4,83 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,69 - 4,50 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 4,03 - 3,82 (m, 1H), 3,79 - 3,62 (m, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H) ppm
162	590,3	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,65 - 9,62$ (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,17 - 5,90 (m, 1H), 5,32 - 5,27 (m, 1H), 4,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 2,01 - 1,85 (m, 1H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,02 - 0,89 (m, 2H), 0,76 - 0,66 (m, 2H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
197	573,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,72 - 9,69 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,69 - 8,61 (m, 2H), 8,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,38 - 8,36 (m, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 6,78 (m, 1H), 6,21 - 5,98 (m, 1H), 5,36 - 5,33 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,60 - 4,34 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm.
200	606,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,66 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 3H), 8,38 - 8,36 (m, 1H), 8,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,08 - 5,93 (m, 1H), 5,34 - 5,27 (m, 1H), 4,83 - 4,80 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 4,30 - 4,29 (m, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 2,53 - 2,52 (m, 2H), 1,63 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 6H) ppm
222	624,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,75 - 9,73 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,48 - 8,39 (m, 1H), 8,26 - 8,23 (m, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,27 - 6,03 (m, 1H), 5,53 - 5,48 (m, 1H), 4,82 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,42 - 4,27 (m, 4H), 3,73 - 3,60 (m, 2H), 2,58 - 2,55 (m, 2H), 1,63 - 1,61 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 6H) ppm

Preparación de 1,1-dióxido de (S)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxamida (Compuesto 1)



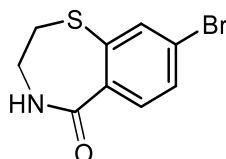
Etapa 1: Preparación de 4-bromo-2-mercaptobenzoato de metilo



5

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-benzoato de metilo (5 g, 21,46 mmol) en DMF (50 ml) se añadió Na_2S (1,95 g, 22,53 mmol, 90 % de pureza). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de 4-bromo-2-mercaptobenzoato de metilo (5,3 g, crudo) como un líquido marrón en DMF (50 ml) usada en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : $[\text{Br}^{81}\text{M}+\text{H}]^+ = 204,0$.

Etapa 2: Preparación de 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepina-5(2H)-ona



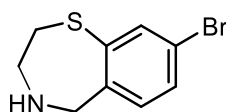
5

A una solución de 4-bromo-2-mercaptobenzoato de metilo (5,3 g, 21,45 mmol) en DMF (50 ml) y THF (50 ml) se añadió 2-cloroetanamina (4,98 g, 42,90 mmol), después se añadió NaH (2,57 g, 64,34 mmol, 60 % de pureza) a la mezcla a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con solución de NH₄Cl (500 ml) y se extrajo con EA (500 ml x 2), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml x 2). Después la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para producir un residuo. El residuo se diluyó con MTBE y se filtró. La torta de filtración se secó al vacío para dar 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepina-5(2H)-ona (1 g, 3,87 mmol, 18,06 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z: [Br⁸¹M+H]⁺ = 260,2

10

15

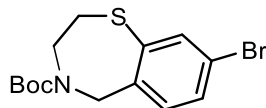
Etapa 3: Preparación de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina



A una solución de 8-bromo-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]tiazepina-5(2H)-ona (1 g, 3,87 mmol) en THF (10 ml) se añadió BH₃-Me₂S (10 M, 774,79 ul) a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenczo[f][1,4]tiazepina (945 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z: [Br⁸¹M+H]⁺ = 246,0.

Etapas 4: Preparación de 8-bromo-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-

10 *carboxilato de terc-butilo*

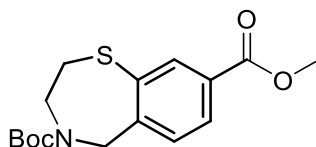


A una solución de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenczo[f][1,4]tiazepina (945 mg, 3,87 mmol) en THF (10 ml) se le añadió (Boc)₂O (1,69 g, 7,74 mmol) y DMAP (47,29 mg, 387,06 umol) y TEA (1,17 g, 11,61 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, eluyente de 0~100 % de acetato de etilo/éter de petróleo). El eluyente se concentró para dar 8-bromo-2,3-

dihidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,74 mmol, 45,03 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: $[\text{Br}^{81}\text{M}+\text{H}]^+ = 290,0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 1,33 (s, 9H) ppm.

5

Etapas 5: Preparación de 2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) 8-metil



10

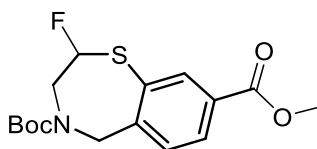
A una solución de 8-bromo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,74 mmol) en DMSO (6 ml) y MeOH (279,22 mg, 8,71 mmol) se añadió dicitetrahidro-3-(dicitetrahidrofosfanilpropil)fosfonio;ditetrafluoroborato (106,71 mg, 174,28 μmol), K_2CO_3 (361,32 mg, 2,61 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (39,13 mg, 174,28 μmol). Después, la mezcla se desgasificó y se purgó con CO durante 3 veces, y se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de CO (15 psi). La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con EA (100 ml) y agua (100 ml). Después, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para producir un producto. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, eluyente de 0~100 % de acetato de etilo/éter

15

20

de petróleo). El eluyente se concentró para dar 2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) 8-metil (450 mg, 1,39 mmol, 79,84 % de rendimiento) como sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 224,1$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,04 - 7,98$ (m, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 2H), 3,88 - 3,77 (m, 5H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 1,34 - 1,29 (m, 9H) ppm.

Etapas 6: Preparación de 8-metil (S)-2-fluoro-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butilo)

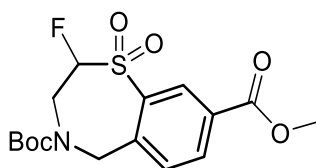


10

A una solución de 2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) 8-metil (450 mg, 1,39 mmol) en ACN (6 ml) se añadió Select F (985,86 mg, 2,78 mmol) y después se añadió DAST (44,86 mg, 278,29 μmol) bajo baño de hielo (0 °C). La solución se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Después se añadió DIEA (269,75 mg, 2,09 mmol) en baño de hielo (0 °C) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a (S)-2-fluoro-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) 8-metil (475 mg, crudo) como un sólido negro que se usó sin purificación.

20

Etapa 7: Preparación de 1,1-dióxido de (S)-2-fluoro-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]tiazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) 8-metil



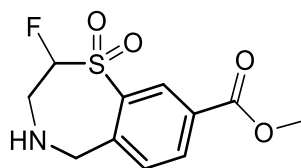
5

A una solución de (S)-2-fluoro-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]tiazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) 8-metil (475 mg, 1,39 mmol) en DCM (6 ml) se añadió m-CPBA (1,41 g, 6,96 mmol, 85 % de pureza) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Entonces, las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂SO₃ sat. (30 ml x 2) y solución de NaHCO₃ sat. (30 ml x 2) y después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 20 g SepaFlash®, eluyente de 0~100 % de acetato de etilo/éter de petróleo). El eluyente se concentró para dar 1,1-dióxido de (S)-2-fluoro-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]tiazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) 8-metil (180 mg, 448,32 umol, 32,22 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 318,0. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,48 (d, J =

2,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,28 (m, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 1H), 6,28 - 6,10 (m, 1H), 4,91 - 4,79 (m, 1H), 4,69 - 4,49 (m, 2H), 3,99 - 3,81 (m, 4H), 1,35 - 1,26 (m, 9H) ppm.

Etapas 8: Preparación de 1,1-dióxido de 2-fluoro-2,3,4,5-

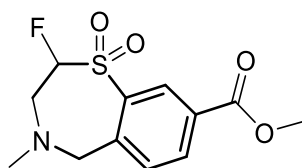
5 *tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxilato de metilo*



A una solución de 1,1-dióxido de (S)-2-fluoro-2,3-

10 dihidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) 8-metil
(180 mg, 482,06 μmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1,10 g, 9,64 mmol). La
mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua helada
(10 ml) y se ajustó con pH = 8 con solución NaHCO_3 saturada. Después, la mezcla
se extrajo con DCM (10 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4
15 anhidro y se concentró para dar 1,1-dióxido de 2-fluoro-2,3,4,5-
tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxilato de metilo (130 mg, 475,70 μmol ,
98,68 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274,0$

Etapa 9: Preparación de 1,1-dióxido de 2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxilato de metilo



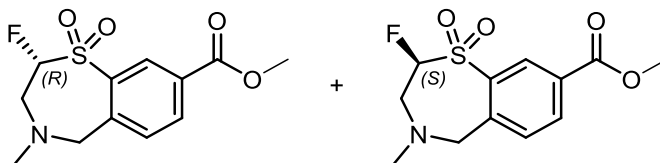
5

A una solución de 1,1-dióxido de 2-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxilato de metilo (130 mg, 475,70 μmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCHO (115,83 mg, 1,43 mmol, 37 % de pureza) y AcOH (2,86 mg, 47,57 μmol), después NaBH_3CN (89,68 mg, 1,43 mmol) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 20 g SepaFlash®, eluyente de 0~100 % de acetato de etilo/éter de petróleo). El eluyente se concentró para dar 1,1-dióxido de 2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxilato de metilo (120 mg, 417,67 μmol , 87,80 % de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,29 - 8,26 (m, 1H),

7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,12 - 6,08 (m, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,10 - 4,06 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 2,52 (s, 3H) ppm.

Etapla 10: Preparación de 1,1-dióxido de (R)-2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-

5 *tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxilato de metilo y 1,1-dióxido de (S)-2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxilato*

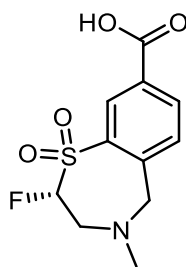


10 El 1,1-dióxido de 2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxilato de metilo (120 mg, 417,67 μmol) se separó mediante SFC. El sólido se separa mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 μm); fase móvil: [0,1 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MEOH]; B %: 25 %-25 %, 6,8 minutos). El eluyente del Pico 1 se concentró para producir 1,1-dióxido de (R)-2-fluoro-4-metil-
15 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxilato y metilo (30 mg, 104,42 μmol , 25,00 % de rendimiento) como un sólido blanco. SFC quiral: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3 mL-35T.lcm; $R_t = 1,127$ minutos, % ee = 100 %.

El eluyente del Pico 2 se concentró para producir 1,1-dióxido de (S)-2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxilato (35 mg, 118,17

umol, 28,29 % de rendimiento) como un sólido blanco. SFC quiral: AD-3-MeOH(DEA)-5-40-3 mL-35T.lcm; Rt = 1,957 minutos, % ee = 99,49 %.

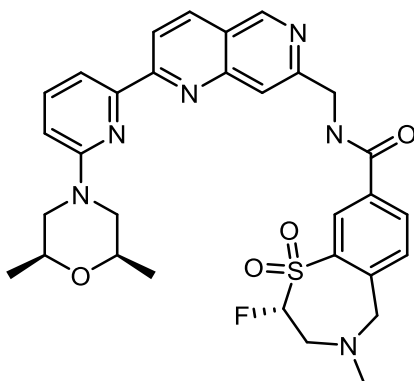
Etapa 11: Preparación de 1,1-dióxido de ácido (R)-2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxílico



A una solución de 1,1-dióxido de (R)-2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxilato y metilo (20 mg, 69,61 umol) en THF (0,2 ml) y agua (0,1 ml) se añadió LiOH·H₂O (8,76 mg, 208,84 umol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH=5 con 1N de HCl, después de eso la mezcla se ajustó a pH=9 mediante NaHCO₃ sólido. Después, la mezcla se concentró para dar 1,1-dióxido de ácido (R)-2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxílico (19 mg, 69,53 umol, 99,88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 274,1.

Etapa 12: Preparación de 1,1-dióxido de (R)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxamida (Compuesto 1)

5



A una solución de 1,1-dióxido de ácido (R)-2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina-8-carboxílico (19 mg, 69,53 μmol) y [2-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-1,6-naftiridin-7-il]metanamina (26,83 mg, 69,53 μmol) (preparado de acuerdo con el método en el Ejemplo 9) en DMF (0,5 ml) se añadió HOBt (14,09 mg, 104,29 μmol), EDCI (19,99 mg, 104,29 μmol) y DIPEA (26,96 mg, 208,58 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (10 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 0,1 %). El eluyente se concentró para eliminar ACN y se liofilizó para dar 1,1-dióxido de (R)-N-((2-(6-((2S,6R)-2,6-

dimetilmorfolino)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-2-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [f][1,4]tiazepina-8-carboxamida (2,65 mg, 4,38 μ mol, 6,30 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 605,3$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,70 - 9,61$ (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,70 - 8,60 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,11 - 5,94 (m, 1H), 4,82 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,47 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 4,14 - 4,03 (m, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 3H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H) ppm. SFC quiral: IA-3-ETOH(DEA)-40_1ML_T35.M; $R_t = 4,133$ minutos, % ee = 100 %.

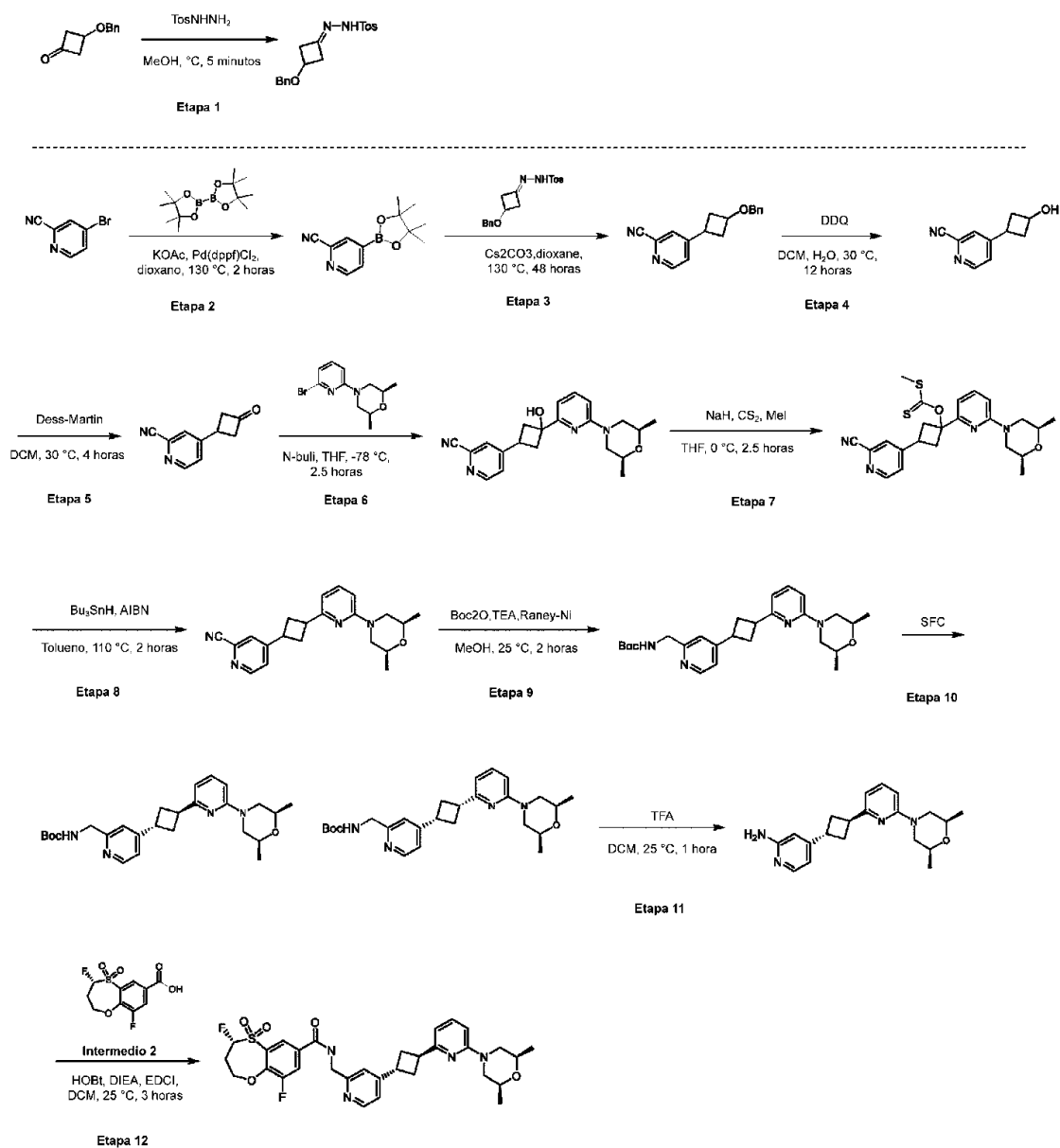
Los siguientes ejemplos de la Tabla 8 se prepararon usando manipulaciones químicas estándar y procedimientos similares a los usados para la preparación del **Compuesto 1**.

Tabla 8. Compuestos de la invención

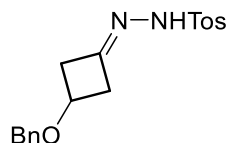
Núm.	LCMS (ESI/M+H)	1H NMR
317	605,3	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,67 - 9,65$ (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,68 - 8,58 (m, 3H), 8,34 - 8,31(m, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 - 7,74 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,09 - 5,97 (m, 1H), 4,82 (br d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,47 (br d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,31 (br d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 4,08 (br d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,69 - 3,66 (m, 3H), 3,67 - 3,51 (m, 1H), 2,54 (br s, 2H), 2,29 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H) ppm
318	605,3	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,41 - 9,39$ (m, 2H), 8,67 - 8,60 (m, 2H), 8,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,05 - 5,92 (m, 1H), 4,78 (br d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,31 (br d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 3,28 (br s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,58 (br s, 2H), 2,39 (br d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,29 - 2,25 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
319	605,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,51 - 9,29 (m, 2H), 8,76 - 8,57 (m, 2H), 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,64 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,12 - 5,80 (m, 1H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,31 (br d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,25 (br s, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,52 (br s, 2H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 6H) ppm

Preparación de 5,5-dioxide de (R)-9-bromo-4-fluoro-N-((2-(7-((S)-2-(fluorometil)azetidin-1-il)-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida (Compuesto 210)

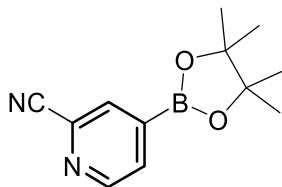


Etapa 1: Preparación de N'-(3-(benciloxi)ciclobutilideno)-4-metilbencenosulfonohidrazida



A una solución de 3-benciloxiciclobutanona (10 g, 56,75 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió 4-metilbencenosulfonohidrazida (10,57 g, 56,75 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (20 ml) y se secó a presión reducida para dar N'-(3-(benciloxi)ciclobutilideno)-4-metilbencenosulfonohidrazida (13,88 g, 40,30 mmol, 71,01 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,34 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,34 - 7,30 (m, 5H), 4,39 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,16 - 4,13 (m, 1H), 3,12 - 2,98 (m, 3H), 2,38 (s, 4H) ppm.

Etapas 2: Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo.



A una solución de 4-bromopiridina-2-carbonitrilo (20 g, 109,29 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (83,26 g, 327,86 mmol) en dioxano (200 ml) se añadió KOAc (32,18 g, 327,86 mmol) y

Pd(dppf)Cl₂ (8,00 g, 10,93 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas bajo N₂.

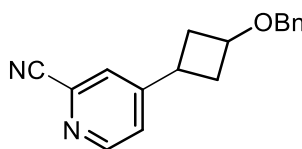
La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE: EA=1:0-3:1). El eluyente se concentró para producir 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

5 il)picolinonitrilo (20 g, 86,93 mmol, 79,54 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =231,4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,75 - 8,74 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 - 7,83(m, 1H), 1,37 (s, 12H) ppm.

Etapas 3: Preparación de 4-(3-(benciloxi)ciclobutil)picolinonitrilo.

10



A una solución de N'-(3-(benciloxi)ciclobutilideno)-4-metilbencenosulfonhidrazida (12,88 g, 37,40 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo

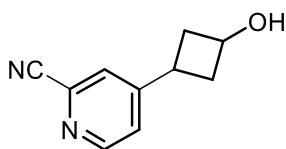
15 (12,91 g, 56,09 mmol) en dioxano (260 ml) se añadió Cs₂CO₃ (36,55 g, 112,19 mmol).

La mezcla se agitó a 130 °C durante 48 horas. La mezcla se concentró para dar una solución. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE: EA=1:0-3:1). El eluyente se concentró para producir 4-(3-(benciloxi)ciclobutil)picolinonitrilo

(1,53 g, 5,79 mmol, 15,48 % de rendimiento) como aceite rojo que se usó para la

20 siguiente etapa directamente. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =265,2;

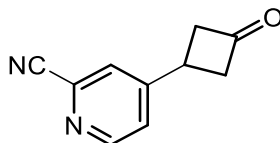
Etapa 4: Preparación de 4-(3-hidroxiciclobutil)picolinonitrilo.



5

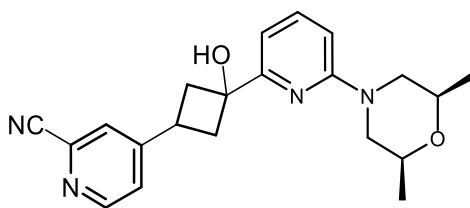
A una solución de 4-(3-(benciloxi)ciclobutil)picolinonitrilo (1,53 g, 5,79 mmol) en DCM (45 ml) y H₂O (4,5 ml) se añadió DDQ (7,23 g, 31,84 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con Na₂SO₃ ac. (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE: EA=1:0-0:1). El eluyente se concentró para producir 4-(3-hidroxiciclobutil)picolinonitrilo (670 mg, 3,85 mmol, 66,45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =175,1.

15 *Etapa 5: Preparación de 4-(3-oxociclobutil)picolinonitrilo.*



A una solución de 4-(3-hidroxiciclobutil)picolinonitrilo (670 mg, 3,85 mmol) en DCM (7 ml) se añadió Dess-Martin (4,89 g, 11,54 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 4 horas. La mezcla se añadió a NaHCO₃ ac. para ajustar pH=9 y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE: EA=10:1). La mezcla se concentró para producir 4-(3-oxociclobutil)picolinonitrilo (576 mg, 3,35 mmol, 86,98 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =173,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 - 7,46 (m, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,62 - 3,59 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H) ppm.

Etapas 6: Preparación de 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutil)picolinonitrilo.



A una solución de (2S,6R)-4-(6-bromo-2-piridil)-2,6-dimetil-morfolina (629,92 mg, 2,32 mmol) (EW9303-1833-P1) en THF (4 ml) se añadió a n-Buli (2,5 M, 929,24 ul) a -78 °C bajo N₂, la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 horas.

Después la mezcla se añadió a la solución de 4-(3-oxociclobutil)picolinonitrilo

(200 mg, 1,16 mmol) en THF (4 ml) a -78 °C bajo N₂ y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en NH₄Cl ac. (50 ml), después se extrajo con EA (50 ml * 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se

5 mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE: EA=1:0-1:1). El eluyente se concentró para producir 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)-3-

hidroxiciclobutil)picolinonitrilo (455 mg, crudo) como un sólido amarillo. LCMS

(ESI) m/z: [M+H]⁺ = 365,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,67 (d, J = 4,4 Hz,

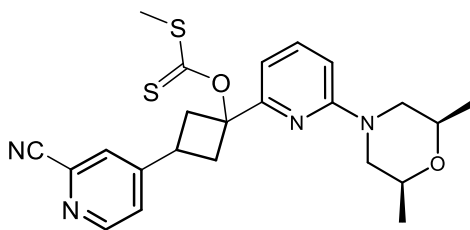
1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 - 7,69 (m, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 6,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H),

10 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,20 - 4,17 (m, 2H), 3,66 - 3,63 (m, 2H), 3,50

(m, 1H), 2,97 - 2,92 (m, 2H), 2,42 - 2,37 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm.

Etapas 7: Preparación de S-metilo carbonoditioato de O-(3-(2-cianopiridin-4-il)-1-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutilo).

15



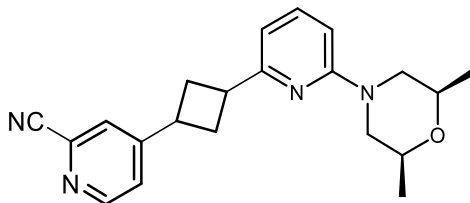
A una solución de NaH (111,12 mg, 2,78 mmol, 60 % de pureza) en THF (4 ml) se añadió una solución de 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il) -3-

20 hidroxiciclobutil)picolinonitrilo (405 mg, 1,11 mmol) en THF (4 ml) gota a gota a 0 °C

bajo N₂, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas bajo N₂, después se añadió CS₂ (359,27 ul, 5,95 mmol) gota a gota a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después se añadió MeI (179,88 ul, 2,89 mmol) a la mezcla gota a gota a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en NH₄Cl ac. (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE: EA=1:0-3:1). El eluyente se concentró para producir S-metilcarbonoditioato de O-(3-(2-cianopiridin-4-yl)-1-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil) (490 mg, 1,08 mmol, 96,99 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =455,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,42 (m, 1H), 6,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,12 - 4,08 (m, 2H), 3,77 - 3,76 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 5H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm.

Etapas 8: Preparación de 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)picolinonitrilo.



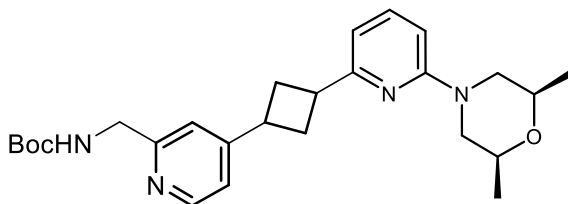
A una solución de S-metilcarbonoditioato de O-(3-(2-cianopiridin-4-yl)-1-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil) (300 mg, 659,91 μmol) en tolueno (7,5 ml) se añadió Bu_3SnH (663,64 μl , 2,51 mmol), después se añadió AIBN (21,67 mg, 131,98 μmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C

5 durante 2 horas. La mezcla se inactivó con KF sat. 50 ml y se extrajo con EA (50 ml * 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE: EA=1:0-3:1). El eluyente se concentró para producir 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)picolinonitrilo

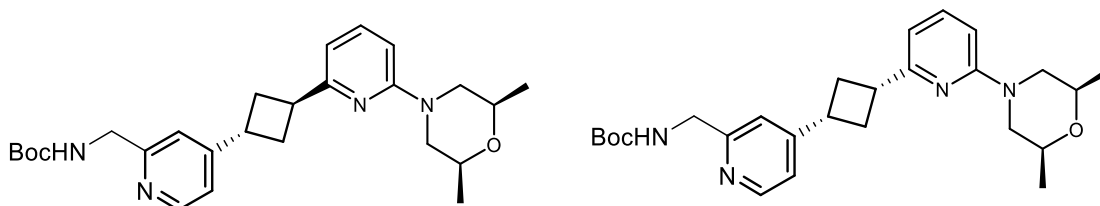
10 (150 mg, 430,49 μmol , 65,23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349,2$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,65 - 8,61 (m, 1H), 7,65 - 7,64 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 6,56 - 6,47 (m, 2H), 4,14 - 4,09 (m, 2H), 3,77 - 3,74 (m, 2H), 2,78 - 2,75 (m, 2H), 2,55 - 2,49 (m, 4H), 1,31 - 1,28 (m, 6H) ppm.

15 *Etapa 9: Preparación de ((4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo.*



A una solución de 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)picolinonitrilo (150 mg, 430,49 μmol) en MeOH (3 ml) se añadió Boc_2O (197,80 μl , 860,98 μmol), TEA (179,76 μl) y Raney-Ni (100 mg, 1,17 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con MeOH (10 ml) y se mantuvo durante 10 minutos, después se retiró el sobrenadante y se filtró. Repita este trabajo 3 veces. El filtrado se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , PE; EA=1:0-1:1). El eluyente se concentró para producir ((4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (140 mg, 309,33 μmol , 71,86 % de rendimiento) como aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,3$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,48 - 8,44 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,57 - 6,45 (m, 2H), 5,59 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,43 (m, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 2H), 3,77 - 3,73 (m, 2H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,54 - 2,46 (m, 4H), 1,31 - 1,27 (m, 6H) ppm. SFC quiral: AD-3_5CM_ETOH (DEA)_5_40_3ML_T35.M, R_t = 1,198 minutos, 1,504 minutos.

Etapas 10: Preparación de ((4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo y ((4-((1S,3s)-3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo.



Se separó 4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)picolinonitrilo (140 mg, 309,33 μmol) mediante SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AD

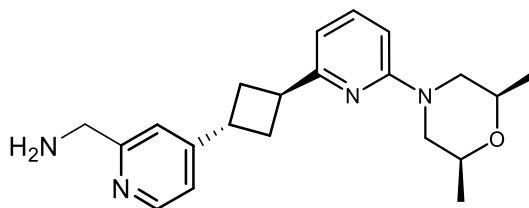
5 (250 mm x 30 mm, 10 μm); fase móvil: [0,1 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH]; B %: 30 %-30 %, 4,3 minutos). El eluyente del pico 1 se concentró para producir ((4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo y terc-butilo (40 mg, 88,38 μmol , 28,57 % de rendimiento) como aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,3$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,57 - 6,48 (m, 2H), 5,58 (br s, 1H), 4,45 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,16 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,79 - 3,75 (m, 3H), 2,81 - 2,77 (m, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 6H) ppm. SFC quiral: AD-3_5CM_ETOH (DEA)_5_40_3ML_T35.M; R_t = 1,177 minutos, % ee = 98,82 %.

El eluyente del pico 2 se concentró para producir ((4-((1S,3s)-3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)piridin-2-il)metil) carbamato de terc-butilo. (86 mg, 189,11 μmol , 61,13 % de rendimiento) como aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,3$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,45 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 2H), 5,57 (br s, 1H), 4,43 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,13 - 4,10 (m, 2H), 3,75 - 3,73 (m, 2H), 2,74 - 2,71

(m, 2H), 2,54 - 2,46 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H) ppm. SFC quiral: AD-3_5CM_ETOH (DEA)_5_40_3ML_T35.M; $R_t = 1,505$ minutos, % ee = 100 %.

Etapa 11: Preparación de 4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-

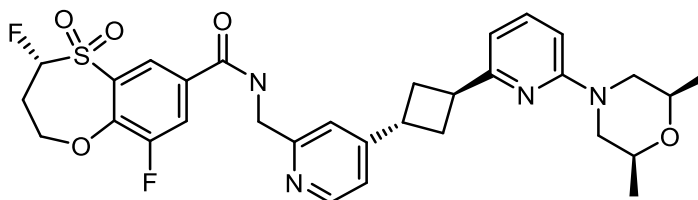
5 *il)ciclobutil)piridin-2-metamina.*



Una solución de ((4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-

10 *il)ciclobutil)piridin-2-il)metil)carbamato y terc-butilo (40 mg, 88,38 μ mol) en HCl/dioxano (4 M, 1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para producir 4-((1R,3r)-3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)piridin-2-metamina (35 mg, crudo, HCl) como aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ = 353,3$.*

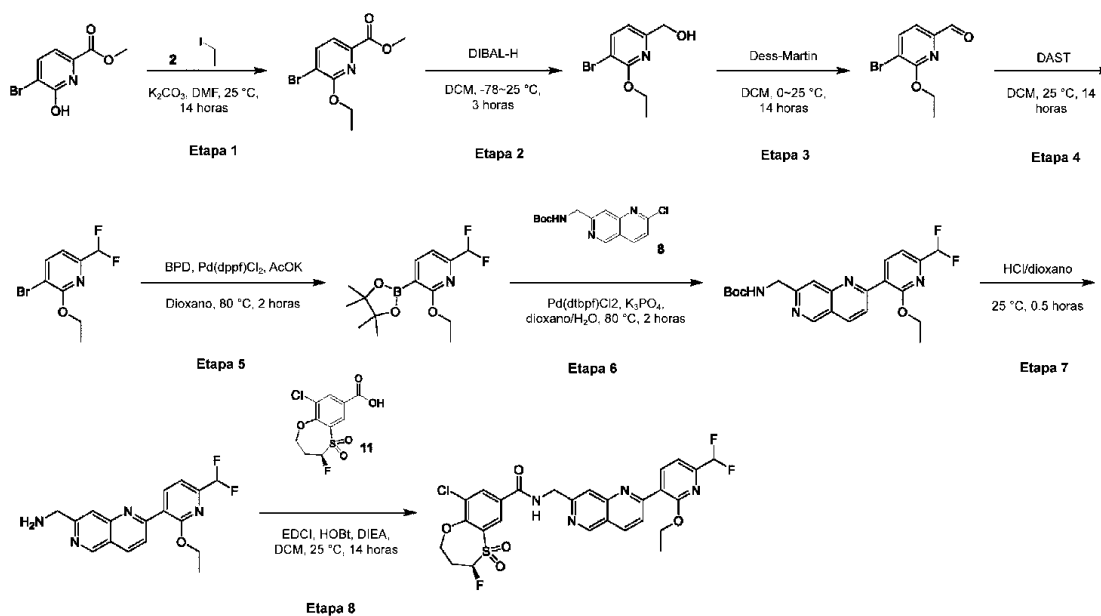
15 *Etapa 12: Preparación del compuesto 210 de 5,5-dióxido de (R)-9-bromo-4-fluoro-N-((2-(7-((S)-2-(fluorometil)azetidin-1-il)-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida.*



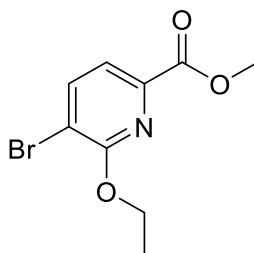
- A una solución de 4-((1R,3R)-3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)ciclobutil)piridin-2-amina. (35 mg, 89,99 μmol) y ácido (4R)-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5 λ^6 -benzoxatiepina-7-carboxílico (25 mg, 89,85 μmol) (**Intermedio 2**) en DCM (1 ml) se añadió HOBt (18,21 mg, 134,78 μmol), DIEA (78,25 μl , 449,27 μmol) y EDCI (25,84 mg, 134,78 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con NaHCO_3 ac. (5 ml) y se extrajo con DCM (5 ml *3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (condición de FA al 0,1 %). El eluyente se concentró para eliminar el ACN y se liofilizó para producir 5,5-dióxido de (R)-9-bromo-4-fluoro-N-((2-(7-((S)-2-(fluorometil)azetidín-1-il)-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida (14,02 mg, 21,95 μmol , 24,43 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 613,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,50 - 9,47 (m, 1H), 8,46 - 8,45 (m, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 2H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,67 - 6,59 (m, 2H), 6,32 - 6,21 (m, 1H), 4,61 - 4,58 (m, 3H), 4,20 - 4,16 (m, 3H), 3,64 - 3,60 (m, 1H), 2,61 (br s, 4H), 2,46 - 2,34 (m, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 6H) ppm. SFC quiral: IC-3-MeOH+ACN (DEA)-40-3ML-35T.lcm; R_t = 1,113 minutos, % ee = 100 %.

Preparación de 5,5-dióxido de (R)-9-cloro-N-((2-(6-(difluorometil)-2-etoxipiridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida (Compuesto 331)

5



Etapa 1: Preparación de 5-bromo-6-etoxipicolinato de metilo



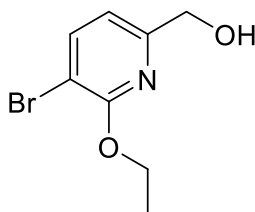
10

A una solución de 5-bromo-6-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (100 g, 430,98 mmol) en DMF (1000 ml) se le añadió K_2CO_3 (119,13 g, 861,95 mmol) y yodoetano (73,94 g, 474,07 mmol, 37,92 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (1000 ml), se extrajo con MTBE (1000 ml) y EA (1000 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (800 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 10/1). La fracción se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-6-etoxipicolinato de metilo (54 g, 140,44 mmol, 48,17 % de rendimiento) como sólido blanquecino.

LCMS (ESI) m/z : $[^{81}Br\ M+H]^+ = 262,1$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,43 - 1,28 (m, 3H) ppm

15 Etapa 2: Preparación de (5-bromo-6-etoxipiridin-2-il)metanol



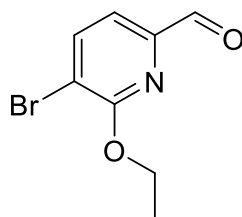
A una solución de 5-bromo-6-etoxipicolinato de metilo (54 g, 207,63 mmol) en DCM (550 ml) se añadió DIBAL-H (1 M, 415,25 ml) gota a gota a -78 °C. Después de

completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl (1 M) (1500 ml) y después se ajustó el pH = 8 con NaHCO₃ sat. La mezcla se extrajo con DCM (2000 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (5-bromo-6-etoxipiridin-2-il)metanol (46 g, 130,01 mmol, 62,62 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,66 - 5,12 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,36 - 4,31 (m, 2H), 1,33 - 1,30 (m, 3H) ppm.

Etapas 3: Preparación de 5-bromo-6-etoxipicolinaldehído

10



A una solución de (5-bromo-6-etoxipiridin-2-il)metanol (46 g, 198,21 mmol) en DCM (460 ml) se añadió Dess-Martin (100,88 g, 237,86 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido blanco. Después el filtrado se diluyó con NaHCO₃ sat. (1000 ml) y se extrajo con DCM (1000 ml * 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 10/1). La fracción se concentró a

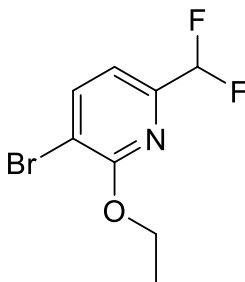
20

presión reducida para dar 5-bromo-6-etoxipicolinaldehído (35 g, 152,14 mmol, 76,75 % de rendimiento) como sólido blanquecino.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,84 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,44 (m, 2H), 1,40 - 1,36 (m, 3H) ppm

5

Etapa 4: Preparación de 3-bromo-6-(difluorometil)-2-etoxipiridina



10 A una solución de 5-fluoro-6-etoxipicolinaldehído (35 g, 152,14 mmol) en DCM (350 ml) se añadió DAST (60,30 ml, 456,41 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 sat. saturado (500 ml) y se extrajo con DCM (500 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo. El residuo se purificó

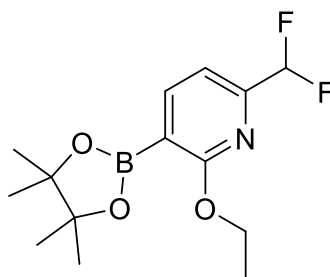
15 mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1). La fracción se concentró a presión reducida para dar 3-bromo-6-(difluorometil)-2-etoxipiridina (29 g, 100,21 mmol, 65,87 % de rendimiento) como aceite amarillo.

LCMS (ESI) m/z : [^{81}Br M+H] $^+$ = 252,1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 - 6,66 (m, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 2H), 1,37 - 1,33 (m, 3H) ppm.

Etapas 5: Preparación de 6-(difluorometil)-2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

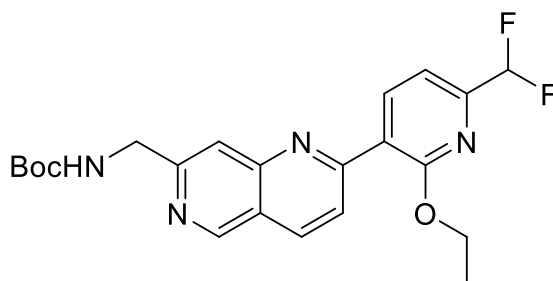
5 *dioxaborolan-2-il)piridina*



A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-
 10 2-il)-1,3,2-dioxaborolano (BPD) (34,96 g, 137,66 mmol) y 3-bromo-6-(difluorometil)-
 2-etoxipiridina (29 g, 115,05 mmol) en dioxano (400 ml) se añadió AcOK (33,77 g,
 344,15 mmol) y ciclopentil(difenil)fosfano;dicloropaladio;hierro (4,20 g, 5,74 mmol)
 en N_2 . La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla
 de reacción se diluyó con EA (100 ml) y después se filtró. El filtrado se concentró
 15 al vacío para dar 6-(difluorometil)-2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-
 2-il)piridina (33,5 g, 111,99 mmol, 97,63 % de rendimiento) como aceite marrón.

LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300,3$.

Etapa 6: Preparación de ((2-(6-(difluorometil)-2-etoxipiridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato de terc-butilo



5

Una mezcla de (2-cloro-1,6-naftiridin-7-il)metanamina (25 g, 85,11 mmol), 6-(difluorometil)-2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (33,09 g, 110,64 mmol), K₃PO₄ (54,20 g, 255,32 mmol) y diterc-butilo

- 10 (ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (2,77 g, 4,26 mmol) en dioxano (400 ml) y H₂O (40 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (300 ml) y se extrajo con EA (300 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar
- 15 el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/3). La fracción se concentró a presión reducida para dar el sólido marrón. Después se añadió PE (100 ml) en el sólido marrón, y después la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró para dar el sólido. El sólido se lavó con PE (40 ml x 2), se filtró y se concentró al vacío para

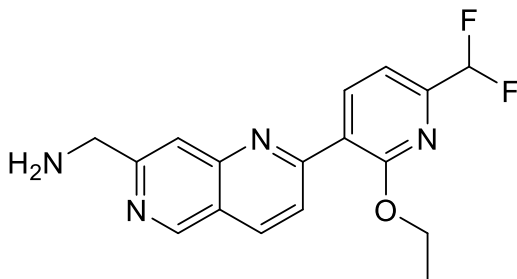
dar ((2-(6-(difluorometil)-2-etoxipiridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-il) metil)carbamato de terc-butilo (21 g, 41,77 mmol, 49,08 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 431,3$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,37 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H),
 5 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 1H),
 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 - 6,80 (m, 1H), 4,53 - 4,47 (m, 2H), 4,47 - 4,43 (m,
 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38 - 1,35 (m, 3H) ppm.

Etapas 7: Preparación de (2-(6-(difluorometil)-2-etoxipiridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-

10 *il)metanamina*

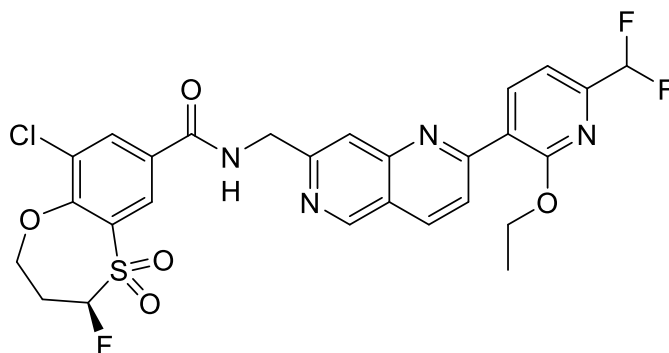


Una mezcla de ((2-(6-(difluorometil)-2-etoxipiridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-
 15 il)metil)carbamato de terc-butilo (21 g, 48,79 mmol) en HCl/dioxano (4 M, 180 ml) se
 agitó a 25 °C durante 0,5 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión
 reducida para dar (2-(6-(difluorometil)-2-etoxipiridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina
 (17,5 g, 47,71 mmol, 97,80 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido amarillo.

LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 331,3$.

Etapa 8: Preparación de 5,5-dióxido de (R)-9-cloro-N-((2-(6-(difluorometil)-2-etoxipiridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida

5



A una solución de ácido (4R)-9-cloro-4-fluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5benzoxatiepina-7-carboxílico (15,47 g, 52,48 mmol) en DCM (30 ml) se añadió (2-
 10 (6-(difluorometil)-2-etoxipiridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina (17,5 g, 47,71 mmol), EDCI (13,72 g, 71,57 mmol), HOBt (9,67 g, 71,57 mmol) y DIEA (41,55 ml, 238,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a
 15 presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 330 g de SepaFlash®, eluyente de 0~80 % de acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 200 ml/min). Después la fracción se concentró a presión reducida para dar el residuo.

El residuo se disolvió en MeCN (20 ml) y H₂O (200 ml), después la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar MeCN y después se liofilizó para dar el

Compuesto 331, 5,5-dióxido de (R)-9-cloro-N-((2-(6-(difluorometil)-2-etoxipiridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)-4-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxatiepina-7-carboxamida

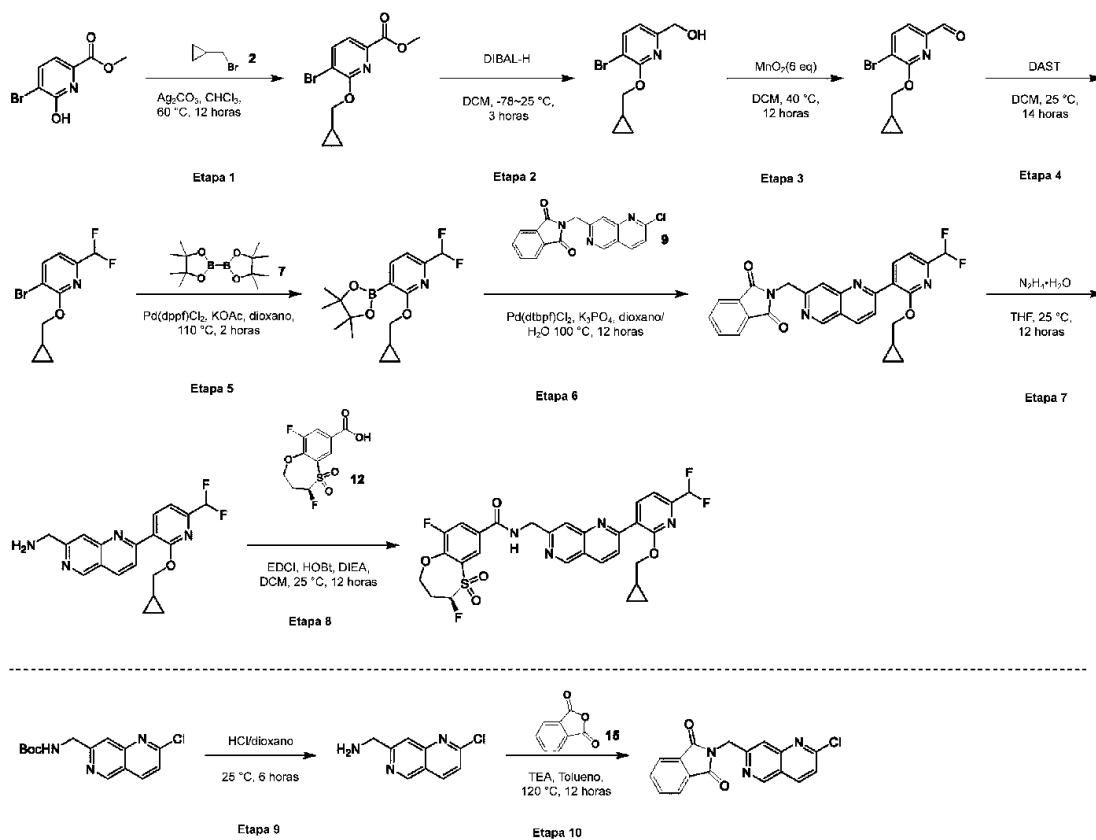
5 (21,37 g, 35,21 mmol, 73,79 % de rendimiento) como sólido blanquecino.

LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 607,2.

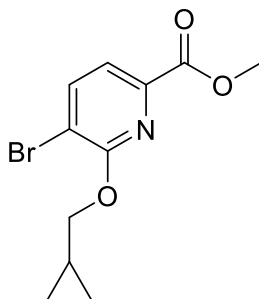
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,69 - 9,66 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 - 8,42 (m, 2H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 - 6,78 (m, 1H), 6,34 - 6,14 (m, 1H),
10 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 2H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 2,93 - 2,71 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 1,38 - 1,34 (m, 3H) ppm.

SFC quiral: OJ-3-IPA(DEA)-5-40-3ML-35T.lcm, Rt = 2,084 minutos, % ee =100 %.

15 *Preparación de (4R)-N-[[2-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-7-il]metil]-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5benzoxatiepina-7-carboxamida (Compuesto 332)*



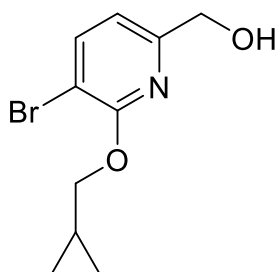
Etapa 1: Preparación de 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carboxilato de metilo



A una solución de 5-bromo-6-hidroxi-piridin-2-carboxilato de metilo (146 g, 629,23 mmol) y bromometilciclopropano (254,84 g, 1,89 mol, 180,23 ml) en CHCl_3 (1500 ml) se añadió Ag_2CO_3 (208,21 g, 755,07 mmol), la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con EA (200 ml * 2) para dar el filtrado amarillo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA= 20:1) y el eluyente se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi) picolinato de metilo (166 g, 580,17 mmol, 92,20 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,30 - 1,28 (m, 1H), 0,64 - 0,50 (m, 2H), 0,47 - 0,31 (m, 2H) ppm.

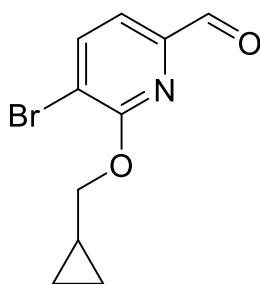
Etapas 2: Preparación de 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-2-piridil]metanol



A una solución de 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)picolinato de metilo (83000 mg, 290,09 mmol) en DCM (850 ml) se añadió DIBAL-H (1 M, 638,19 ml) bajo N_2 a -60 °C,

la mezcla se calentó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 1 N de HCl (1600 ml) lentamente y se extrajo con DCM (500 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar (5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)metanol (140 g, crudo) como un aceite amarillo claro, que se usó para la siguiente etapa directamente y sin purificación adicional.

Etapas 3: Preparación de 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)picolinaldehído

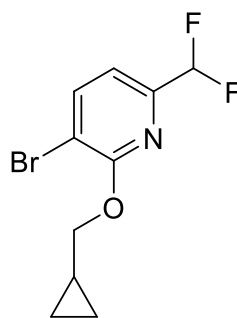


10

A una solución de (5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)metanol (140 g, 542,40 mmol) en DCM (1500 ml) se añadió MnO₂ (398,92 g, 4,59 mol), la mezcla se calentó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM (2 l), el filtrado se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)picolinaldehído (144 g, crudo) como un aceite amarillo claro, que se usó para la siguiente etapa directamente y sin purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,84 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 - 1,21 (m, 1H), 0,65 - 0,35 (m, 4H) ppm.

Etapa 4: Preparación de 3-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)piridina



5

A una mezcla de 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)picolinaldehído (144 g, 562,29 mmol) en DCM (1500 ml) se añadió DAST (226,59 g, 1,41 mol) a 0 °C, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ sat. (2 l) lentamente y se extrajo con DCM (500 ml x2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE) y el eluyente se concentró a presión reducida para dar 3-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)piridina (130 g, 466,39 mmol, 82,95 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

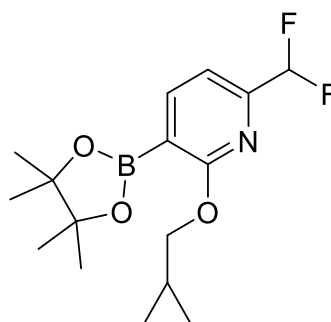
10

15

LCMS (ESI) m/z: [⁷⁹BrM+H]⁺ = 278,0.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,64 (m, 1H), 4,21 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 1H), 0,63 - 0,50 (m, 2H), 0,44 - 0,29 (m, 2H) ppm.

Etapas 5: Preparación de 2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



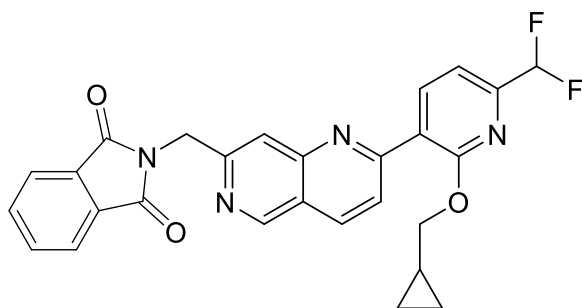
5

A una solución de 3-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)piridina (20 g, 71,92 mmol) en dioxano (400 ml) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrapetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (21,92 g, 86,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (5,26 g, 7,19 mmol) y KOAc (21,17 g, 215,76 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas en N₂. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con EA (30 ml x 3). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para dar 2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (23,38 g, crudo) como aceite marrón, que se usó para la siguiente etapa directamente y sin purificación adicional.

10

15

Etapa 6: Preparación de 2-[[2-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-7-il]metil]isoindolina-1,3-diona



5

A una solución de 2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (22,60 g, 69,50 mmol) en dioxano (300 ml) y H₂O (30 ml) se añadió 4, 2-[(2-cloro-1,6-naftiridin-7-il)metil]isoindolina-1,3-diona (15 g, 46,33 mmol), diterc-butilo(ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (3,02 g, 4,63 mmol) y K₃PO₄ (29,51 g, 139,00 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en N₂. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EA (300 ml x 2). Las capas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1), el eluyente se concentró a presión reducida para dar 2-((2-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-

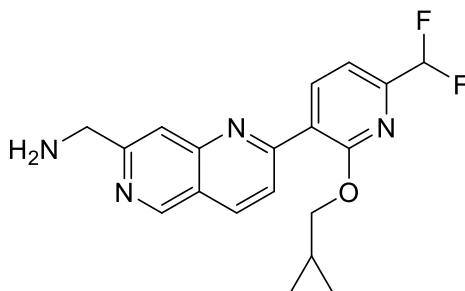
(difluorometil) piridindini-3-il) -1,6-naftiridin-7-il) metil) isoindolina-1,3-diona

(16,31 g, 33,53 mmol, 72,36 % de rendimiento) como un sólido amarillo

LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 487,2$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,35 (s, 1H), 8,64 - 8,62 (m, 1H), 8,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,29 - 8,26 (m, 1H), 8,02 - 7,84 (m, 5H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 - 6,78 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,31 - 4,29 (m, 2H), 1,34 - 1,26 (m, 1H), 0,60 - 0,50 (m, 2H), 0,42 - 0,35 (m, 2H)ppm.

Etapas 7: Preparación de [2-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-7-il]metanamina



A una mezcla de 2-((2-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)piridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)isoindolina-1,3-diona (16,31 g, 33,53 mmol) en THF (200 ml) se añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (35,62 g, 697,31 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (300 ml) y se extrajo con EA (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml x 2), se

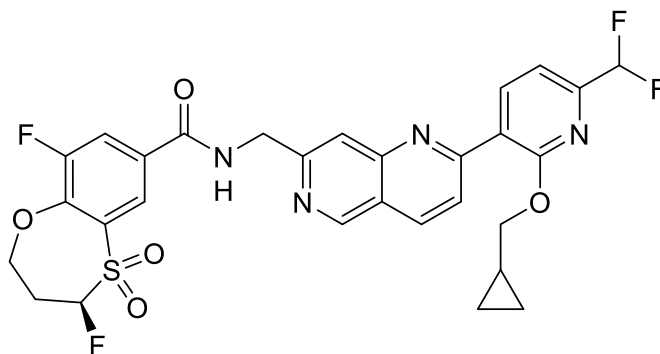
secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (2-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)piridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina (11,71 g, 32,86 mmol, 98,01 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente y sin purificación adicional.

5 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 357,1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,36 (s, 1H), 8,63 - 9,61 (m, 1H), 8,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 1H), 7,21 - 6,77 (m, 1H), 4,32 - 4,30 (m, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 2,23 - 2,00 (m, 2H), 1,41 - 1,24 (m, 1H), 0,67 - 0,49 (m, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 2H) ppm.

10

Etapas 8: Preparación de (4R)-N-[[2-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-7-il]metil]-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5benzoxatiepina-7-carboxamida



15

A una solución de ácido (4R)-9-cloro-4-fluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5benzoxatiepina-7-carboxílico (9,14 g, 32,86 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió

EDCI (8,19 g, 42,72 mmol), HOBt (5,77 g, 42,72 mmol) y DIEA (12,74 g, 98,58 mmol), después se añadió (2-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-(difluorometil)piridin-3-il)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina (11,71 g, 32,86 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las

5 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA =10/1 a 1/2), el eluyente se concentran a presión reducida para dar una goma amarilla. La goma se disolvió en MeCN (100 ml) y H₂O (300 ml), después la solución se concentró a presión reducida

10 para eliminar MeCN y se liofilizó para dar el compuesto del título, el **Compuesto 332** (16,34 g, 26,37 mmol, 80,24 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =617,3.

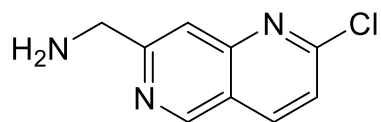
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,69 - 9,67 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,38 - 8,23 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,46 - 7,44

15 (m, 1H), 7,17 - 6,76 (m, 1H), 6,41 - 6,16 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,31 - 4,29 (m, 2H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 2,93 - 2,71 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 1,39 - 1,22 (m, 1H), 0,59 - 0,51 (m, 2H), 0,40 - 0,37 (m, 2H) ppm.

SFC quiral: AD-3-IPA+ACN(DEA)-40-3ML-35T.lcm, Rt = 0,836 minutos, % ee= 100,00 %

20

Etapla 9: Preparación de (2-cloro-1,6-naftiridin-7-il)metanamina

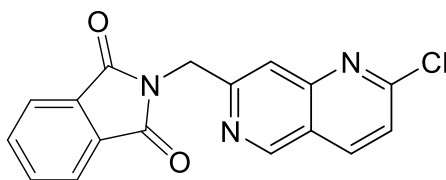


Una mezcla de ((2-cloro-1,6-naftiridin-7-il) metil)carbamato de terc-butilo (30 g, 102,13 mmol) en HCl/dioxano (4 M, 100 ml) se agitó a 25 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar (2-cloro-1,6-naftiridin-7-il)metanamina (23,5 g, 102,13 mmol, 100,00 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido marrón, que se usó para la siguiente etapa directamente y sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 294,1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,53 (s, 1H), 8,73 - 8,70 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H) ppm.

Etapas 10: Preparación del Intermedio 4, 2-[(2-cloro-1,6-naftiridin-7-il) metil] isoindolina-1,3-diona



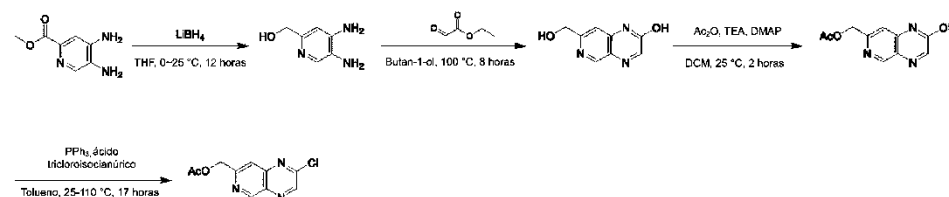
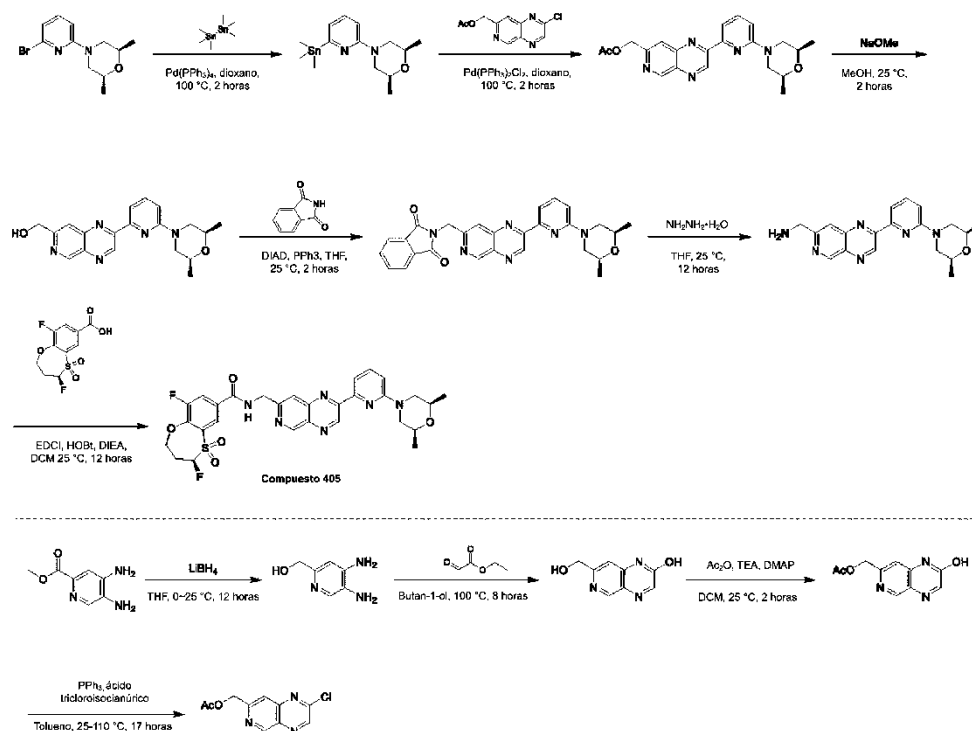
A una solución de (2-cloro-1,6-naftiridin-7-il)metanamina (23,5 g, 102,13 mmol) en tolueno (700 ml) se añadió TEA (31,00 g, 306,40 mmol) e

isobenzofurano-1,3-diona (15,13 g, 102,13 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el tolueno y el residuo se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EA (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA =10/1 a 1/1). El eluyente se concentró a presión reducida para dar **9** (25,35 g, 78,31 mmol, 76,67 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

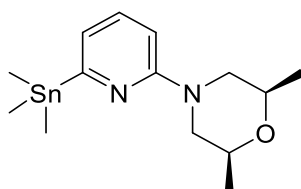
LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ =324,1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,35 (s, 1H), 8,62 - 8,60 (m, 1H), 8,06 - 7,83 (m, 5H), 7,75 - 7,73 (m, 1H), 5,10 (s, 2H) ppm.

Preparación de (4R)-N-[[2-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]pirido[3,4-b]pirazin-7-il]metil]-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxamida (Compuesto 405).



Etapas 1: Preparación de [6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-trimetil-estannano.



5

A la solución de (2R,6S)-4-(6-bromo-2-piridil)-2,6-dimetil-morfolina (preparada de acuerdo con el método en FG-A4398) (500 mg, 1,84 mmol) y trimetil(trimetilestannil)estannano (0,94 g, 2,87 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió

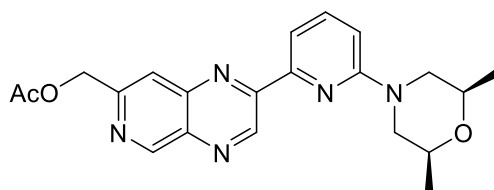
10 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (106,54 mg, 92,20 μmol), la reacción se agitó a 100°C durante 2 horas bajo N_2 . A la mezcla de reacción se le añadió EA (10 ml) para filtrar, después el

filtrado se concentró para dar **[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]-trimetil-estannano** (650 mg, crudo) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 357,0$.

5

Etapa 2: Preparación de acetato de [2-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]pirido[3,4-b]pirazin-7-il]metilo.



10

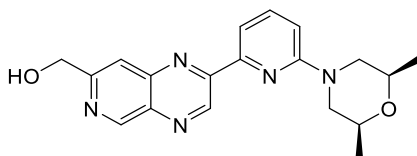
A la solución de **4** (650 mg, 1,83 mmol) en dioxano (6 ml) se añadió acetato de (2-cloropirido[3,4-b]pirazin-7-il)metil (290,03 mg, 1,22 mmol) y dicloropaladio;trifenilfosfano (85,66 mg, 122,04 μmol), la reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo N_2 . La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), la solución se extrajo con EA (10 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=10:1-5:1), la solución se concentró para dar **acetato de [2-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]pirido[3,4-b]pirazin-7-il]metilo** (160 mg, crudo) como un sólido amarillo.

20

LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 294,1$.

Etapla 3: Preparación de [2-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]pirido[3,4-b]pirazin-7-il]metanol.

5



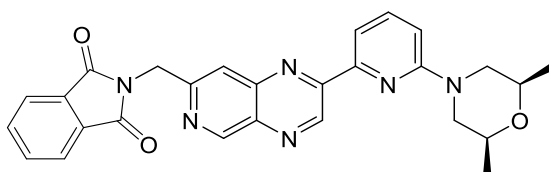
A la solución de **5** (160 mg, 406,67 μmol) en MeOH (3 ml) se le añadió NaOMe (43,94 mg, 813,34 μmol), la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas

10 bajo N_2 . La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), la solución se extrajo con EA (10 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , Éter de Petróleo/acetato de etilo = 10:1-5:1), la solución se concentró para dar **[2-[6-[(2R,6S)-2,6-**

15 **dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]pirido[3,4-b]pirazin-7-il]metanol** (100 mg, 284,57 μmol , 69,98 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 352,2$.

Etapa 4: Preparación de 2-[[2-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]pirido[3,4-b]pirazin-7-il]metil]isoindolina-1,3-diona.



5

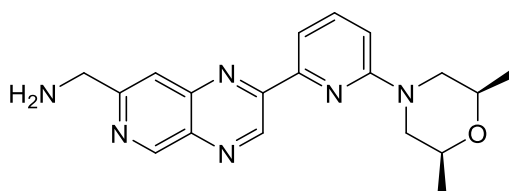
La solución de **6** (100 mg, 284,57 μmol) e isoindolina-1,3-diona (46,06 mg, 313,03 μmol) en THF (2 ml) se le añadió PPh_3 (89,57 mg, 341,49 μmol), después se añadió DIAD (86,31 mg, 426,86 μmol) a la mezcla a 0 °C, la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo N_2 . La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml), la solución se extrajo con EA (20 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=10:1-5:1), la solución se concentró para dar **2-[[2-[6-[(2R,6S)-2,6-**

dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]pirido[3,4-b]pirazin-7-il]metil]isoindolina-1,3-diona (90 mg, 187,30 μmol , 65,82 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

15

LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,0$.

Etapa 5: Preparación de [2-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]pirido[3,4-b]pirazin-7-il]metanamina.



5

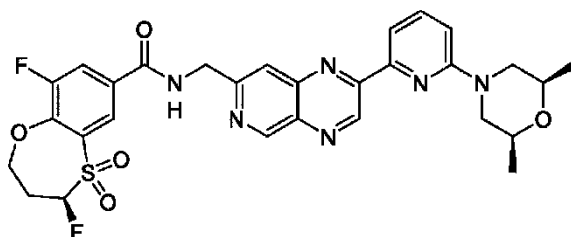
A la solución de **8** (50 mg, 104,05 μmol) en THF (0,5 ml) se añadió hidrazina;hidrato (0,14 g, 2,74 mmol) a 25 °C, la reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), la solución se extrajo con EA (10 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se
10 secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar **[2-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]pirido[3,4-b]pirazin-7-il]metanamina** (35 mg, crudo) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351,1$.

15

Etapa 6: Preparación del Compuesto 405

(4R)-N-[[2-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-piridil]pirido[3,4-b]pirazin-7-il]metil]-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5λ6-benzoxatiepina-7-carboxamida.



Compuesto 405

A la solución de **9** (35 mg, 99,88 μmol) en DCM (1,5 ml) se añadió ácido (4R)-4,9-difluoro-5,5-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,5 λ 6-benzoxatiepina-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el método en FG-A5321A) (27,79 mg, 99,88 μmol), EDCI (28,72 mg, 149,82 μmol), HOBt (20,24 mg, 149,82 μmol) y DIEA (64,54 mg, 499,41 μmol), la reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml), la solución se extrajo con EA (10 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición de FA al 0,1 %). La solución se liofilizó para dar el **Compuesto 405** (12,96 mg, 19,74 μmol , 19,76 % de rendimiento, FA) como un sólido amarillo.

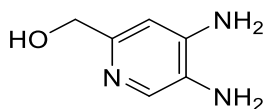
LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 611,4$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,96 (s, 1H), 9,75 - 9,69 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 - 8,28 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,37 - 6,19 (m, 1H), 4,85 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,35 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 2H), 2,92 - 2,73 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 6H) ppm.

SFC quiral: OJ-3-IPA(DEA)-5-40-3ML-35T.lcm, Rt = 2,121 minutos, % ee =100 %.

Etapas 7: Preparación de (4,5-diaminopiridin-2-il)metanol

5



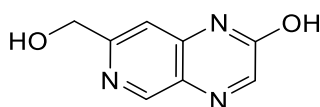
A una solución de 4,5-diaminopiridina-2-carboxilato de metilo (8 g, 47,86 mmol) en THF (80 ml) se añadió LiBH₄ (2 M, 103,98 ml) gota a gota a 0 °C.

10 La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ ac. (300 ml) lentamente. La suspensión se filtró. El filtrado se concentró para eliminar THF, después se liofilizó para obtener el crudo.

El crudo se lavó por columna (Al₂O₃, DCM / MeOH=10 : 1 a 2:1) para obtener **(4,5-diaminopiridin-2-il)metanol** (12 g, crudo) como un sólido blanco.

15 LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 140,4

Etapas 8: Preparación 7-(hidroximetil)pirido[3,4-b]pirazin-2-ol



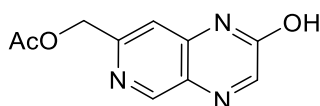
20

A una solución de **2A** (5 g, 35,93 mmol) en n-BuOH (50 ml) se añadió 2-oxoacetato de etilo (7,70 g, 37,73 mmol, 50 % en tolueno). La mezcla se agitó a 100 °C durante 8 horas.

Se filtró la mezcla de reacción. La torta de filtración se lavó MeOH (50 ml) para obtener el filtrado A y la torta de filtración B. El filtrado A se concentró para obtener el residuo. El residuo se trituro mediante PE: EA (1:1, 100 ml) y después MeOH (20 ml) para obtener el **7-(hidroximetil)pirido[3,4-b]pirazin-2-ol** (3,3 g, 18,63 mmol, 51,84 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,81 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,79 - 5,46 (m, 1H), 4,62 (s, 2H) ppm.

Etapas 9: Preparación de acetato de (2-hidroxipirido[3,4-b]pirazin-7-il)metilo



15

A una solución de **4A** (150 mg, 846,69 μmol) y DMAP (51,72 mg, 423,35 μmol) en DCM (3 ml) se añadieron Ac₂O (259,31 mg, 2,54 mmol) y TEA (128,51 mg, 1,27 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se concentró para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=2/1 a 1/1) para

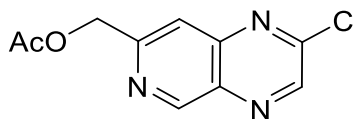
20

obtener **acetato de (2-hidroxipirido[3,4-b]pirazin-7-il)metilo** (100 mg, 456,21 μ mol, 53,88 % de rendimiento) como sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,65 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.

5

Etapla 10: Preparación de acetato de (2-cloropirido[3,4-b]pirazin-7-il)metilo



10 A una solución de PPh_3 (344,62 mg, 1,31 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió ácido tricloroisocianúrico (101,79 mg, 437,96 μ mol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. A la mezcla anterior se le añadió **5A** (60 mg, 273,73 μ mol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 5 horas. La reacción se concentró para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía

15 en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 5/1).

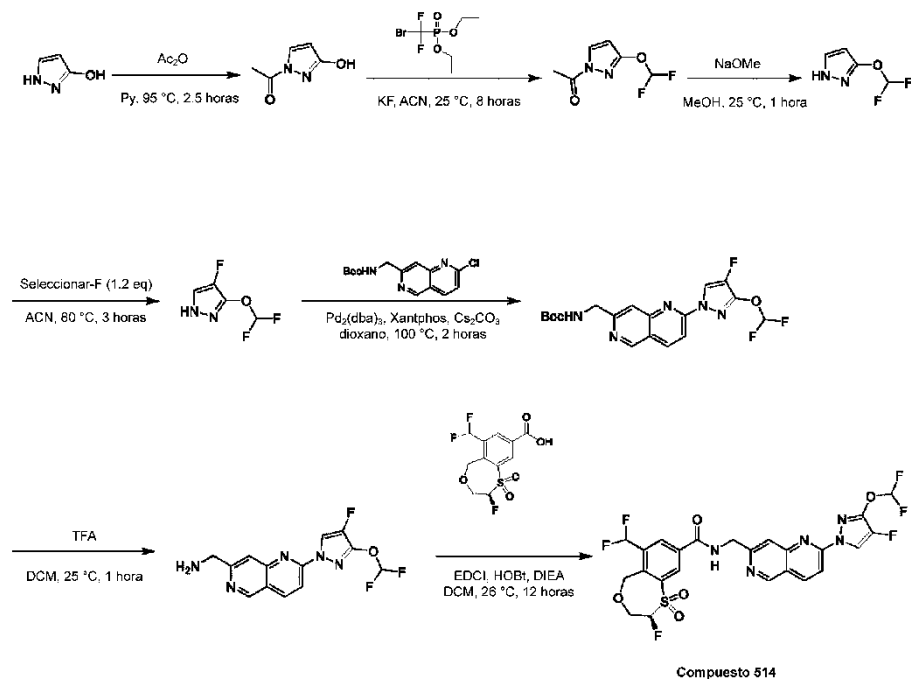
acetato de (2-cloropirido[3,4-b]pirazin-7-il)metilo (40 mg, 164,95 μ mol, 60,26 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238,1$

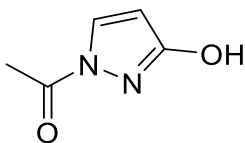
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,52 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H),

20 5,39 (s, 2H), 2,18 (s, 3H) ppm.

Preparación de (2R)-N-[[2-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-pirazol-1-il]-1,6-naftiridin-7-il]metil]-6-(difluorometil)-2-fluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1benzoxatiepina-8-carboxamida (Compuesto 514).



Etapla 1: Preparación de 1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona.

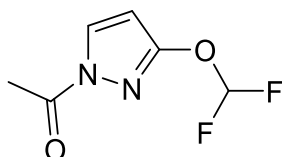


10

A una solución de 1H-pirazol-3-ol (3 g, 35,68 mmo) en PIRIDINA (50 ml) se añadió una solución de Ac₂O (3,82 g, 37,47 mmol) en PIRIDINA (20 ml) a 95 °C

durante 30 minutos, después la mezcla se agitó a 95 °C durante 2 horas. La reacción se concentró para obtener el residuo. El residuo se trituro mediante MeOH (100 ml) y se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH (20 ml x 3) y se secó para obtener **1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona** (4 g, 31,72 mmol, 88,89 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapla 2: Preparación de 1-(3-(difluorometoxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona.



10

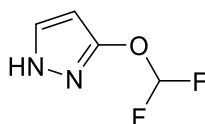
A una solución de 1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (2 g, 15,86 mmol) en ACN (20 ml) se añadió 1-[[bromo(difluoro)metil]-etoxi-fosforil]oxietano (8,47 g, 31,72 mmol) y KF (1,84 g, 31,72 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 horas. La reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EA (20 ml x 4).

15 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para obtener **1-(3-(difluorometoxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona** (860 mg, 4,88 mmol, 30,79 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,28 (m, 1H), 6,48 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H) ppm.

Etapas 3: Preparación de 3-(difluorometoxi)-1H-pirazol.

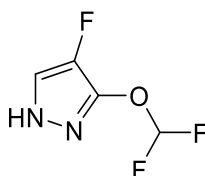
5



A una solución de **1-(3-(difluorometoxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona** (700 mg, 3,97 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOMe (429,44 mg, 7,95 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua (100 ml) extraída con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener **3-(difluorometoxi)-1H-pirazol** (460 mg, 3,43 mmol, 86,32 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,49 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 - 7,04 (m, 1H), 5,97 (s, 1H) ppm.

15

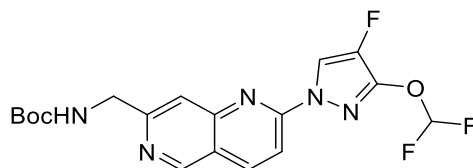
Etapas 4: Preparación de 3-(difluorometoxi)-4-fluoro-1H-pirazol.



A una solución de **3-(difluorometoxi)-1H-pirazol** (400 mg, 2,98 mmol) en ACN (10 ml) se añadió Select F (1,27 g, 3,58 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró para obtener el filtrado. El filtrado se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición de FA al 0,1 %). La fracción se concentró para eliminar el MeCN. El líquido se extrajo con EA (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener **3-(difluorometoxi)-4-fluoro-1H-pirazol** (180 mg, 1,18 mmol, 39,68 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,56 (br s, 1H), 7,91 - 7,90 (m, 1H), 7,41 - 7,05 (m, 1H) ppm.

Etapas 5: Preparación de ((2-(3-(difluorometoxi)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato de terc-butilo.



15

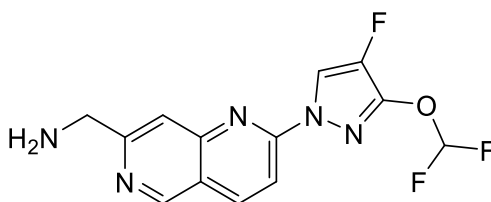
Una mezcla de N-[(2-cloro-1,6-naftiridin-7-il)metil]carbamato de terc-butilo (preparado de acuerdo con el método en FG-A3432C) (120 mg, 408,51 μmol), **3-(difluorometoxi)-4-fluoro-1H-pirazol** (68,34 mg, 449,36 μmol), Pd₂(dba)₃ (37,41 mg, 40,85 μmol), Xantphos (47,27 mg, 81,70 μmol) y Cs₂CO₃ (399,30 mg, 1,23 mmol) en

20

dioxano (2 ml) se desgasificaron y purgó con N₂ 3 veces, y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo N₂ atmósfera. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 47 %-77 %, 10 minutos). La fracción se concentró para eliminar el MeCN. El líquido se extrajo con DCM (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener **((2-(3-(difluorometoxi)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato de *terc-butilo*** (120 mg, 293,14 µmol, 71,76 % de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,33 (s, 1H), 9,08 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,36 (m, 3H), 4,42 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H) ppm.

Etapa 6: Preparación de (2-(3-(difluorometoxi)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina.

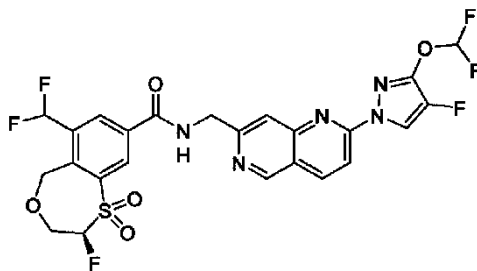


Una mezcla de **((2-(3-(difluorometoxi)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-1,6-naftiridin-7-il)metil)carbamato de terc-butilo** (80 mg, 195,43 μmol) en TFA (0,2 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 ac. (5 ml) y se extrajo con EA (3 ml x 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener

5 **(2-(3-(difluorometoxi)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-1,6-naftiridin-7-il)metanamina** (60 mg, 194,02 μmol , 99,28 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310,0$

10 *Etapas 7: Preparación de (2R)-N-[[2-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-pirazol-1-il]-1,6-naftiridin-7-il]metil]-6-(difluorometil)-2-fluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1benzoxatiepina-8-carboxamida.*



Compuesto 514

15

A una solución de ácido (2R)-6-(difluorometil)-2-fluoro-1,1-dioxo-3,5-dihidro-2H-4,1benzoxatiepina-8-carboxílico (60,19 mg, 194,02 μmol) en DCM (1 ml) se le añadió EDCI (37,19 mg, 194,02 μmol), HOBt (26,22 mg, 194,02 μmol) y DIEA

(62,69 mg, 485,05 μmol), después se añadió [2-[3-(difluorometoxi)-4-fluoropirazol-1-il]-1,6-naftiridin-7-il]metanamina (50 mg, 161,68 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con PE (1 ml x 3). El sólido resultante se filtró a presión reducida para obtener el **Compuesto**

5 **514** (54,32 mg, 90,31 μmol , 55,86 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 602,1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,91 - 9,88 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,05 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,83 - 8,71 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,77 - 7,33 (m, 3H), 6,35 - 6,12 (m, 1H), 5,31 - 5,27 (m, 1H), 5,12 - 5,08 (m, 1H), 4,83 - 4,82
10 (m, 2H), 4,58 - 4,41 (m, 2H) ppm.

SFC quiral: OJ-3-EtOH(DEA)-5-40-3ML-35T.lcm, R_t = 2,043 minutos, % ee = 100 %.

Los siguientes ejemplos de la Tabla 9 se prepararon usando manipulaciones químicas estándar y procedimientos similares a los descritos en la
15 presente descripción.

Tabla 9. Compuestos de la invención

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	^1H NMR
317	605,3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,67 - 9,65 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,68 - 8,58 (m, 3H), 8,34 - 8,31(m, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 - 7,74 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,09 - 5,97 (m, 1H), 4,82 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,47 (br d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,31 (br d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,08 (br d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,69 - 3,66 (m, 3H), 3,67 - 3,51 (m, 1H), 2,54 (br s, 2H), 2,29 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
318	605,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,41 - 9,39 (m, 2H), 8,67 - 8,60 (m, 2H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,05 - 5,92 (m, 1H), 4,78 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,31 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 3,28 (br s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,58 (br s, 2H), 2,39 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,29 - 2,25 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm
319	605,4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,51 - 9,29 (m, 2H), 8,76 - 8,57 (m, 2H), 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,64 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,12 - 5,80 (m, 1H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,31 (br d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,25 (br s, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,52 (br s, 2H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 6H) ppm
521	704,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,71 - 9,68 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,64 - 8,60 (m, 2H), 8,32 - 8,16 (m, 2H), 7,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,36 - 6,11 (m, 1H), 5,37 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,38 (m, 2H), 4,34 (d, J = 1,6 Hz, 4H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 3,73 - 3,68 (m, 2H), 3,53 - 3,49 (m, 2H), 1,15 - 1,11 (m, 3H) ppm.
520	634,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,53 - 8,45 (m, 2H), 8,29 - 8,20 (m, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,30 - 6,13 (m, 1H), 5,30 - 5,08 (m, 2H), 4,94 - 4,81 (m, 3H), 4,52 - 4,29 (m, 4H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm.
366	605,00	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ = 9,32 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,41 - 8,38 (m, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,21-6,20 (m, 1H), 5,96 - 5,79 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,09 - 2,84 (m, 1H), 2,64 - 2,50 (m, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm
358	541,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,66 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,69 - 8,61 (m, 2H), 8,35 - 8,30 (m, 2H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 4,82 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,53 - 4,48 (m, 2H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 1,42 - 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm
523	586,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,75-9,73 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,63 - 8,57 (m, 2H), 8,56 - 8,48 (m, 2H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,31 - 6,12 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,81(d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,54 - 4,29 (m, 2H), 2,44 (s, 1H), 1,15 - 1,08 (m, 2H), 1,05 - 0,98 (m, 2H) ppm.
522	632,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,75-9,73 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,63 - 8,58 (m, 2H), 8,57 - 8,50 (m, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,39 - 6,08 (m, 1H), 5,38 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,55 - 4,33 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 1,16 - 1,09 (m, 2H), 1,03-1,01 (m, 2H) ppm.
513	637,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,71 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
		(s, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 6,35 - 6,17 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,60 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,13 - 4,10 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 3H), 2,92 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H) ppm.
512	594,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,79 - 9,76 (m, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,85 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,29 - 6,18 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,79 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 4H), 3,74 - 3,72 (m, 2H), 3,33 (s, 3H) ppm.
511	610,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,90 - 9,87 (m, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,44 - 8,43 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 6,29 - 6,18 (m, 1H), 5,28 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,80 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,44 (m, 4H), 3,74 - 3,72 (m, 2H), 3,32 (br s, 3H) ppm.
508	578,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 4,77 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,49 - 4,47 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,74 - 3,72 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,62 - 2,59 (m, 1H) ppm.
507	622,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 9,75 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,67 - 8,61 (m, 2H), 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,33 - 6,16 (m, 1H), 5,42 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,55 - 4,38 (m, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 1H)
506	622,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 9,75 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,66 - 8,61 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,29 - 6,19 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,82 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 2H), 3,30 (br s, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 1H) ppm.
504	621,40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,66 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,71 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,28 (m, 2H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,93 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 6,35 - 6,18 (m, 1H), 4,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,90 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H) ppm.
503	608,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,88 - 9,84 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,83 - 8,71 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 - 7,36 (m, 3H), 6,32 - 6,14 (m, 1H), 5,35 - 5,03 (m, 2H), 4,86 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,59 - 4,38 (m, 2H) ppm.
502	639,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 9,76 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,31 - 6,14 (m, 1H), 5,38 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,53 - 4,38 (m, 2H), 4,01 (s, 3H) ppm.
501	580,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,88 - 9,86 (m, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 - 8,05 (m, 1H), 7,73 - 7,35 (m, 2H), 6,39 - 6,12 (m, 1H), 5,28 (d, J =

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
		15,2 Hz, 1H), 5,14 - 5,06 (m, 1H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 3H), 1,43 - 1,39 (m, 3H) ppm.
500	667,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,82 - 9,80 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 2H), 7,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,39 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,28 - 6,17 (m, 1H), 5,31 - 5,26 (m, 1H), 5,11 - 5,07 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,55 - 4,44 (m, 2H), 4,34 - 4,32 (m, 4H) ppm.
499	626,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,79 - 9,76 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,65 - 8,63 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 2H), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 6,35 - 6,14 (m, 1H), 5,42 - 5,39 (m, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,83 - 4,82 (m, 2H), 4,55 - 4,36 (m, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 3H) ppm.
498	632,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,81 - 9,73 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,61 - 8,42 (m, 4H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 - 7,80 (m, 3H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,40 - 6,08 (m, 1H), 5,40 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,56 - 4,40 (m, 2H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,85 - 3,63 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm.
497	632,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,70 - 9,67 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,56 - 8,52 (m, 2H), 8,44 - 8,42 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,30 - 6,18 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 2,89 - 2,73 (m, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm.
496	616,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,56 - 8,42 (m, 3H), 8,27 - 8,20 (m, 2H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,26 - 6,15 (m, 1H), 5,23 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 3H), 4,47 - 4,28 (m, 3H), 4,04 - 4,01 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm.
495	612,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,66 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 - 8,42 (m, 2H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 - 6,79 (m, 1H), 6,35 - 6,16 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 2,94 - 2,71 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 1H) ppm.
494	674,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,81 - 9,79 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 2H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,37 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,11 (m, 1H), 5,30 - 5,26 (m, 1H), 5,11 - 5,07 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,57 - 4,42 (m, 2H), 4,34 (d, J = 1,2 Hz, 4H), 4,19 - 4,12 (m, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,56 - 3,45 (m, 2H), 1,15 - 1,11 (m, 3H) ppm.
493	668,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 - 9,74 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,69 - 8,60 (m, 4H), 8,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,36 - 6,14 (m, 1H), 5,39 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,56 - 4,37 (m, 2H), 3,25 - 3,22 (m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,09 - 2,05 (m, 1H) ppm.
492	681,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,79 - 9,76 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,75 - 8,59 (m, 4H), 8,46 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,81 - 6,42 (m, 2H), 6,24 (br d, J = 42,0 Hz, 1H), 5,39 (br d,

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
		J = 14,8 Hz, 1H), 5,18 (br d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,84 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,55 - 4,38 (m, 2H), 2,44 - 2,38 (m, 1H), 1,26 - 1,22 (m, 2H), 1,09 - 1,08 (m, 2H) ppm.
491	635,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,71 - 9,68 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 - 8,43 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,80 - 6,42 (m, 2H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 2,95 - 2,74 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 1,29 - 1,20 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H) ppm.
490	651,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,89 - 9,86 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,63 - 8,58 (m, 2H), 8,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 1H), 6,80 - 6,43 (m, 2H), 6,33 - 6,17 (m, 1H), 5,29 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,86 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,58 - 4,40 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 1,33 - 1,18 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H) ppm.
489	672,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 - 9,74 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,66 - 8,58 (m, 3H), 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,32 - 6,15 (m, 1H), 6,03 - 5,79 (m, 1H), 5,37 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 - 4,85 (m, 2H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,36 (m, 2H) ppm.
488	617,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 9,76 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,51 - 8,44 (m, 2H), 8,31 - 8,24 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 - 6,76 (m, 1H), 6,33 - 6,10 (m, 1H), 5,26 - 5,23 (m, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 4,31 - 4,30 (m, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 1H), 0,59 - 0,52 (m, 2H), 0,40 - 0,38 (m, 2H) ppm.
487	627,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,75 - 9,72 (m, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,62 - 8,58 (m, 2H), 8,55 - 8,49 (m, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,29 - 6,14 (m, 1H), 5,37 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,53 - 4,37 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 1,16 - 1,07 (m, 2H), 1,06 - 0,97 (m, 2H) ppm.
486	658,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 9,75 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,65 - 8,59 (m, 3H), 8,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 - 6,82 (m, 1H), 6,27 - 6,17 (m, 1H), 5,37 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 2H) ppm.
485	672,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 - 9,75 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,64 - 8,59 (m, 3H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 6,02 - 5,81 (m, 1H), 5,37 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,20 - 5,12 (m, 1H), 5,06 - 4,90 (m, 2H), 4,82 - 4,79 (m, 2H), 4,50 - 4,36 (m, 2H) ppm.
484	663,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,83 - 9,80 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 - 8,34 (m, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 2H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,39 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,28 - 6,17 (m, 1H), 5,28 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,51 - 4,44 (m, 2H), 4,33 (s, 4H), 4,15 - 4,13 (m, 2H), 3,66 - 3,64 (m, 2H) ppm.
483	681,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,79 - 9,76 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,63 - 8,58 (m, 2H), 8,47 (d,

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
		J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,77 - 6,41 (m, 2H), 6,36 - 6,14 (m, 1H), 5,39 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,55 - 4,35 (m, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 2H), 1,10 - 1,08 (m, 2H) ppm.
482	635,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,71 - 9,68 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 - 8,45 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,81 - 6,41 (m, 2H), 6,36 - 6,17 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,65 - 4,60 (m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 2,93 - 2,73 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,44 - 2,39 (m, 1H), 1,26 - 1,20 (m, 2H), 1,10 - 1,08 (m, 2H) ppm.
481	621,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 9,75 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,31 - 6,11 (m, 1H), 6,03 - 5,78 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,19 - 4,75 (m, 5H), 4,55 - 4,36 (m, 4H), 1,38 - 1,34 (m, 3H) ppm.
480	668,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77-9,74 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,63 (d, J = 15,6 Hz, 4H), 8,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,32 - 6,14 (m, 1H), 5,38 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,56 - 4,38 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 2,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 1H) ppm.
479	642,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,89 - 9,84 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,65 - 8,57 (m, 2H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 - 7,37 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 - 6,15 (m, 1H), 6,05 - 5,77 (m, 1H), 5,32 - 5,23 (m, 1H), 5,17 - 5,02 (m, 2H), 5,00 - 4,91 (m, 1H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,43 (m, 2H) ppm.
478	642,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,87 - 9,85 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,63 - 8,59 (m, 2H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 - 7,43 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,28 - 6,16 (m, 1H), 6,02 - 5,79 (m, 1H), 5,27 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,10 - 4,83 (m, 5H), 4,54 - 4,39 (m, 2H) ppm.
477	614,10	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9,07 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 - 8,44 (m, 1H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,97 - 5,79 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,68 - 4,63 (m, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 4H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 3,10 - 2,90 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 1,43 - 1,39 (m, 3H) ppm.
476	651,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,89 - 9,86 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 - 7,40 (m, 1H), 6,81 - 6,43 (m, 2H), 6,28 - 6,18 (m, 1H), 5,30 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,59 - 4,42 (m, 2H), 2,44 - 2,38 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H) ppm.
475	621,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77-9,74 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,31 - 6,16 (m, 1H), 6,03 - 5,78 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,12 - 4,79 (m, 5H), 4,53 - 4,37 (m, 4H), 1,38-1,34 (m, 3H) ppm.
474	586,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,82 - 9,79 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,06 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,60 - 8,48 (m, 2H), 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,34 (m, 2H), 6,25 (br d, J = 41,6 Hz, 1H), 5,41 (d,

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
		J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,81 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,36 (m, 2H) ppm.
473	570,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,72 - 9,69 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,06 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,35 (m, 2H), 6,35 - 6,23 (m, 1H), 4,79 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,68 - 4,58 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,92 - 2,73 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H) ppm.
472	564,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,83 - 9,71 (m, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,42 - 6,08 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,11 - 5,07 (m, 1H), 4,79 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,36 (m, 4H), 1,43 - 1,39 (m, 3H) ppm.
471	605,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,66 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 2H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 4,81 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,53 - 4,48 (m, 2H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 3H), 1,40 - 1,36 (m, 3H) ppm.
470	616,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 2H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,35 - 6,18 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm.
469	576,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,80 - 9,77 (m, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,87 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,35 - 6,14 (m, 1H), 5,42 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,57 - 4,41 (m, 2H), 4,35 - 4,34 (m, 1H), 0,87 - 0,80 (m, 4H) ppm.
468	605,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 9,75 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,52 - 8,41 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,36 - 6,09 (m, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,96 - 4,78 (m, 3H), 4,59 - 4,31 (m, 4H), 2,08 - 1,98 (m, 3H), 1,39 - 1,36 (m, 3H) ppm.
467	623,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,86 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 - 7,39 (m, 2H), 6,28 - 6,17 (m, 1H), 5,30 - 5,07 (m, 2H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,51 - 4,44 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 3H) ppm.
466	592,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,76-9,73 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 - 8,44 (m, 2H), 8,29 - 7,87 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,20 - 6,02 (m, 1H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,77 - 3,49 (m, 2H), 2,36 (s, 3H) ppm.
465	636,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,89 - 9,86 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,06 - 7,35 (m, 3H), 6,32 - 6,13 (m, 1H), 5,28 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,54 - 4,43 (m, 2H), 2,42 - 2,38 (m, 1H), 1,25 - 1,19 (m, 4H) ppm.

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
464	622,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,67 - 8,58 (m, 2H), 8,55 - 8,46 (m, 2H), 8,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,32 - 6,15 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,34 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H) ppm.
463	622,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,75 - 9,72 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,69 - 8,57 (m, 2H), 8,54 - 8,47 (m, 2H), 8,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,35 - 6,07 (m, 1H), 5,25 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,33 (m, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H) ppm.
462	724,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,63 - 9,60 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,41 - 6,09 (m, 1H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 4,13 - 3,97 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,93 - 2,72 (m, 1H), 2,70 - 2,56 (m, 3H) ppm.
461	667,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77 - 9,74 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,71 - 8,54 (m, 3H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,35 - 6,12 (m, 1H), 6,02 - 5,80 (m, 1H), 5,37 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,07 - 4,76 (m, 4H), 4,55 - 4,34 (m, 4H), 1,38 - 1,34 (m, 3H) ppm.
460	637,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,87 - 9,84 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,67 - 8,55 (m, 2H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 - 7,37 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,33 - 6,12 (m, 1H), 6,05 - 5,77 (m, 1H), 5,28 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,14 - 4,80 (m, 5H), 4,58 - 4,39 (m, 4H), 1,38 - 1,34 (m, 3H) ppm.
459	638,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,87 - 9,84 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 - 8,59 (m, 3H), 8,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 - 7,39 (m, 2H), 6,34 - 6,12 (m, 1H), 5,29 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,17 - 5,03 (m, 1H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63 - 4,38 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,18 - 1,96 (m, 1H) ppm.
458	576,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68-9,67 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,34 (m, 2H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 6,33 - 6,20 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 2,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 1H) ppm.
457	637,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,87-8,84 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,66 - 8,56 (m, 2H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 - 7,36 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,32 - 6,10 (m, 1H), 6,04 - 5,76 (m, 1H), 5,28 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,12 - 4,80 (m, 5H), 4,55 - 4,42 (m, 4H), 1,38-1,34 (m, 3H) ppm.
456	666,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,77-9,74 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,69 - 8,56 (m, 3H), 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,33 - 6,15 (m, 1H), 6,02 - 5,78 (m, 1H), 5,38 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 5,09 - 4,79 (m, 4H), 4,57 - 4,37 (m, 4H), 1,38-1,35 (m, 3H) ppm.
455	638,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,86 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 - 7,38 (m, 2H), 6,31 - 6,16 (m, 1H), 5,29 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J =

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
		15,2 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,57 - 4,40 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H) ppm.
454	626,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,35 - 6,17 (m, 1H), 6,02 - 5,79 (m, 1H), 5,09 - 4,84 (m, 2H), 4,81 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 2,95 - 2,71 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H) ppm.
453	619,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,69 - 9,67 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,40 - 8,29 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,81 - 6,42 (m, 2H), 6,38 - 6,20 (m, 1H), 4,83 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,64 - 4,59 (m, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,43 - 2,40 (m, 1H), 1,25 - 1,20 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H) ppm.
452	580,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,82 - 9,79 (m, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 - 7,85 (m, 2H), 6,36 - 6,12 (m, 1H), 5,44 - 5,40 (m, 1H), 5,12 - 5,08 (m, 1H), 4,86 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H) ppm.
451	671,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,89 - 9,86 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 - 8,71 (m, 1H), 8,66 - 8,60 (m, 3H), 7,91 - 7,89 (m, 2H), 7,65 - 7,28 (m, 2H), 6,29 - 6,18 (m, 1H), 5,29 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,55 - 4,44 (m, 2H), 3,38 (br d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,19 - 2,13 (m, 1H) ppm.
450	651,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,78 - 9,75 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,65 - 8,60 (m, 3H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,28 - 6,18 (m, 1H), 5,85 - 5,84 (m, 1H), 5,38 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,07 - 4,89 (m, 2H), 4,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 2H), 4,01 (s, 3H) ppm.
449	655,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,80 - 9,70 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,71 - 8,67 (m, 1H), 8,64 - 8,61 (m, 1H), 8,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 - 7,80 (m, 2H), 7,71 - 7,18 (m, 1H), 6,35 - 6,08 (m, 1H), 5,40 - 5,36 (m, 1H), 5,06 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,16 - 2,10 (m, 1H) ppm.
448	700,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,70 - 9,68 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,74 - 8,70 (m, 1H), 8,68 - 8,59 (m, 3H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 1H), 8,03 - 7,84 (m, 2H), 7,77 - 7,17 (m, 1H), 6,39 - 6,15 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,67 - 4,47 (m, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 1H), 3,41 - 3,38 (m, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,61 (m, 1H), 2,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 1H) ppm.
447	655,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,79 - 9,77 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,75 - 8,68 (m, 1H), 8,68 - 8,59 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,70 - 7,22 (m, 1H), 6,36 - 6,07 (m, 1H), 5,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 1H), 2,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 1H) ppm.
446	628,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,88 - 9,85 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H),

Núm.	LCMS (ESI/M+H)	¹ HNMR
		8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 - 7,36 (m, 2H), 7,11 - 6,82 (m, 1H), 6,29 - 6,16 (m, 1H), 5,28 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,56 - 4,40 (m, 2H) ppm.
445	621,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,79 - 7,60 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 - 8,41 (m, 2H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,33 - 6,14 (m, 1H), 5,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,83 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,57 - 4,40 (m, 4H), 2,08 - 1,99 (m, 3H), 1,40 - 1,36 (m, 3H) ppm.
444	596,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,86 - 9,73 (m, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,63 - 8,46 (m, 2H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,97 - 7,82 (m, 2H), 7,68 - 7,04 (m, 3H), 6,33 - 6,08 (m, 1H), 5,40 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,53 - 4,38 (m, 2H) ppm.
443	636,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,74 - 9,73 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,70 - 8,60 (m, 2H), 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,37 - 6,13 (m, 1H), 5,68 - 5,42 (m, 1H), 5,38 - 5,33 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,67 - 4,53 (m, 1H), 4,31 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,73 - 3,63 (m, 2H), 2,91 - 2,73 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,47 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H) ppm.
442	647,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,74 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,25 - 8,17 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,30 - 5,13 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,56 - 4,42 (m, 2H), 4,38 - 4,25 (m, 4H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 1H), 3,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm.
441	620,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,68 - 9,65 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,75 - 8,67 (m, 1H), 8,66 - 8,59 (m, 1H), 8,40 - 8,28 (m, 2H), 8,08 - 7,95 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,34 - 6,95 (m, 1H), 6,38 - 6,18 (m, 1H), 5,70 - 5,39 (m, 1H), 4,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,67 - 4,49 (m, 3H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H) ppm.
440	654,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,85 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 - 8,59 (m, 3H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 - 7,39 (m, 2H), 6,28 - 6,17 (m, 1H), 5,28 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,55 - 4,40 (m, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H) ppm.
439	658,40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,80 - 9,78 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,33 - 6,14 (m, 1H), 5,27 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,56 - 4,43 (m, 2H), 4,18 - 4,10 (m, 4H), 3,67 - 3,65 (m, 2H), 3,36 - 3,35 (m, 3H), 2,81 - 2,78 (m, 2H), 1,96 - 1,89 (m, 2H) ppm.
437	660,40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,82 - 9,79 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 - 8,17 (m, 2H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,35 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,12 (m, 1H), 5,30 - 5,26 (m, 1H), 5,09 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,57 - 4,41 (m, 2H), 4,34 (s, 4H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 3,71 - 3,61 (m, 2H), 3,31 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 2. Ensayo de actividad catalítica de ATPasa de BRM y BRG-1

La actividad catalítica de ATPasa de BRM o BRG-1 se midió mediante un ensayo bioquímico in vitro usando ADP-Glo™ (Promega, V9102). El ensayo de quinasas de ADP-Glo™ se realizó en dos etapas una vez completada la reacción. La primera etapa es agotar cualquier ATP no consumido en la reacción. La segunda etapa es convertir el producto de reacción ADP en ATP, que será utilizado por la luciferasa para generar luminiscencia y será detectado mediante un lector de luminiscencia, tal como Envision.

La mezcla de reacción del ensayo (10 µl) contiene 30 nM de BRM o BRG-1, 20 nM de ADN de esperma de salmón (de Invitrogen, solución de ADN de esperma de salmón UltraPure™, núm. de cat. 15632011) y 400 µM de ATP en el amortiguador de ensayo de ATPasa, que se compone de 20 mM de Tris, pH 8, 20 mM de MgCl₂, 50 mM de NaCl, 0,1 % de Tween-20 y 1 mM de DTT fresco (DTT (ditiotreitolo) Pierce™, núm. de catálogo 20290). La reacción se inicia mediante la adición de 2,5 µL de solución de ATPasa a 2,5 µL de solución de ATP/ADN en una placa Proxiplate-384 plus blanca de bajo volumen (PerkinElmer, núm. de cat. 6008280) y se incubaba a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, tras la adición de 5 µL del reactivo ADP-Glo™ proporcionado en el kit, la reacción se incubaba a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después, se añaden 10 µL del reactivo de detección de quinasas proporcionado en el kit para convertir ADP en ATP, y la reacción se

incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos. Finalmente, la medición de la luminiscencia se recoge con un luminómetro de lectura de placas, tal como Envision.

- BRM y BRG-1 se sintetizaron a partir de cinco líneas celulares de insectos con una pureza superior al 90 %. Los datos de IC₅₀ del ensayo de actividad catalítica de ATPasa descrito en la presente descripción se muestran en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10. Datos de inhibición de BRM y BRG-1 para los compuestos de la invención

cpd #	IC50 de BRM (μM)*	IC50 de BRG1 (μM)*	Relación*	cpd #	IC50 de BRM (μM)*	IC50 de BRG1 (μM)*	Relación*
1	0,0029	0,0214	7,29	164	0,0052	0,1723	32,00
2	0,0006	0,0105	18,80	165	0,0053	0,1434	22,18
3	0,0008	0,0252	27,70	166	0,0053	0,0838	15,93
4	0,0011	0,0169	12,99	167	0,0053	0,0567	10,82
5	0,0011	0,0109	9,64	168	0,0053	0,0795	15,00
6	0,0012	0,0213	18,28	169	0,0053	0,0583	10,91
7	0,0012	0,0179	12,72	170	0,0053	0,1224	24,59
8	0,0013	0,0223	14,89	171	0,0055	0,0891	16,27
9	0,0013	0,0302	23,22	172	0,0055	0,0741	13,09
10	0,0013	0,0157	11,90	173	0,0055	0,1783	30,21
11	0,0014	0,0142	9,50	174	0,0056	0,1582	28,19
12	0,0014	0,0162	11,63	175	0,0056	0,0493	12,83
13	0,0015	0,0243	14,77	176	0,0056	0,1225	17,02
14	0,0015	0,0160	9,92	177	0,0056	0,1131	22,67
15	0,0015	0,0166	11,06	178	0,0056	0,2069	34,29
16	0,0015	0,0178	10,27	179	0,0056	0,0599	10,62
17	0,0015	0,0234	12,76	180	0,0057	0,1035	18,29
18	0,0015	0,0240	15,43	181	0,0057	0,1456	29,09
19	0,0016	0,0207	13,20	182	0,0057	0,0839	16,19

cpd #	IC50 de BRM (μM)*	IC50 de BRG1 (μM)*	Relación*	cpd #	IC50 de BRM (μM)*	IC50 de BRG1 (μM)*	Relación*
20	0,0016	0,0447	26,66	183	0,0057	0,0899	12,89
21	0,0016	0,0283	16,50	184	0,1429	3,4163	23,91
22	0,0016	0,0162	9,93	185	0,0057	0,1103	21,73
23	0,0016	0,0379	19,69	186	0,0057	0,1019	16,18
24	0,0017	0,0311	18,65	187	0,0058	0,0766	13,32
25	0,0017	0,0439	21,51	188	0,0058	0,1319	20,95
26	0,0017	0,0391	21,77	189	0,0058	0,1069	16,84
27	0,0018	0,0195	11,52	190	0,0058	0,1267	20,33
28	0,0018	0,0422	22,66	191	0,0058	0,0621	10,64
29	0,0018	0,0350	22,36	192	0,0059	0,0665	11,37
30	0,0018	0,0391	19,40	193	0,0059	0,1098	16,06
31	0,0018	0,0330	18,05	194	0,0059	0,0692	11,72
32	0,0019	0,0367	18,96	195	0,0059	0,1681	24,88
33	0,0019	0,0189	11,17	196	0,0998	3,8430	38,53
34	0,1204	1,4650	12,17	197	0,0060	0,0846	14,25
35	0,0019	0,0233	13,74	198	0,0060	0,1029	17,01
36	0,0019	0,0399	21,51	199	0,0061	0,0664	10,91
37	0,0020	0,0319	15,93	200	0,0061	0,1009	16,77
38	0,0020	0,0339	16,77	201	0,0061	0,0640	10,41
39	0,0020	0,0246	13,44	202	0,0061	0,1252	15,85
40	0,0020	0,0385	16,70	203	0,0061	0,0920	14,89
41	0,0020	0,0464	20,00	204	0,0061	0,0717	11,71
42	0,0020	0,0270	13,35	205	0,0061	0,1283	23,40
43	0,0020	0,0406	19,89	206	0,0062	0,1971	31,39
44	0,0021	0,0641	23,96	207	0,0062	0,1132	18,77
45	0,0021	0,0258	12,59	208	0,0063	0,2386	36,06
46	0,0023	0,0477	20,83	209	0,0063	0,1030	21,93
47	0,0023	0,0543	16,31	210	0,0063	0,0853	13,52
48	0,0023	0,0341	13,42	211	0,0063	0,0616	9,76
49	0,0024	0,0440	14,43	212	0,0064	0,1356	21,18
50	0,0025	0,0387	15,78	213	0,0064	0,0903	14,08
51	0,0025	0,0421	18,72	214	0,0064	0,0720	11,03
52	0,0025	0,0560	22,78	215	0,0065	0,0893	13,76
53	0,0025	0,0543	19,48	216	0,0065	0,1484	21,18

cpd #	IC50 de BRM (μM)*	IC50 de BRG1 (μM)*	Relación*	cpd #	IC50 de BRM (μM)*	IC50 de BRG1 (μM)*	Relación*
54	0,0025	0,0279	9,72	217	0,0065	0,0634	9,68
55	0,0025	0,1237	35,69	218	0,0067	0,0906	11,41
56	0,0025	0,0582	23,00	219	0,0067	0,1667	19,94
57	0,0025	0,0368	17,61	220	0,0068	0,1482	21,81
58	0,0025	0,0644	23,60	221	0,0069	0,1785	27,18
59	0,0025	0,0725	28,47	222	0,0070	0,0798	11,79
60	0,0026	0,0531	18,66	223	0,0070	0,1020	13,44
61	0,0026	0,0485	21,08	224	0,0071	0,1154	15,91
62	0,0026	0,0797	28,84	225	0,0071	0,4609	49,95
63	0,0026	0,0587	23,13	226	0,0071	0,1056	14,90
64	0,0026	0,0298	11,59	227	0,0071	0,0705	9,91
65	0,0026	0,0462	21,94	228	0,0071	0,1082	14,53
66	0,0026	0,0785	24,64	229	0,0072	0,0723	10,03
67	0,0027	0,0462	17,37	230	0,0072	0,1534	18,99
68	0,0027	0,0362	13,58	231	0,0072	0,1015	14,03
69	0,0027	0,0375	13,99	232	0,0073	0,1399	19,46
70	0,0027	0,0396	12,79	233	0,0073	0,0762	10,41
71	0,0027	0,0483	17,64	234	0,0073	0,0830	15,92
72	0,0028	0,0666	21,76	235	0,0074	0,1632	23,91
73	0,0028	0,0571	20,62	236	0,0074	0,1602	21,61
74	0,0028	0,0267	9,59	237	0,0076	0,1725	25,36
75	0,0028	0,0801	26,00	238	0,0076	0,1323	17,11
76	0,0028	0,0451	16,02	239	0,0076	0,0932	12,22
77	0,0028	0,0670	23,82	240	0,0076	0,1852	19,83
78	0,0029	0,0949	24,83	241	0,0077	0,0824	11,31
79	0,0030	0,0344	12,12	242	0,0077	0,2457	34,12
80	0,0030	0,0484	16,24	243	0,0077	0,1107	14,29
81	0,0030	0,0467	14,31	244	0,0078	0,2454	25,74
82	0,0031	0,0680	22,96	245	0,0078	0,1662	17,91
83	0,0031	0,0496	19,36	246	0,0078	0,2172	23,74
84	0,0031	0,0957	25,97	247	0,0078	0,0985	13,39
85	0,0031	0,0699	20,37	248	0,0078	0,1281	16,34
86	0,0032	0,0512	17,70	249	0,0079	0,0845	10,70
87	0,0032	0,0783	20,66	250	0,0080	0,2198	26,90

cpd #	IC50 de BRM (μM)*	IC50 de BRG1 (μM)*	Relación*	cpd #	IC50 de BRM (μM)*	IC50 de BRG1 (μM)*	Relación*
88	0,0032	0,0889	21,33	251	0,0080	0,1261	15,83
89	0,0032	0,1315	28,75	252	0,0080	0,2187	23,94
90	0,0032	0,0512	15,80	253	0,0080	0,1710	22,99
91	0,0032	0,0467	14,38	254	0,0080	0,1900	21,58
92	0,0033	0,0390	11,88	255	0,0081	0,2065	23,96
93	0,0033	0,0423	14,45	256	0,0081	0,1120	13,83
94	0,0033	0,0586	16,88	257	0,0082	0,1079	13,20
95	0,0033	0,0337	10,07	258	0,0082	0,1021	12,41
96	0,0034	0,0864	22,86	259	0,0083	0,2736	27,15
97	0,0034	0,0657	17,66	260	0,0085	0,2878	34,05
98	0,0035	0,1225	31,77	261	0,0085	0,2421	25,34
99	0,0035	0,0427	12,19	262	0,0085	0,1660	19,49
100	0,0035	0,0448	13,01	263	0,0085	0,0897	10,51
101	0,0035	0,0834	23,62	264	0,0086	0,1770	21,59
102	0,0036	0,0954	26,75	265	0,0087	0,1005	11,56
103	0,0036	0,0434	12,05	266	0,0087	0,1535	18,84
104	0,0036	0,0427	10,21	267	0,0088	0,0918	10,49
105	0,0037	0,0367	9,68	268	0,0088	0,1988	22,51
106	0,0038	0,0353	10,13	269	0,0089	0,1105	11,77
107	0,0038	0,0990	25,68	270	0,0089	0,1740	22,02
108	0,0039	0,0644	16,69	271	0,0089	0,2939	29,78
109	0,0039	0,0872	17,52	272	0,0089	0,1990	23,60
110	0,0039	0,0694	15,35	273	0,0089	0,2099	23,61
111	0,0039	0,0791	19,81	274	0,0089	0,1921	22,22
112	0,0039	0,0572	14,50	275	0,0091	0,1280	14,02
113	0,0040	0,0839	21,12	276	0,0091	0,1316	14,41
114	0,0040	0,1179	29,13	277	0,0091	0,0900	19,61
115	0,0040	0,1055	22,17	278	0,0092	0,0755	9,67
116	0,0040	0,0483	12,04	279	0,0092	0,1642	18,19
117	0,0040	0,0871	21,61	280	0,0092	0,1060	11,58
118	0,0040	0,0630	19,47	281	0,0093	0,0943	10,16
119	0,0041	0,0422	10,33	282	0,0094	0,1628	17,58
120	0,0041	0,0983	24,03	283	0,0094	0,3849	28,86
121	0,0041	0,0567	13,86	284	0,0095	0,1048	11,05

cpd #	IC50 de BRM (μM)*	IC50 de BRG1 (μM)*	Relación*	cpd #	IC50 de BRM (μM)*	IC50 de BRG1 (μM)*	Relación*
122	0,0042	0,0459	10,93	285	0,0095	0,0946	9,97
123	0,0042	0,0506	12,84	286	0,0096	0,1964	20,51
124	0,0043	0,0749	15,93	287	0,0096	0,1131	11,77
125	0,0043	0,0815	19,09	288	0,0096	0,2030	26,09
126	0,0044	0,0889	20,36	289	0,0096	0,1152	11,49
127	0,0044	0,0725	17,26	290	0,0096	0,1872	17,27
128	0,0044	0,1233	23,54	291	0,0097	0,2063	21,54
129	0,0045	0,1107	18,60	292	0,0098	0,2258	23,12
130	0,0045	0,0711	15,94	293	0,0098	0,1680	17,20
131	0,0045	0,0708	17,91	294	0,0098	0,3443	35,16
132	0,0045	0,0772	17,90	295	0,0098	0,1743	16,68
133	0,0045	0,0942	18,45	296	0,0099	0,1141	11,58
134	0,0046	0,0986	20,63	297	0,0099	0,2663	29,64
135	0,0046	0,1100	23,88	298	0,0099	0,1428	14,40
136	0,0046	0,0749	13,12	299	0,0099	0,2950	29,29
137	0,0047	0,0997	21,45	300	0,0099	0,1181	11,89
138	0,0047	0,0882	18,95	301	0,0100	0,1754	18,66
139	0,0047	0,1470	24,09	302	0,0100	0,3479	30,11
140	0,0047	0,0831	17,66	303	0,0101	0,1076	10,70
141	0,0047	0,0763	16,19	304	0,0101	0,1584	15,65
142	0,0047	0,0891	19,04	305	0,0103	0,1250	12,14
143	0,0047	0,0985	21,43	306	0,0103	0,3597	32,74
144	0,0048	0,1088	25,02	307	0,0104	0,1611	20,42
145	0,0048	0,0772	16,05	308	0,0104	0,3291	28,69
146	0,0048	0,0729	15,71	309	0,0105	0,1151	11,01
147	0,0048	0,0581	11,98	313	0,0130	0,5538	36,05
148	0,0049	0,0826	17,59	314	0,5468	4,1269	7,55
149	0,0049	0,0677	13,78	315	0,0249	1,0849	43,60
150	0,0049	0,1190	21,42	316	0,0183	0,3251	17,77
151	0,0049	0,0766	16,49	317	0,2268	1,7642	7,78
152	0,0050	0,0530	11,35	318	0,0123	0,1046	8,51
153	0,0050	0,0695	13,92	319	0,1925	4,9919	25,94
154	0,0050	0,0680	15,21	322	0,0322	1,1769	30,39
155	0,0050	0,0880	19,80	323	0,0118	0,1638	13,90

cpd #	IC ₅₀ de BRM (μM)*	IC ₅₀ de BRG1 (μM)*	Relación*	cpd #	IC ₅₀ de BRM (μM)*	IC ₅₀ de BRG1 (μM)*	Relación*
156	0,0050	0,0970	23,13	324	0,0161	0,3566	22,15
157	0,0051	0,0968	18,45	325	0,0297	0,3880	13,06
158	0,0051	0,0867	17,08	326	0,1219	3,5059	28,75
159	0,0051	0,1000	14,72	327	0,0035	0,0407	11,57
160	0,0051	0,0760	17,82	328	0,0241	0,7232	29,97
161	0,0051	0,0493	9,63	329	0,0407	1,3463	29,14
162	0,0113	0,2210	17,63	330	0,0153	0,3508	27,40
163	0,0052	0,1158	22,36				

* La relación es un valor numérico producido al dividir BRG1 IC₅₀ (μM) por BRM IC₅₀ (μM).

Ejemplo 3. Ensayo de efectos inhibidores sobre la transcripción dependiente de BRG1 y BRM

5 Los posibles efectos inhibidores de los compuestos sobre la transcripción dependiente de BRG1 y BRM se estudiaron probando la actividad contra la línea celular de cáncer de pulmón mutante BRG1 A549 y una línea celular MDA con BRM eliminada mediante CRISPR. Ambas líneas celulares fueron modificadas genéticamente con un reportero de luciferasa del virus tumoral mamario de ratón

10 dependiente de BRG1 o BRM. La transcripción de luciferasa se indujo mediante dexametasona en presencia de compuesto a diferentes concentraciones y se midió la luminiscencia usando un lector de placas 6 horas después de la estimulación.

Los datos de IC₅₀ del ensayo descrito en la presente descripción se muestran en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11. Datos de inhibición de BRM y BRG-1 para los compuestos de la invención

* La relación es un valor numérico producido al dividir MDA-MMTV IC₅₀ (μM) por A549-MMTV IC₅₀ (μM).

5

cpd #	IC50 de BRM (μm)*	Relación*		cpd #	IC50 de BRM (μm)*	Relación*
331	0,0169	33,18		427	0,0206	32,84
332	0,0210	28,13		428	0,0203	26,26
333	0,0154	31,11		429	0,0169	32,94
334	0,0190	26,38		430	0,0081	40,24
335	0,0163	30,32		431	0,0095	31,77
336	0,0153	22,47		432	0,0130	25,93
337	0,0201	30,81		433	0,0030	27,74
338	0,0141	21,68		434	0,0087	41,19
339	0,0194	40,09		435	0,0230	25,82
340	0,0158	26,04		436	0,0131	43,58
341	0,1220	28,75		437	0,0058	35,93
342	0,0179	23,62		439	0,0133	27,20
343	0,0111	24,93		440	0,0161	53,01
344	0,0186	25,42		441	0,0089	21,14
345	0,0156	21,59		442	0,0085	25,83
346	0,0199	44,98		443	0,0152	27,83
347	0,0172	25,03		444	0,0226	24,79
348	0,0139	30,79		445	0,0212	22,07
349	0,0130	34,91		446	0,0135	29,71
350	0,0170	25,08		447	0,0138	22,11
351	0,0200	25,07		448	0,0190	37,60
352	0,0163	23,28		449	0,0074	37,87
353	0,0155	21,63		450	0,0154	35,43
354	0,0172	26,53		451	0,0056	25,86
355	0,0131	23,10		452	0,0204	28,85
356	0,0146	23,98		453	0,0088	28,72

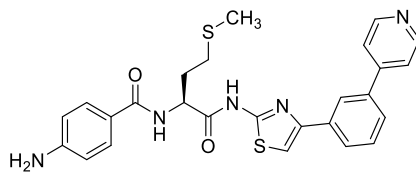
cpd #	IC50 de BRM (µm)*	Relación*		cpd #	IC50 de BRM (µm)*	Relación*
357	0,0124	22,68		454	0,0142	29,67
358	0,0153	27,40		455	0,0104	45,81
359	0,0188	29,73		456	0,0097	40,89
360	0,0199	23,20		457	0,0072	33,28
361	0,0179	22,13		458	0,0156	23,65
362	0,0222	31,16		459	0,0153	27,87
363	0,0169	22,45		460	0,0100	41,47
364	0,0019	22,21		461	0,0259	56,88
365	0,0213	24,82		462	0,0081	25,94
366	0,0241	29,97		463	0,0062	35,00
367	0,0030	17,70		464	0,0071	39,23
368	0,0022	17,34		465	0,0226	55,20
369	0,0171	26,85		466	0,0246	48,16
370	0,0205	27,27		467	0,0170	24,85
371	0,0079	21,86		468	0,0042	25,28
372	0,0076	21,84		469	0,0215	21,59
373	0,0149	23,16		470	0,0041	29,42
374	0,0178	54,50		471	0,0082	25,44
375	0,0065	36,69		472	0,0110	39,75
376	0,0153	22,09		473	0,0171	22,61
377	0,0132	46,76		474	0,0186	42,97
378	0,0111	43,63		475	0,0071	37,21
379	0,0200	22,55		476	0,0224	21,45
380	0,0091	33,44		477	0,0074	52,71
381	0,0068	29,06		478	0,0104	33,55
382	0,0096	40,88		479	0,0062	35,46
383	0,0218	24,64		480	0,0094	38,09
384	0,0064	29,60		481	0,0102	50,79
385	0,0209	22,49		482	0,0120	25,21
386	0,0260	23,22		483	0,0111	28,21
387	0,0173	34,06		484	0,0054	28,00
388	0,0073	26,43		485	0,0120	49,42
389	0,0032	26,77		486	0,0133	33,87
390	0,0074	22,68		487	0,0134	53,94

cpd #	IC50 de BRM (µm)*	Relación*		cpd #	IC50 de BRM (µm)*	Relación*
391	0,0021	24,21		488	0,0079	26,53
392	0,0047	24,22		489	0,0118	35,95
393	0,0203	36,31		490	0,0079	26,59
394	0,0092	24,90		491	0,0182	23,59
395	0,0047	21,65		492	0,0166	24,09
396	0,0138	25,74		493	0,0194	49,65
397	0,0053	29,48		494	0,0057	28,82
398	0,0053	26,52		495	0,0151	32,03
399	0,0129	24,67		496	0,0016	21,18
400	0,0251	47,75		497	0,0124	29,41
401	0,0185	33,01		498	0,0059	38,20
402	0,0217	26,98		499	0,0150	24,97
403	0,0140	27,49		500	0,0077	21,12
404	0,0156	36,02		501	0,0130	30,55
405	0,0028	22,10		502	0,0096	38,00
406	0,0059	27,42		503	0,0173	33,25
407	0,0117	29,00		504	0,0075	24,06
408	0,0165	32,34		505	0,0106	21,63
409	0,0141	25,36		506	0,0102	42,09
410	0,0143	27,39		507	0,0135	30,86
411	0,0086	24,27		508	0,0115	21,72
412	0,0119	21,10		509	0,0202	25,33
413	0,0062	27,54		510	0,0146	22,06
414	0,0151	22,34		511	0,0131	21,48
415	0,0076	35,99		512	0,0100	23,26
416	0,0199	50,12		513	0,0137	27,47
417	0,0275	39,11		514	0,0210	32,01
418	0,0239	52,60		515	0,0167	23,82
419	0,0174	28,69		516	0,0121	31,51
420	0,0257	24,69		517	0,0204	35,51
421	0,0080	23,62		518	0,0210	35,47
422	0,0244	23,20		519	0,0226	28,12
423	0,0104	32,08		520	0,0034	20,93
424	0,0237	31,82		521	0,0078	21,02

cpd #	IC50 de BRM (μm)*	Relación*	cpd #	IC50 de BRM (μm)*	Relación*
425	0,0023	24,38	522	0,0214	29,68
426	0,0102	25,72	523	0,0162	26,20

Ejemplo 4. Síntesis del Compuesto A

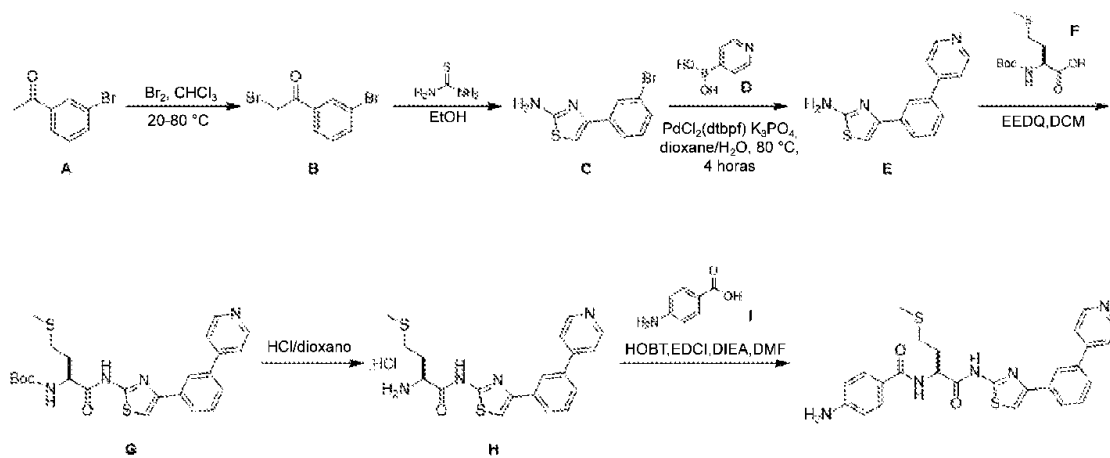
El compuesto A inhibidor de BRG1/BRM tiene la estructura:



Compuesto A

El Compuesto A se sintetizó como se muestra en el Esquema 1 a continuación.

10 Esquema 1. Síntesis del Compuesto A



La actividad catalítica de ATPasa de BRM o BRG-1 en presencia del Compuesto A se midió mediante el ensayo bioquímico in vitro usando el ADP-Glo™ (Promega, V9102) descrito anteriormente. Se encontró que el Compuesto A tenía un IC₅₀ de 10,4 nM contra BRM y 19,3 nM contra BRG1 en el ensayo.

5

Ejemplo 5. Efectos de la inhibición de ATPasa BRG1/BRM en el crecimiento de líneas celulares de cáncer hematológico y melanoma uveal

Procedimiento: Las líneas celulares de melanoma uveal (92-1, MP41, MP38, MP46), las líneas celulares de cáncer de próstata (LNCAP), las líneas celulares de
10 cáncer de pulmón (NCI-H1299) y las líneas de riñón embrionario inmortalizado (HEK293T) se sembraron en placas de 96 pocillos con medios de cultivo (ver la Tabla 9). El inhibidor de ATPasa BRG1/BRM, el Compuesto A, se disolvió en DMSO y se añadió a las células en un gradiente de concentración de 0 a 10 micromolar en el momento de la siembra. Las células se incubaron a 37 grados Celsius durante 3
15 días. Después de tres días de tratamiento, se retiró el medio de las células y se añadieron 30 microlitros de TrypLE (Gibco) a las células durante 10 minutos. Las células se separaron de las placas y se volvieron a suspender con la adición de 170 microlitros de medio de cultivo. Se contaron las células de dos pocillos de control tratados con DMSO y se volvió a sembrar la cantidad inicial de células sembradas al
20 comienzo del experimento en placas que contenían compuesto fresco durante cuatro días adicionales a 37 grados Celsius. En el día 7, las células se recolectaron como se describe anteriormente. El día 3 y el día 7, se midió el crecimiento celular

relativo mediante la adición de Cell-titer glo (Promega) y se midió la luminiscencia en un lector de placas Envision (Perkin Elmer). La concentración de compuesto a la que se inhibió el crecimiento de cada línea celular en un 50 % (GI₅₀) se calculó usando Graphpad Prism y se representa gráficamente a continuación. Para las

5 líneas celulares de mieloma múltiple (OPM2, MM1S, LP1), las líneas celulares de ALL (TALL1, JURKAT, RS411), las líneas celulares de DLBCL (SUDHL6, SUDHL4, DB, WSUDLCL2, PFEIFFER), las líneas celulares de AML (OCIAML5), las líneas celulares de MDS (SKM1), las líneas celulares de cáncer de ovario (OV7, TYKNU), las líneas celulares de cáncer de esófago (KYSE150), las líneas de tumor rabdoide

10 (RD, G402, G401, HS729, A204), las líneas celulares de cáncer de hígado (HLF, HLE, PLCRPF5) y las líneas celulares de cáncer de pulmón (SW1573, NCIH2444), los métodos anteriores se realizaron con las siguientes modificaciones: las células se sembraron en placas de 96 pocillos, y, al día siguiente, el inhibidor de ATPasa BRG1/BRM, Compuesto A, se disolvió en DMSO y se añadió a las células en un

15 gradiente de concentración de 0 a 10 micromolar. En el momento de la división celular en los días 3 y 7, las células se dividieron en nuevas placas de 96 pocillos y se añadió compuesto fresco cuatro horas después de volver a sembrar en placas.

La Tabla 12 enumera las líneas celulares analizadas y los medios de cultivo usados.

Tabla 12. Estirpes celulares y medios de cultivo

Línea celular	Fuente	Medios de cultivo
92-1	SIGMA	RPMI1640 + FBS al 20 %
A204	ATCC	McCoy's 5A + FBS al 10 %
DB	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
G401	ATCC	McCoy's 5A + FBS al 10 %
G402	ATCC	McCoy's 5A + FBS al 10 %
HEK293T	ATCC	DMEM + FBS al 10 %
HLE	JCRB	DMEM + FBS al 10 %
HLF	JCRB	DMEM + FBS al 10 %
HS729	ATCC	DMEM + FBS al 10 %
JURKAT	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
KYSE150	DSMZ	RPMI1640/Ham's F12 + FBS al 10 %
LNCAP	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
LP1	DSMZ	IMDM + FBS al 20 %
MM1S	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
MP38	ATCC	RPMI1640 + FBS al 20 %
MP41	ATCC	RPMI1640 + FBS al 20 %
MP46	ATCC	RPMI1640 + FBS al 20 %
NCIH1299	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
NCIH2444	ATCC	RPMI1640 + FBS al 20 %
0CIAML5	DSMZ	alfa-MEM + FBS al 20 % +10 ng/ml GM-CSF
0PM2	DSMZ	RPMI1640 + FBS al 10 %
0V7	ECACC	DMEM/HAM's F12 (1:1) + 2 mM de glutamina + FBS al 10 % + 0,5 ug/ml de hidrocortisona + 10 ug/ml de insulina
PFEIFFER	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
PLCPRF5	ATCC	EMEM + FBS al 10 %
RD	ATCC	DMEM + FBS al 10 %
RS411	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
SKM1	JCRB	RPMI1640 + FBS al 10 %
SUDHL4	DSMZ	RPMI1640 + FBS al 10 %
SUDHL6	ATCC	RPMI1640 + FBS al 20 %
SW1573	ATCC	DMEM + FBS al 10 %
TALL1	JCRB	RPMI1640 + FBS al 10 %

TYKNU	JCRB	EMEM + FBS al 20 %
WSUDLCL2	DSMZ	RPMI1640 + FBS al 10 %

Resultados: Como se muestra en la Figura 1, las líneas celulares de melanoma uveal y cáncer hematológico fueron más sensibles a la inhibición de BRG1/BRM que las otras líneas celulares analizadas. La inhibición del melanoma uveal y las líneas celulares de cáncer hematológico se mantuvo hasta el día 7.

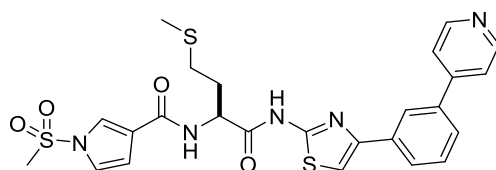
Ejemplo 6. Comparación de inhibidores de BRG1/BRM con inhibidores clínicos de PKC y MEK en líneas celulares de melanoma uveal

Procedimiento: Las líneas celulares de melanoma uveal, 92-1 o MP41, se sembraron en placas de 96 pocillos en presencia de medio de cultivo (ver Tabla 12). Inhibidores de BAF ATPasa (Compuesto A), inhibidor de PKC (LXS196; MedchemExpress), o inhibidor de MEK (selumetinib; Selleck Chemicals) se disolvió en DMSO y se añadió a las células en un gradiente de concentración de 0 a 10 micromolar en el momento de la siembra. Las células se incubaron a 37 grados Celsius durante 3 días. Después de tres días de tratamiento, se midió el crecimiento celular con Cell-titer glow (Promega) y se leyó la luminiscencia en un lector de placas Envision (Perkin Elmer).

Resultados: Como se muestra en la Figura 2A y la Figura 2B, el Compuesto A mostró una inhibición del crecimiento de células de melanoma uveal comparable a la de los inhibidores clínicos de PKC y MEK. Además, se descubrió que el compuesto A provocaba una inhibición más rápida que los inhibidores clínicos de PKC y MEK.

Ejemplo 7. Síntesis del Compuesto B

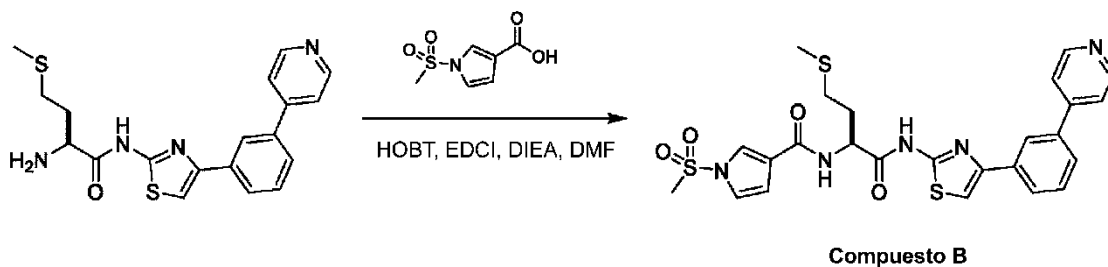
El compuesto B inhibidor de BRG1/BRM tiene la estructura:



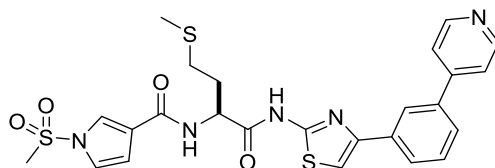
Compuesto B

El Compuesto B se sintetizó como se muestra en el Esquema 2 a continuación.

10 Esquema 2. Síntesis del Compuesto B



Preparación de (S)-1-(metilsulfonil)-N-(4-(metiltio)-1-oxo-1-((4-(3-(piridin-4-il)fenil)tiazol-2-il)amino)butan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto B)



A una mezcla de (2S)-2-amino-4-metilsulfanil-N-[4-[3-(4-piridil)fenil]tiazol-2-

il]butanamida (2 g, 4,75 mmol, sal de HCl) y ácido 1-metilsulfonilpirrol-3-carboxílico

5 (898,81 mg, 4,75 mmol) en DMF (20 ml) se añadió EDCI (1,37 g, 7,13 mmol), HOBT

(962,92 mg, 7,13 mmol) y DIEA (2,46 g, 19,00 mmol, 3,31 ml) y la mezcla se agitó a

25 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en H₂O (100 ml) y el precipitado se

recogió mediante filtración. El sólido se trituró en MeOH (20 ml) y el precipitado se

recogió por filtración. El sólido se disolvió en DMSO (10 ml) y luego la mezcla se

10 vertió en MeOH (50 ml) y el precipitado formado se recogió por filtración y se liofilizó

para dar el Compuesto B (2,05 g, 3,66 mmol, 77,01 % de rendimiento) como un sólido

blanco. LCMS (ESI) m/z [M+H]⁺=555,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,49 (s, 1H),

8,68-8,66 (m, 2H), 8,46 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,94-

7,96 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,74 (m, 3H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H),

15 6,79-6,77 (m, 1H), 4,74-4,69 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,13-2,01 (m,

5H). SFC: AS-3-MeOH (DEA)-40-3 ml-35T.lcm, t = 0,932 minutos, % ee= 100 %.

Ejemplo 8. Efectos de la inhibición de ATPasa BRG1/BRM en el crecimiento de líneas celulares de melanoma uveal, cáncer hematológico, cáncer de próstata, cáncer de mama y sarcoma de Ewing

Procedimiento: Todas las líneas celulares descritas anteriormente en el

5 Ejemplo 4 también se analizaron como se describe anteriormente con el Compuesto B. Además, las siguientes líneas celulares también se analizaron como sigue.

Brevemente, para las líneas celulares de sarcoma de Ewing (CADOES1, RDES, SKES1), las líneas celulares de retinoblastoma (WERIRB1), las líneas celulares de ALL (REH), las líneas celulares de AML (KASUMI1), las líneas celulares de cáncer

10 de próstata (PC3, DU145, 22RV1), las líneas celulares de melanoma (SH4, SKMEL28, WM115, COLO829, SKMEL3, A375), las líneas celulares de cáncer de mama (MDAMB415, CAMA1, MCF7, BT474, HCC1419, DU4475, BT549), las líneas celulares de B-ALL (SUPB15), las líneas celulares de CML (K562, MEG01), las líneas celulares de linfoma de Burkitt (RAMOS2G64C10, DAUDI), las líneas

15 celulares de linfoma de células del manto (JEKO1, REC1), las líneas celulares de cáncer de vejiga (HT1197) y las líneas celulares de cáncer de pulmón (SBC5), se realizaron los métodos anteriores con las siguientes modificaciones: las células se sembraron en placas de 96 pocillos y, al día siguiente, el inhibidor de ATPasa BRG1/BRM, Compuesto B, se disolvió en DMSO y se añadió a las células en un

20 gradiente de concentración de 0 a 10 micromolar. En el momento de la división celular en los días 3 y 7, las células se dividieron en nuevas placas de 96 pocillos y se añadió compuesto fresco cuatro horas después de volver a sembrar en placas.

La Tabla 13 enumera las líneas celulares analizadas y los medios de cultivo usados.

Tabla 13. Líneas celulares y medios de cultivo

5

Línea celular	Fuente	Medios de cultivo
22RV1	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
A375	ATCC	DMEM + FBS al 10 %
BT474	ATCC	Medio Hybricare + 1,5 g/l de bicarbonato de sodio + FBS al 10 %
BT549	ATCC	RPMI1640 +0,023 LU/ml de insulina + FBS al 10 %
CADOES1	DSMZ	RPMI1640 + FBS al 10 %
CAMA1	ATCC	EMEM + FBS al 10 %
COLO829	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
DAUDI	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
DU145	ATCC	EMEM + FBS al 10 %
DU4475	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
HCC1419	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
HT1197	ATCC	EMEM + FBS al 10 %
JEKO1	ATCC	RPMI1640 + FBS al 20 %
K562	ATCC	IMDM + FBS al 10 %
KASUMI1	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
MCF7	ATCC	EMEM +0,01 mg/ml de insulina bovina+ FBS al 10 %
MDAMB415	ATCC	L-15 de Leibovitz + 2 mM de L-glutamina + 10 mcg/ml de insulina + 10 mcg/ml de glutatión + FBS al 15 %
MEG01	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
PC3	ATCC	F-12K + FBS al 10 %
RAMOS2G64C10	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
RDES	ATCC	RPMI1640 + FBS al 15 %
REC1	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
REH	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
SBC5	JCRB	EMEM + FBS al 10 %
SH4	ATCC	DMEM + FBS al 10 %
SKES1	ATCC	McCoy's 5A + FBS al 15 %

SKMEL28	ATCC	EMEM + FBS al 10 %
SKMEL3	ATCC	McCoy's 5A + FBS al 15 %
SUPB15	ATCC	IMDM + 4 mM de L-glutamina + 1,5 g/l de bicarbonato de sodio + 0,05 mM de 2-mercaptoetanol + FBS al 20 %
WERIRB1	ATCC	RPMI1640 + FBS al 10 %
WM115	ATCC	EMEM + FBS al 10 %

Resultados: Como se muestra en la Figura 3, las líneas celulares de melanoma uveal, cáncer hematológico, cáncer de próstata, cáncer de mama y sarcoma de Ewing fueron más sensibles a la inhibición de BRG1/BRM que las
5 otras líneas celulares analizadas. La inhibición de las líneas celulares de melanoma uveal, cáncer hematológico, cáncer de próstata, cáncer de mama y sarcoma de Ewing se mantuvo hasta el día 7.

Ejemplo 9. Efectos de la inhibición de ATPasa BRG1/BRM en el crecimiento 10 de líneas celulares de cáncer.

Procedimiento: Se realizó un ensayo de viabilidad de células agrupadas usando PRISM (Examen simultáneo de la inhibición relativa en mezclas) como se describió anteriormente (“High-throughput identification of genotype-specific cancer
vulnerabilities in mixtures of barcoded tumor cell lines”, Yu et al, Nature

15 Biotechnology 34, 419-423, 2016), con las siguientes modificaciones. Las líneas celulares se obtuvieron de la colección de la Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) y se adaptaron al medio RPMI-1640 sin rojo fenol, suplementado con 10 % de suero fetal bovino (FBS) inactivado por calor, para aplicar un protocolo único de infección y agrupación para un gran compendio de líneas celulares. Se ejecutó un protocolo

de infección por rotación lentiviral para introducir un código de barras de 24 nucleótidos en cada línea celular, con una multiplicidad de infección (MOI) estimada de 1 para todas las líneas celulares, usando blasticidina como marcador de selección. Más de 750 líneas celulares de cáncer de PRISM con códigos de barras

5 estables se agruparon de acuerdo con el tiempo de duplicación en grupos de 25.

Para la ejecución de la prueba, en lugar de sembrar en placas un conjunto de 25 líneas celulares en cada pocillo como se describió anteriormente (Yu et al.), todos los grupos de líneas celulares adherentes o en suspensión se sembraron juntos usando matraces T25 (100.000 células/matraz) o placas de 6 pocillos (50.000

10 células/pocillo), respectivamente. Las células se trataron con DMSO o con el compuesto en una respuesta de dosis triple de 8 puntos por triplicado, comenzando desde una concentración máxima de 10 μM . Como control de la solidez del ensayo, las células se trataron en paralelo con dos compuestos previamente validados, el inhibidor de pan-Raf AZ-628 y el inhibidor del proteasoma bortezomib, usando una
15 concentración máxima de 2,5 μM y 0,039 μM , respectivamente.

Después de 3 días de tratamiento con compuestos, se lisaron las células, se extrajo el ADN genómico, se amplificaron los códigos de barras mediante PCR y se detectaron con secuenciación de próxima generación. La viabilidad celular se determinó comparando los recuentos de códigos de barras específicos de la línea
20 celular en las muestras tratadas con los del control DMSO y el control del día 0. Se ajustaron las curvas de dosis-respuesta para cada línea celular y se calcularon las áreas bajo la curva (AUC) correspondientes y se compararon con la mediana del

AUC de todas las líneas celulares (FIG. 4). Las líneas celulares con AUC inferiores a la mediana se consideraron las más sensibles.

Ejemplo 10. Efectos de los inhibidores de ATPasa BRG1/BRM en el

5 crecimiento de líneas celulares de melanoma uveal.

Procedimiento: Las líneas celulares de melanoma uveal (92-1, MP41, MP38, MP46) y las células de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NCIH1299) se sembraron en placas de 96 pocillos con medio de cultivo (ver la Tabla 9). El inhibidor de ATPasa BRG1/BRM, el compuesto 67, se disolvió en DMSO y se añadió a las
10 células en un gradiente de concentración de 0 a 10 micromolar en el momento de la siembra. Las células se incubaron a 37 °C durante 3 días. Después de tres días de tratamiento, se midió el crecimiento celular con Cell-titer glow (Promega) y se leyó la luminiscencia en un lector de placas Envision (Perkin Elmer).

Resultados: Como se muestra en la Figura 5, el Compuesto B dio como resultó
15 en una potente inhibición del crecimiento en las líneas celulares de melanoma uveal.

Ejemplo 11. Comparación de inhibidores de BRG1/BRM con inhibidores clínicos de PKC y MEK en líneas celulares de melanoma uveal

Procedimiento: Las líneas celulares de melanoma uveal, 92-1 o MP41, se
20 sembraron en placas de 96 pocillos en presencia de medio de cultivo (ver la Tabla 9). Inhibidor BAF ATPasa (Compuesto B), inhibidor de PKC (LXS196; MedchemExpress), e inhibidor de MEK (Selumetinib; Selleck Chemicals) se disolvió en DMSO y se añadió

a las células en un gradiente de concentración de 0 a 10 micromolar en el momento de la siembra. Las células se incubaron a 37 °C durante 3 días. Después de tres días de tratamiento, se midió el crecimiento celular con Cell-titer glow (Promega) y se leyó la luminiscencia en un lector de placas Envision (Perkin Elmer).

5 **Resultados:** Como se muestra en la Figura 6A y la Figura 6B, el Compuesto B mostró efectos más potentes sobre la inhibición del crecimiento de las células de melanoma uveal en comparación con los inhibidores clínicos de PKC y MEK. Además, se descubrió que el Compuesto B resultó en un inicio más rápido de la inhibición del crecimiento que los inhibidores clínicos de PKC y MEK.

10

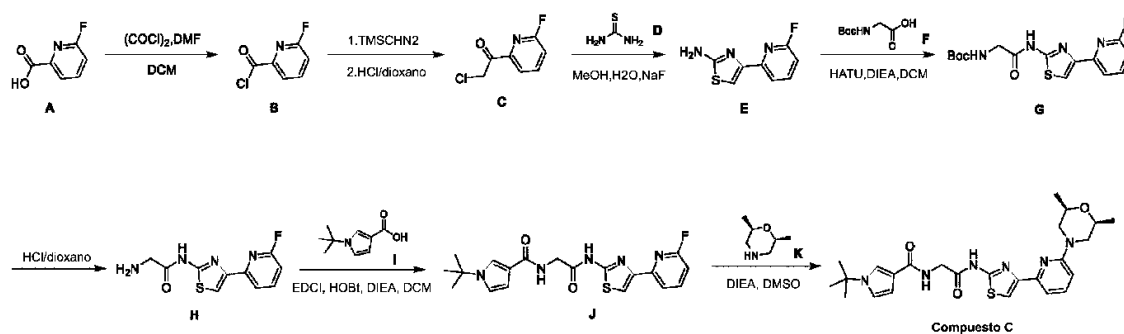
Ejemplo 12. Los inhibidores de ATPasa BRG1/BRM son eficaces para inhibir el crecimiento de células resistentes a inhibidores de PKC.

Procedimiento: Las células MP41 de melanoma uveal se hicieron resistentes al inhibidor de PKC (LXS196; MedChemExpress), por cultivo a largo plazo en medios de crecimiento (ver la Tabla 9) que contienen concentraciones crecientes del compuesto, hasta 1 micromolar. Después de 3 meses, se analizó la sensibilidad de las células MP41 parentales y las células resistentes al inhibidor de PKC (PKCi) al inhibidor de PKC (LXS196) o al inhibidor de ATPasa de BRG1/BRM (Compuesto B) en un ensayo de inhibición del crecimiento de 7 días como se describe anteriormente en el Ejemplo 6.

20 **Resultados:** Mientras que las células resistentes a la PKCi pudieron tolerar el crecimiento a concentraciones más altas de LXS196 que la línea celular parental MP41 (Figura 7A), el inhibidor de ATPasa BRG1/BRM (Compuesto B) seguía provocando una

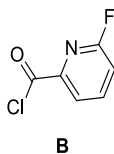
fuerte inhibición del crecimiento tanto de las líneas celulares parentales como de las resistentes a la PKCi (Figura 7B). Las células resistentes a PKCi fueron más sensibles al Compuesto B que las células MP41 parentales (Figura 7B).

5 Ejemplo 13. Síntesis del Compuesto C



Etapla 1. Preparación de cloruro de 6-fluoropiridina-2-carbonilo

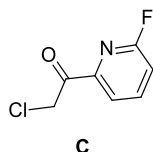
10 (Intermedio B)



A una solución enfriada (0 °C) de ácido 6-fluoropiridin-2-carboxílico
 15 (50,00 g, 354,36 mmol) en diclorometano (500 ml) y N,N-dimetilformamida
 (0,26 ml, 3,54 mmol) se añadió cloruro de oxalilo (155,10 ml, 1,77 mol). Después
 de la adición completa de cloruro de oxalilo, la mezcla de reacción se calentó a

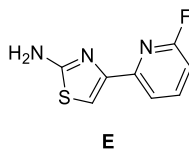
temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 hora adicional. La mezcla se concentró al vacío para dar el **Intermedio B** (56,50 g) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 **Etapla 2. Preparación de 2-cloro-1-(6-fluoro-2-piridil)etenona (Intermedio C)**



A una mezcla enfriada (0 °C) del **Intermedio B** (56,00 g, 351,00 mmol) en 1,4-dioxano (800 ml) se añadió gota a gota una solución de 2 M de trimetilsilil diazometano en hexanos (351 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se inactivó posteriormente con una solución de 4 M de HCl en 1,4-dioxano (500 ml). Después de agitar durante 2 h, la solución de reacción se concentró al vacío para dar un aceite. El residuo se diluyó con 15 NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el **Intermedio C** (35,50 g) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa directamente. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 173,8.

Etapa 3. Preparación de 4-(6-fluoro-2-piridil)tiazol-2-amina (Intermedio E)

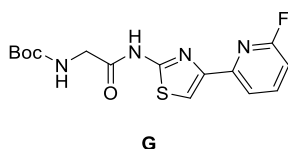


5 A una solución del **Intermedio C** (35,50 g, 204,53 mmol) y tiourea (14,01 g, 184,07 mmol) en una mezcla de MeOH (250 ml) y H₂O (250 ml) a temperatura ambiente se añadió NaF (3,56 g, 84,82 mmol). Después de agitar durante 0,5 h, la mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío para eliminar el MeOH y la solución resultante se acidificó a pH ~3 con HCl acuoso 2 M. Después de 15 min,

10 la solución se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3), las capas orgánicas se desecharon y la fase acuosa se alcalinizó con NaHCO₃ (500 ml) y se agitó durante 30 min, luego se extrajo con acetato de etilo (325 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (225 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con éter de

15 petróleo (300 ml) y se agitó a 25 °C durante 10 min y se filtró. Los sólidos resultantes se secaron al vacío para dar el **Intermedio E** (28,00 g, 143,43 mmol, 70,13 % de rendimiento, 100 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 195,8.; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00-7,96 (m, 1H), 7,72 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,02 (d, J= 8,0 Hz, 1H).

Etapla 4. Preparación de N-[2-[[4-(6-fluoro-2-piridil)thiazol-2-il]amino]-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo (Intermedio G)

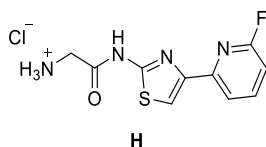


5

A una solución de N-Boc-glicina (5,92 g, 33,81 mmol), HATU (12,86 g, 33,81 mmol) y DIEA (15,89 g, 122,94 mmol, 21,41 ml) en diclorometano (100 ml) se añadió el **Intermedio E** (6,00 g, 30,74 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró y posteriormente se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentran a presión reducida para dar un residuo. El residuo se trituroó con una mezcla 1:1 de éter de petróleo y MeOH (40 ml). Después de agitar a 25 °C durante 20 minutos, la suspensión se filtró, la torta de filtración se lavó con MTBE (20 ml) y se secó al vacío para dar el **Intermedio G** (7,7 g, 21,63 mmol, 70,4 % de rendimiento, 99,0 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 353,1.

Etapla 5. Preparación de cloruro de 2-((4-(6-fluoropiridin-2-il)thiazol-2-il)amino)-2-oxoetan-1-aminio (Intermedio H)

20

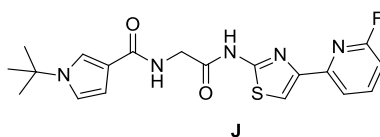


Una solución de **Intermedio G** (5,40 g, 15,32 mmol) en 4 M de HCl en 1,4-dioxano (35 ml) se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar **Intermedio H** (4,42 g) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente

5 etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ = 252,9.

Etapla 6. Preparación de 1-terc-butil-N-[2-[[4-(6-fluoro-2-piridil)tiazol-2-il]amino]-2-oxo-etil]pirrol-3-carboxamida (Intermedio J)

10



A una solución del **Intermedio H** (3,00 g, 10,39 mmol), ácido 1-terc-butilpirrol-3-carboxílico (1,74 g, 10,39 mmol) y DIEA (6,71 g, 51,95 mmol, 9,05 ml)

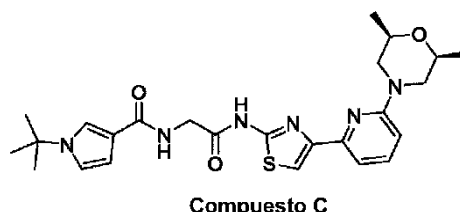
15 en diclorometano (40 ml) se le añadió secuencialmente HOBt (1,68 g, 12,47 mmol) y EDCI (2,39 g, 12,47 mmol). Después de agitar durante 4 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentran a presión reducida. Los

sólidos resultantes se trituraron con una mezcla 1:1 de MTBE/acetato de etilo (400 ml) y, después de 30 min, se filtró la suspensión. Los sólidos se lavaron con MTBE (85 ml x 3) y después se secaron al vacío para dar el **Intermedio J** (3,10 g, 7,64 mmol, 73,6 % de rendimiento, 99,0 % de pureza) como un sólido blanco.

5 LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 402,3$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 8,09-8,08 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,11 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,10 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).

10 **Etapas 7. Preparación de 1-(terc-butil)-N-(2-((4-(6-(cis-2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (Compuesto C)**



15

A una solución del **Intermedio J** (0,100 g, 0,249 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió DIEA (0,130 ml, 0,747 mmol) y cis-2,6-dimetilmorfolina (0,057 g, 0,498 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C. Después de 12 h, la solución se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (3 ml). El

20 residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (TFA al 0,1 %; columna: Luna C18

150x25 5 u; fase móvil: [agua (0,075 % TFA) - ACN]; B %: 30 %-60 %, 2 minutos).

Las fracciones apropiadas se recogieron y se liofilizaron para dar el Compuesto C (0,079 g, 0,129 mmol, 51,94 % de rendimiento, 100 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: $[M+H]^+ = 497,5$.

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27 (s, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,24 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,64 - 3,61 (m, 2H), 2,44 - 2,38 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,18 (d, J = 5,6 Hz, 6H).

10 **Ejemplo 14. Los inhibidores de la ATPasa BRG1/BRM provocan la inhibición del crecimiento del tumor del melanoma uveal in vivo.**

Procedimiento: Se injertaron ratones desnudos (Envigo) por vía subcutánea en la región axilar con 5×10^6 células de melanoma uveal 92-1 en Matrigel al 50 %.

Los tumores crecieron hasta una media de $\sim 200 \text{ mm}^3$, momento en el que se

15 agruparon los ratones y se inició la dosificación. A los ratones se les administró dosis una vez al día por vía oral con vehículo (20 % de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina) o dosis crecientes del Compuesto C. Los volúmenes tumorales y los pesos corporales se midieron en el transcurso de 3 semanas, y las dosis se ajustaron por peso corporal para lograr la dosis adecuada en términos de mg/kg. En este momento, se

20 sacrificaron los animales y se diseccionaron y tomaron imágenes de los tumores.

Resultados: El tratamiento con el Compuesto C produjo una inhibición del crecimiento tumoral de una manera dependiente de la dosis, observándose una

regresión tumoral con la dosis más alta (50 mg/kg). (FIG. 8A y FIG. 8B). Todos los tratamientos fueron bien tolerados sin que se observara pérdida de peso corporal (Figura 8C).

5 Otras modalidades

Si bien la invención se ha descrito en relación con modalidades específicas de esta,

se entenderá que la invención es susceptible de modificaciones adicionales y que esta solicitud está destinada a cubrir cualquier variación, usos, o

10 adaptaciones de la invención que siguen, en general, los principios de la invención y que incluyen tales desviaciones de la presente descripción que se encuentran dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la que pertenece la invención y puede aplicarse a las características esenciales establecidas anteriormente, y sigue en el alcance de las reivindicaciones.

15 Otras modalidades se encuentran en las reivindicaciones.