

MODULADORES DE RBM39 HETEROCÍCLICOS

ANTECEDENTES

La presente divulgación se refiere a derivados de tiazol y a su uso como agentes farmacéuticos. En concreto, la presente invención se refiere al uso de estos compuestos para degradar la actividad de la proteína 39 con motivo de unión a ARN, también conocida como factor de corte y empalme HCC1, CAPER α , FSAP59, RNPC2, CAPER alfa que contiene 2, y comúnmente denominada RBM39 (Xu, *et al.*, *Cell Death Discov.* 7, 214 (2021)).

La RBM39 (una proteína de 59.4 kDa) es una proteína esencial de unión a ARN rica en serina/arginina que se encuentra en el núcleo de todos los organismos vivos y se ha observado que participa en el corte y empalme, la correulación transcripcional y la traducción del pre-ARNm (Xu, *et al.*, *Cell Death Discov.* 7, 214 (2021)).

Varias observaciones han llevado a la conclusión de que RBM39 actúa como un coactivador transcripcional de la

proteína activadora-1 (AP-1, *Activating Protein-1*) y del receptor de estrógeno alfa (E α , *Estrogen*

Receptor alpha) con genes que contienen exones alternativos regulados por RBM39 vinculados a una amplia variedad de procesos biológicos como la transición G2/M, la respuesta celular al daño del ADN, las uniones adherentes y la endocitosis (Mai, *et al.*, *Biochim Biophys Acta.*, 1859(8), 1014-1024 (2016)). RBM39 también se ha asociado a la progresión maligna en varios cánceres sólidos y hemáticos (Xu, *et al.*, *Cell Death Discov.* 7, 214 (2021)).

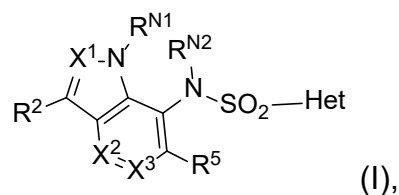
Se ha demostrado que varias sulfonamidas de arilo (indisulam, tasisulam, CQS y E7820) actúan como degradadores de cola molecular de RBM39 al formar un complejo terciario con RBM39 y el receptor de ubiquitina ligasa E3 DCAF15, sin afinidad detectable por ninguna de las dos especies por sí solas. Estas colas moleculares promueven la interacción del factor de corte y empalme RBM39 y la ubiquitina ligasa E3 CUL4-DCAF15, lo que conduce a la poliubiquitinación y degradación proteasomal de RBM39. En estirpes celulares de cáncer humano

tratadas con sulfonamidas de arilo, la degradación de RBM39 produjo efectos antiproliferativos significativos. Además, el uso de CRISPR-Cas9 para silenciar DCAF15 en células cancerosas resistió la degradación de RBM39 por las sulfonamidas de arilo, destacando la degradación de RBM39 como el mecanismo principal de los efectos antineoplásicos observados con estos compuestos (Han, *et al.*, *Science.*, 356(6336), (2017)); Du, *et al.*, *Structure.*, 27, 1625-1633 (2019)). Además, los experimentos de inactivación genética de células cancerosas humanas deficientes en RBM39 inyectadas en ratones ralentizaron el crecimiento de la progresión de la leucemia y mejoraron la supervivencia global (Wang, *et al.*, *Cancer Cell.*, 35(3), 369-384 (2019)).

Las sulfonamidas de arilo han demostrado anteriormente presentar un perfil de seguridad aceptable en ensayos clínicos, con cierta eficacia antitumoral observada en varios tipos de cáncer. Sin embargo, las tasas globales de respuesta siguieron siendo bajas, lo que podría deberse a la falta de conocimientos sobre el mecanismo de acción y los posibles biomarcadores de respuesta. Por lo tanto, para poblaciones específicas de pacientes, los degradadores de RBM39 tienen el potencial de tratar eficazmente ciertos tipos de cánceres humanos lo que justifica una mayor exploración (Wang, *et al.*, *Cancer Cell.*, 35(3), 369-384 (2019)).

SUMARIO

Se proporcionan compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde R^{N1} es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 ; R^{N2} es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 ; X^1 es CR^1 o N; X^2 es CR^3 o N; X^3 es CR^4 o N; R^1 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H ,

$\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$ y $\text{CO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$; R^2 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$ y $\text{CO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$; R^3 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$ y $\text{CO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$; R^4 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$ y $\text{CO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$; R^5 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$ y $\text{CO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$; cada R^{N} es independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 , o cicloalquilo C_{3-10} ; Het es heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, y que opcionalmente está sustituido con 1, 2 o 3 R^6 ; cada R^6 es independientemente halo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$, COOH , $\text{C(O)NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$, alquilen $\text{C}_{1-6}\text{-C(O)OR}^{\text{N}}$, alquilen $\text{C}_{1-6}\text{-C(O)NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$, $\text{P(O)(R}^{\text{N}})(\text{R}^{\text{N}})$, $\text{C(O)-heterocicloalquilo}$ de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, alquilen $\text{C}_{1-6}\text{-cicloalquilo C}_{3-10}$, cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^7 , y cada alquilo C_{1-6} , alquilen C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$ y $\text{CO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$; y cada R^7 es independientemente OH, halo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH(alquilo C}_{1-6})$, o $\text{N(alquilo C}_{1-6})_2$. En algunos casos, $\text{R}^{\text{N}1}$ es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido

con 1, 2 o 3 R^7 ; R^{N2} es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 ; X^1 es CR^1 o N; X^2 es CR^3 o N; X^3 es CR^4 o N; R^1 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, OH, o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ; R^2 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, OH, o CN y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ; R^3 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, OH, o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ; R^4 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ; R^5 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ; cada R^N es independientemente H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 ; Het es heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, y que opcionalmente está sustituido con 1, 2 o 3 R^6 ; cada R^6 es independientemente halo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $COOH$, $C(O)NR^N R^N$, alquilen $C_{1-6}-C(O)OR^N$, $P(O)(R^N)(R^N)$, $C(O)$ -heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^7 , y cada alquilo C_{1-6} o alquilen C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ; y cada R^7 es

independientemente OH, halo, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) o N(alquilo C₁₋₆)₂.

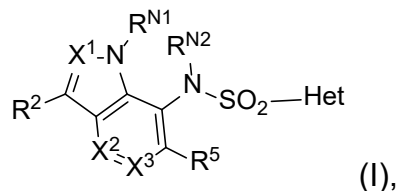
También se proporcionan composiciones que comprenden compuestos como se ha divulgado en la presente memoria y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se proporcionan además métodos de modulación de la proteína RBM39 mediante el contacto de la proteína RBM30 con un compuesto como se ha divulgado en el presente documento. También se proporcionan métodos para tratar una enfermedad asociada con la actividad anómala de RBM39 (p. ej., cáncer tal como carcinoma de células renales) en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se ha divulgado en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento, se proporcionan compuestos, y su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos asociados con la actividad anómala de RBM39, p. ej., cáncer. También se proporcionan usos de los compuestos descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden tal compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos asociados con actividad anómala de RBM39, p. ej., cáncer.

Compuestos

Se proporcionan compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde

R^{N1} es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁷;

R^{N2} es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁷;

X^1 es CR^1 o N;

X^2 es CR^3 o N;

X^3 es CR^4 o N;

5 R^1 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ;

R^2 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ;

10 R^3 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ;

15 R^4 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ;

R^5 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ;

20 cada R^N es independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 o cicloalquilo C_{3-10} ;

Het es heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, y que opcionalmente está sustituido con 1, 2 o 3 R^6 ;

25 cada R^6 es independientemente halo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $NR^N R^N$, $COOH$, $C(O)NR^N R^N$, alquilen $C_{1-6}-C(O)OR^N$, alquilen $C_{1-6}-C(O)NR^N R^N$, $SO_2NR^N R^N$, $P(O)(R^N)(R^N)$, $C(O)$ -heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, alquilen C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo

30

seleccionados entre O, S y N, en donde el cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R⁷ y cada alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆; y cada R⁷ es independientemente OH, halo, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En algunos casos, R^{N1} es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁷;

R^{N2} es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁷;

X¹ es CR¹ o N;

X² es CR³ o N;

X³ es CR⁴ o N;

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, OH o CN, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆;

R² es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, OH o CN, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆;

R³ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, OH o CN, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, OH o CN, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, OH o CN, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆;

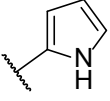
cada R^N es independientemente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁷;

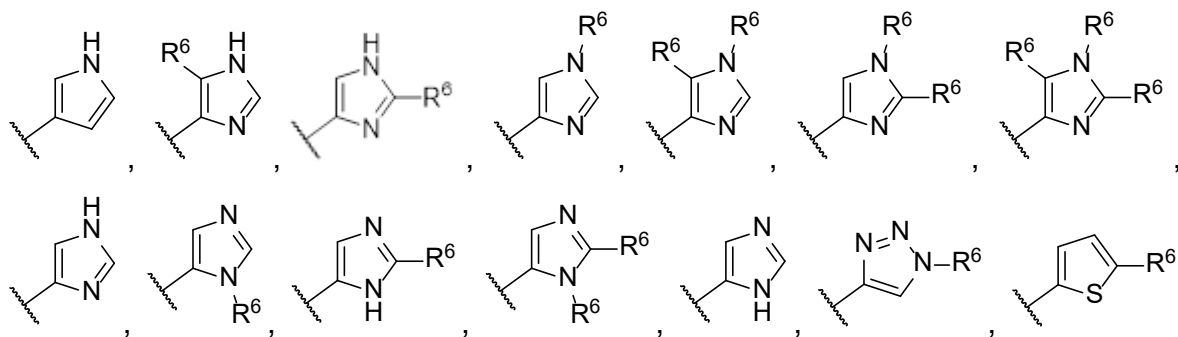
Het es heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, y que opcionalmente está sustituido con 1, 2 o 3 R⁶;

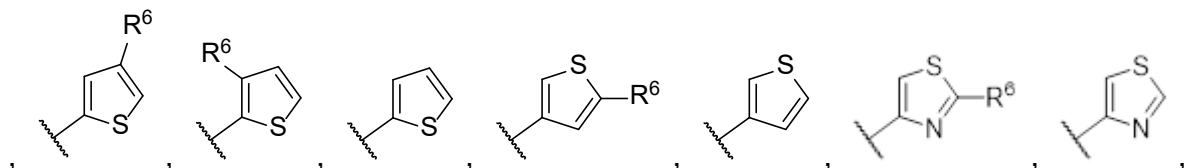
cada R⁶ es independientemente halo, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, COOH, C(O)NR^NR^N, alquilen C₁₋₆-C(O)OR^N, P(O)(R^N)(R^N), C(O)-heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R⁷, y cada alquilo C₁₋₆ o alquilen C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆ y;

cada R⁷ es independientemente OH, halo, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) o N(alquilo C₁₋₆)₂.

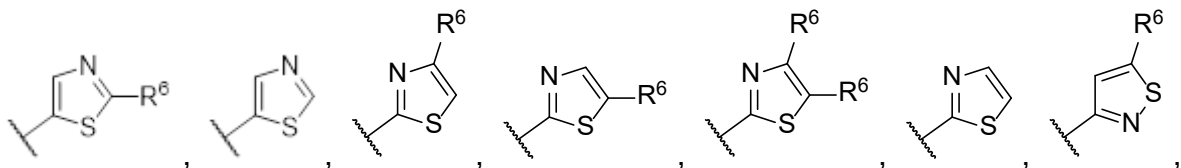
En algunos casos, Het es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N y opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R⁶. En algunos casos, Het es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, y opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R⁶. En algunos casos, Het es tiazolilo

opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁶. En algunos casos, Het es ,

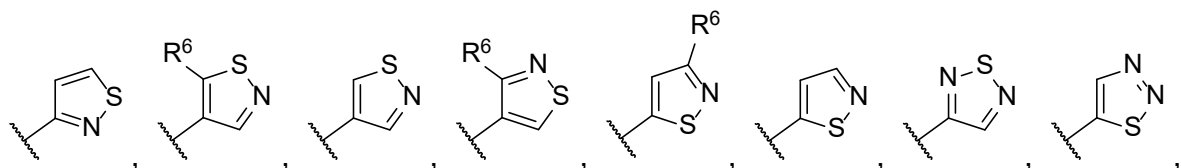




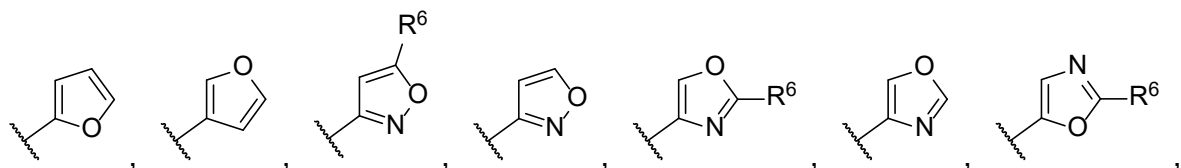
5



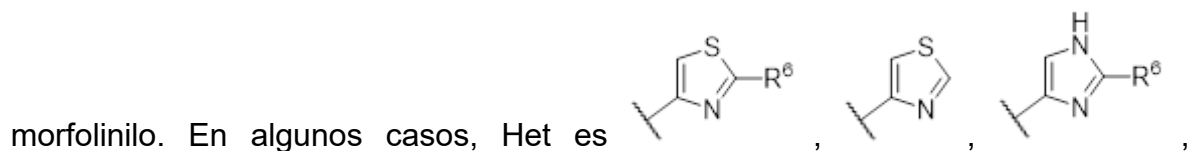
10



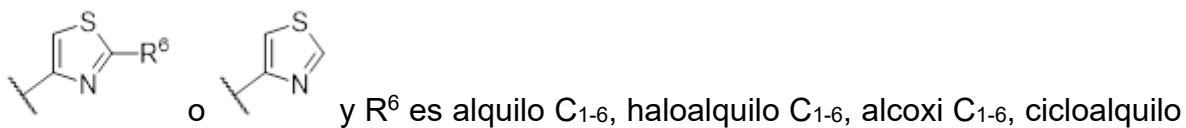
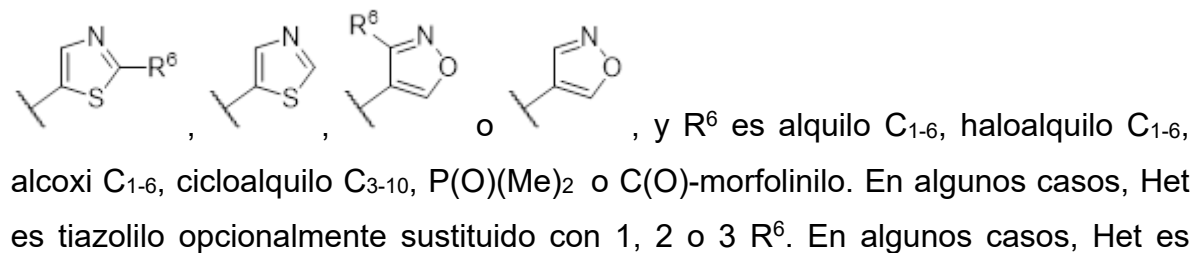
15



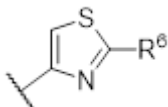
20



25

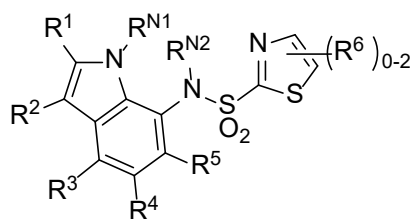


30

C₃₋₁₀, P(O)(Me)₂ o C(O)-morfolinilo. En algunos casos, Het es  y R⁶ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, P(O)(Me)₂ o C(O)-morfolinilo.

En algunos casos, X¹ es CR¹. En algunos casos, X² es CR³. En algunos casos, X³ es CR⁴. En algunos casos, X¹ es CR¹, X² es CR³ y X³ es CR⁴. En algunos casos, al menos uno de X¹, X² y X³ es N. En algunos casos, uno de X¹, X² y X³ es N. En algunos casos, dos de X¹, X² y X³ son N. En algunos casos, X¹ es N. En algunos casos, X² es N. En algunos casos, X³ es N.

En algunos casos, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (Ia):



(Ia).

En algunos casos, uno de R^{N1} y R^{N2} es H. En algunos casos, R^{N1} es H. En algunos casos, R^{N2} es H. En algunos casos, R^{N1} y R^{N2} son cada uno H. En algunos casos, R^{N1} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁷. En algunos casos, R^{N2} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁷.

En algunos casos, R¹ es H o alquilo C₁₋₆, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆. En algunos casos, R¹ es H.

En algunos casos, R² es H, alquilo C₁₋₆, halo o CN, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆. En algunos casos, R² es H, halo o CN. En algunos casos, R² es Cl. En algunos casos, R² es CN.

En algunos casos, R³ es H, alquilo C₁₋₆ o halo, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente

entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NNR^N y CO₂alquilo C₁₋₆. En algunos casos, R³ es H. En algunos casos, R³ es alquilo C₁₋₆, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NNR^N y CO₂alquilo C₁₋₆. En algunos casos, R³ es metilo. En algunos casos, R³ es halo. En algunos casos, R³ es flúor.

En algunos casos, R⁴ es H, alquilo C₁₋₆ o halo, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NNR^N y CO₂alquilo C₁₋₆. En algunos casos R⁴ es H.

En algunos casos, R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o halo, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NNR^N y CO₂alquilo C₁₋₆. En algunos casos, R⁵ es H.

En algunos casos, cada R⁶ es independientemente halo, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, COOH, C(O)NR^NNR^N, alquilen C₁₋₆-C(O)OR^N, P(O)(R^N)(R^N), C(O)-heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R⁷ y cada alquilo C₁₋₆ o alquilen C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NNR^N y CO₂alquilo C₁₋₆. En algunos casos, cada R⁶ es independientemente halo, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, el arilo C₆₋₁₀ o el heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos

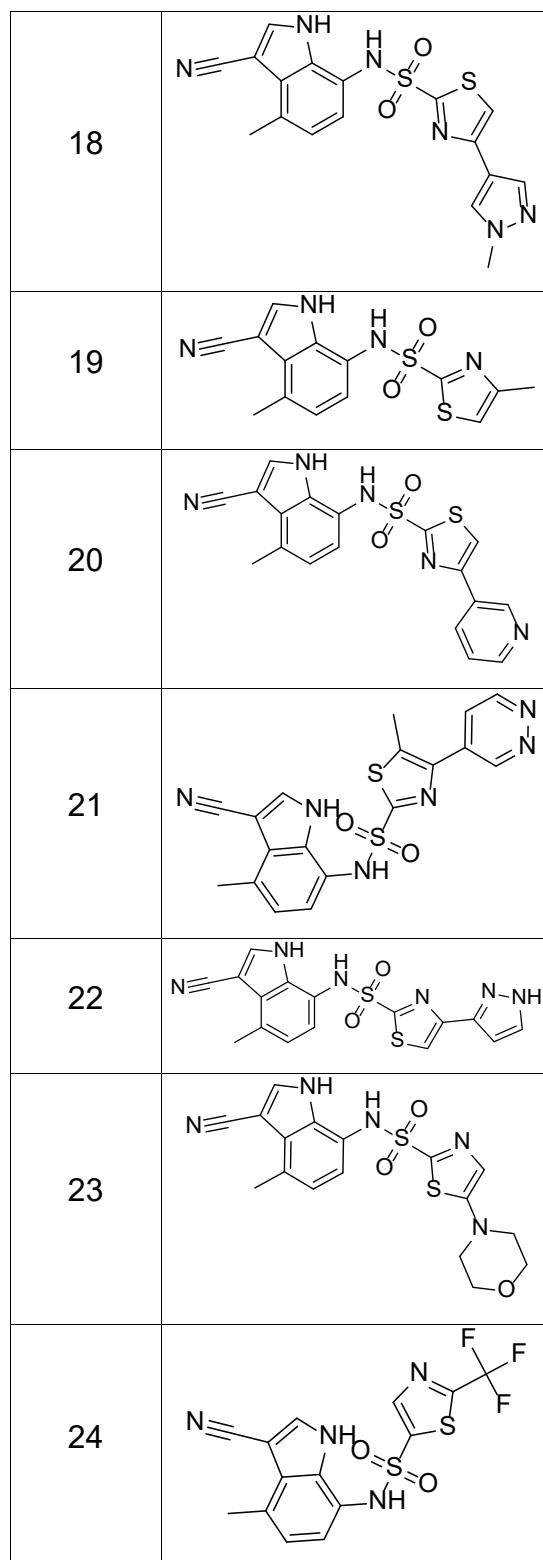
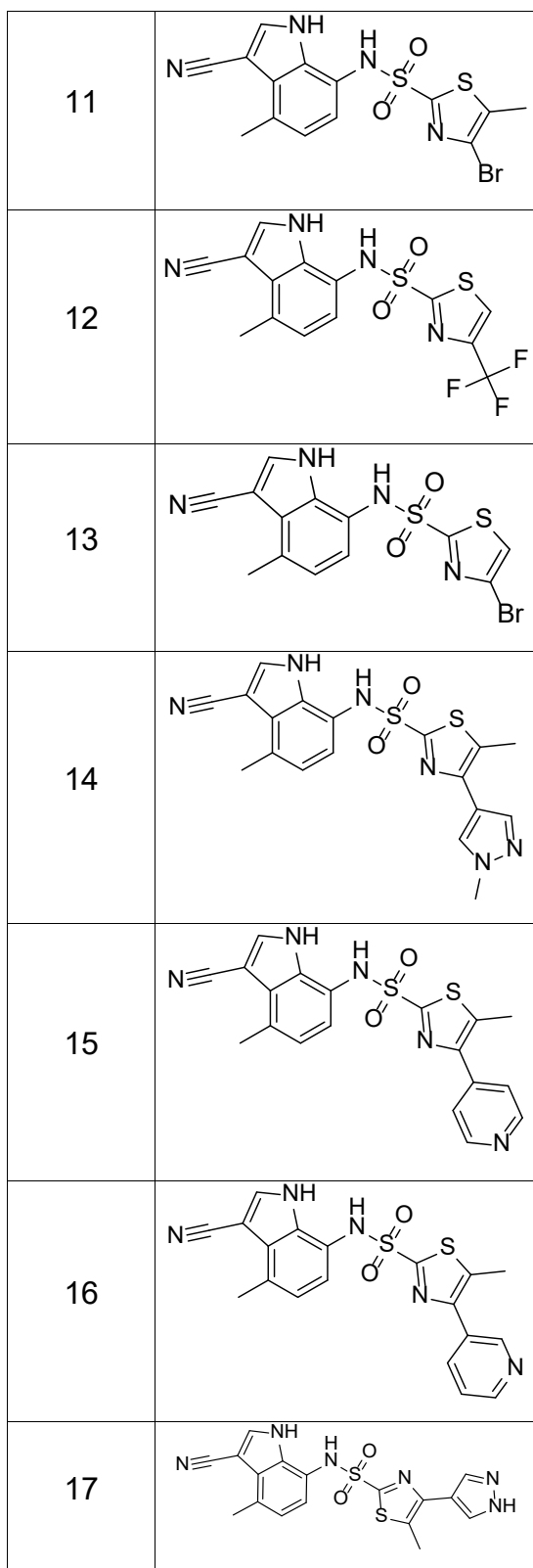
con 1, 2 o 3 R^7 y cada alquilo C_{1-6} o alquileo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} . En algunos casos, cada R^6 es independientemente halo, alquilo C_{1-6} o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 y cada alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} . En algunos casos, al menos un R^6 es halo. En algunos casos, un R^6 es halo. En algunos casos, al menos un R^6 es cloro o bromo. En algunos casos, un R^6 es cloro o bromo. En algunos casos, R^6 es cloro. En algunos casos, R^6 es bromo. En algunos casos, al menos un R^6 es alquilo C_{1-6} , y cada alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} . En algunos casos, al menos un R^6 es metilo, etilo o isopropilo. En algunos casos, un R^6 es metilo, etilo o isopropilo. En algunos casos, R^6 es metilo. En algunos casos, R^6 es etilo. En algunos casos, R^6 es isopropilo. En algunos casos, cada R^6 es independientemente un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 . En algunos casos, al menos un R^6 es pirazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 . En algunos casos, un R^6 es pirazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 . En algunos casos R^6 es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 . En algunos casos R^6 es piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 . En algunos casos R^6 es piridazinilo, u opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 . En algunos casos R^6 es pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 .

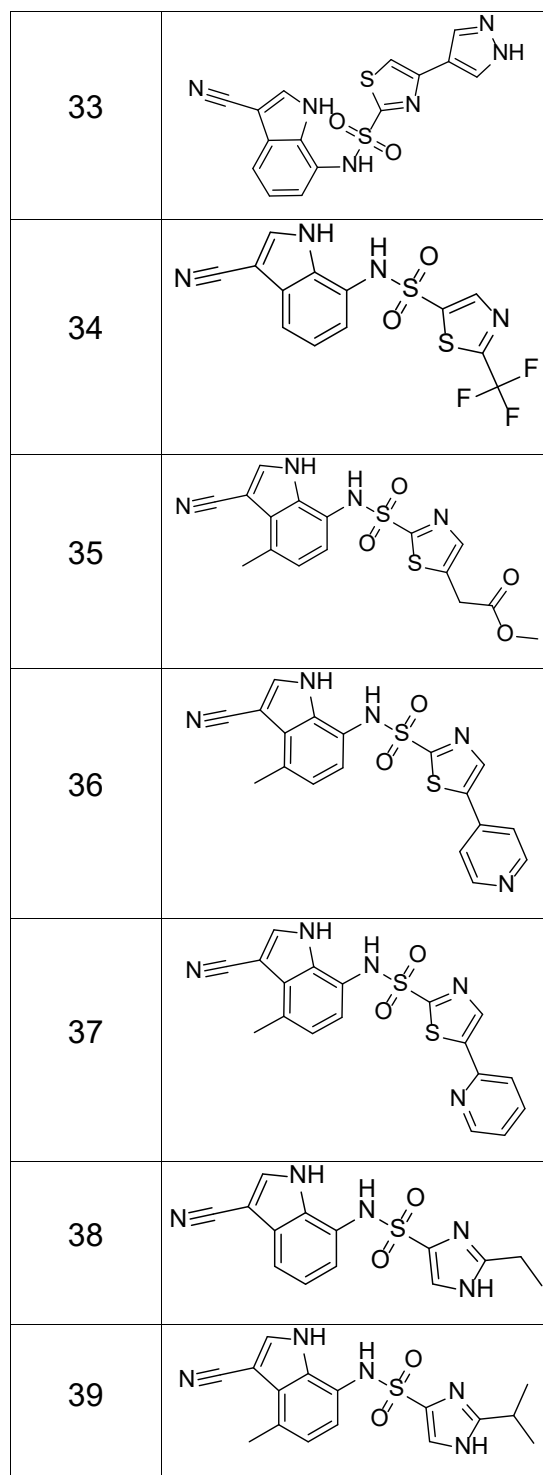
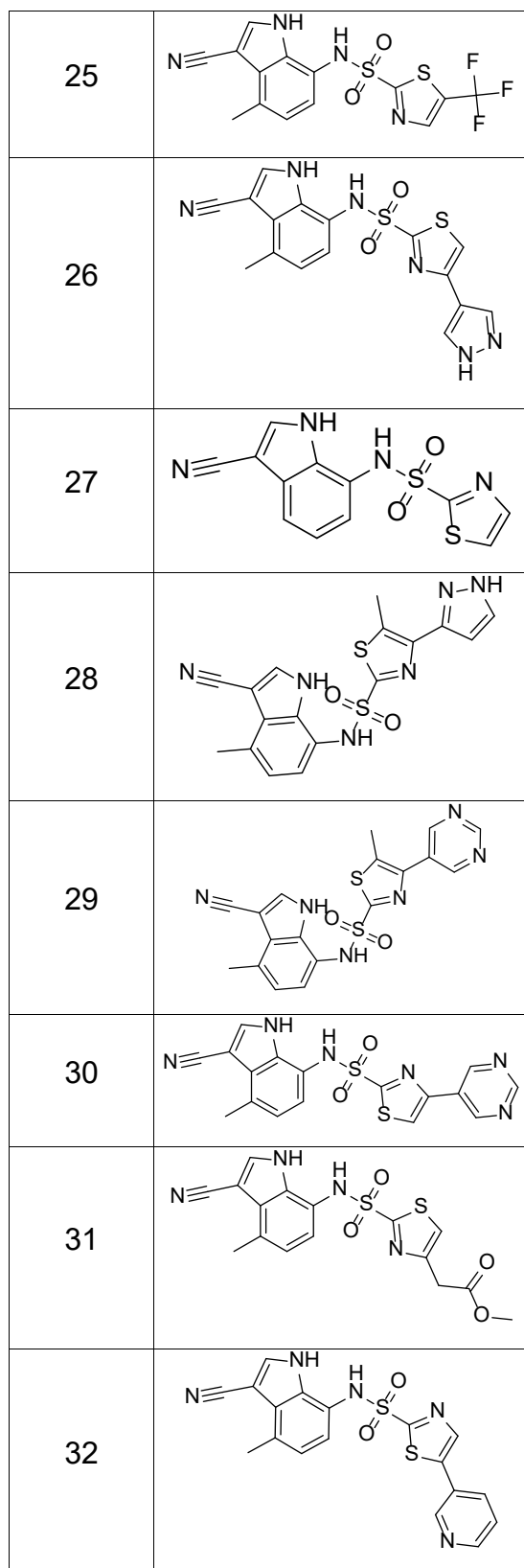
En algunos casos, cada R^7 es independientemente halo, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} . En algunos casos, al menos un R^7 es alquilo C_{1-6} . En algunos casos, al menos un R^7 es metilo.

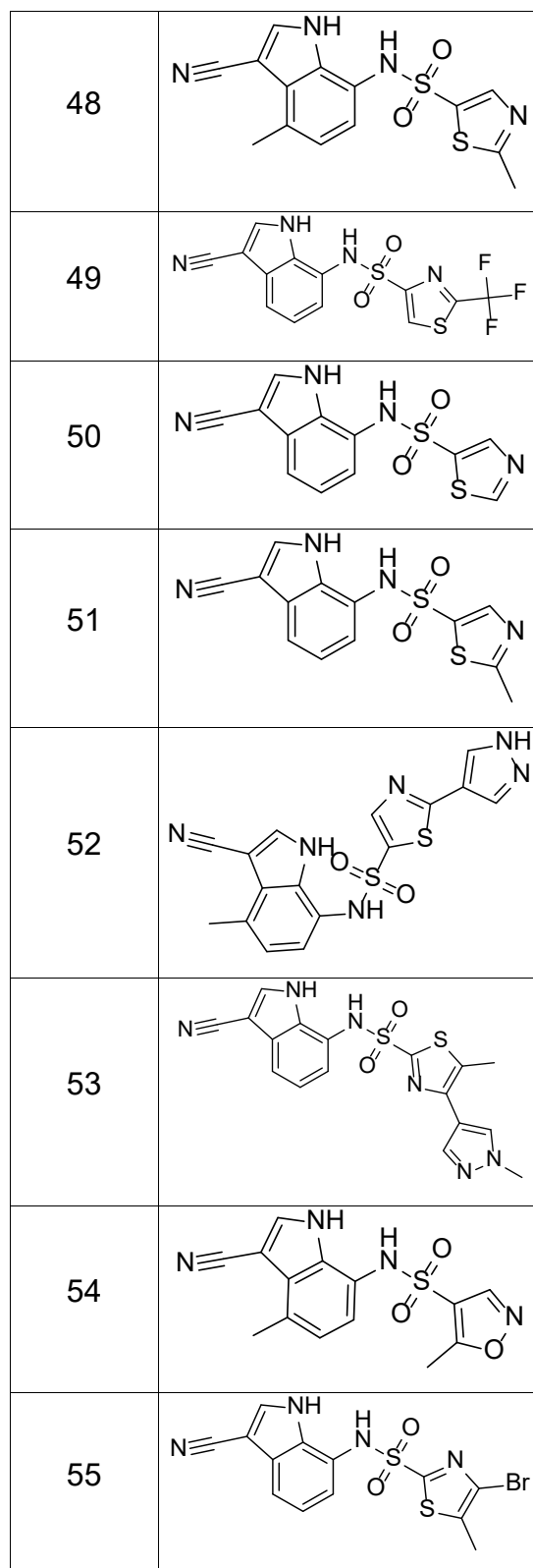
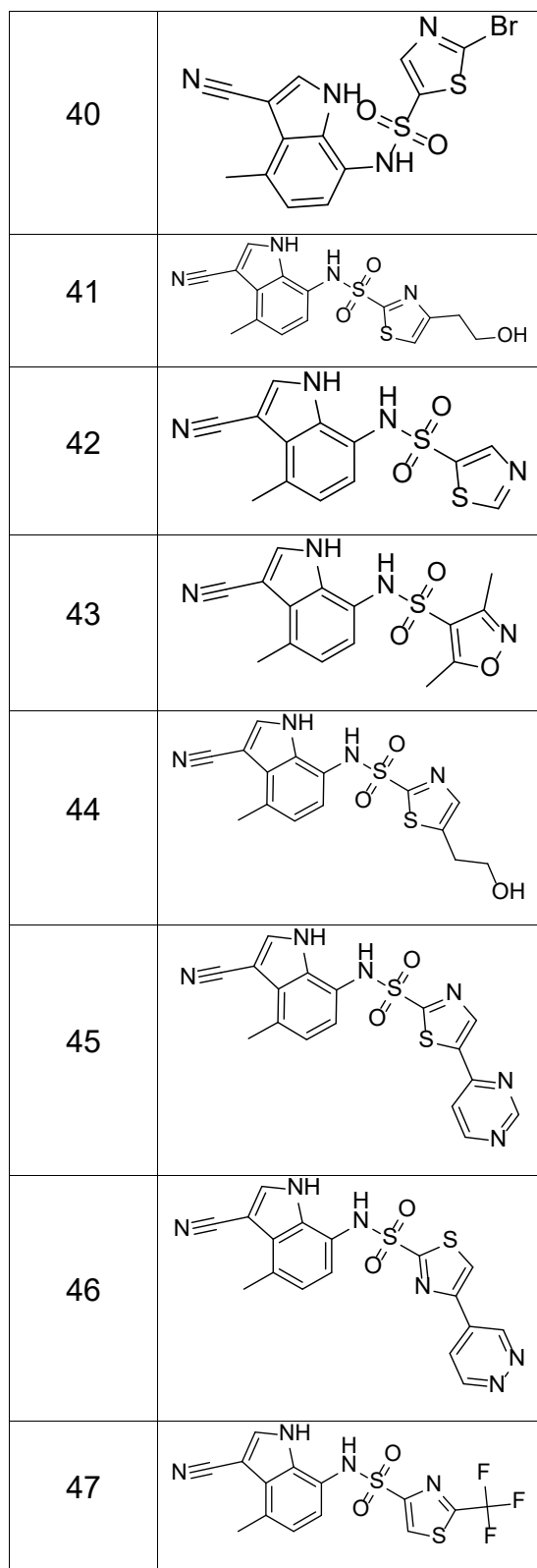
Los compuestos específicos contemplados incluyen compuestos de la siguiente Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos que tienen un centro quiral sin indicación de un estereoisomerismo particular indican una mezcla de estereocentros en ese centro quiral.

TABLA A

N.º de compues to	Estructura		
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	
		9	
		10	







5

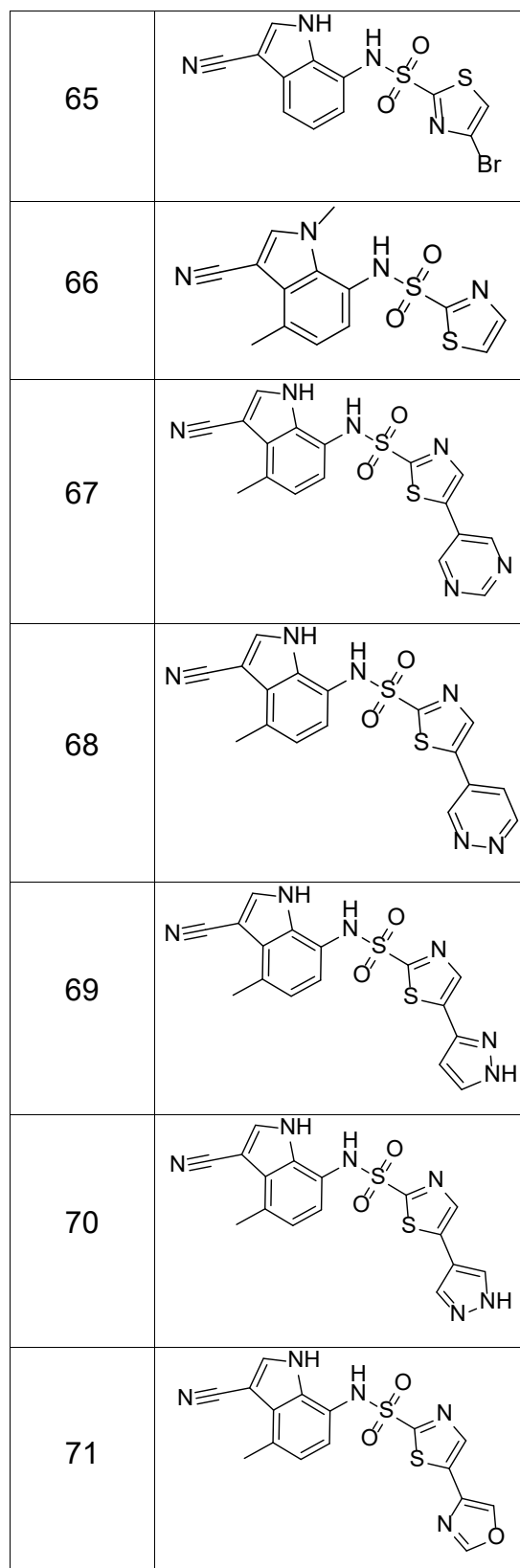
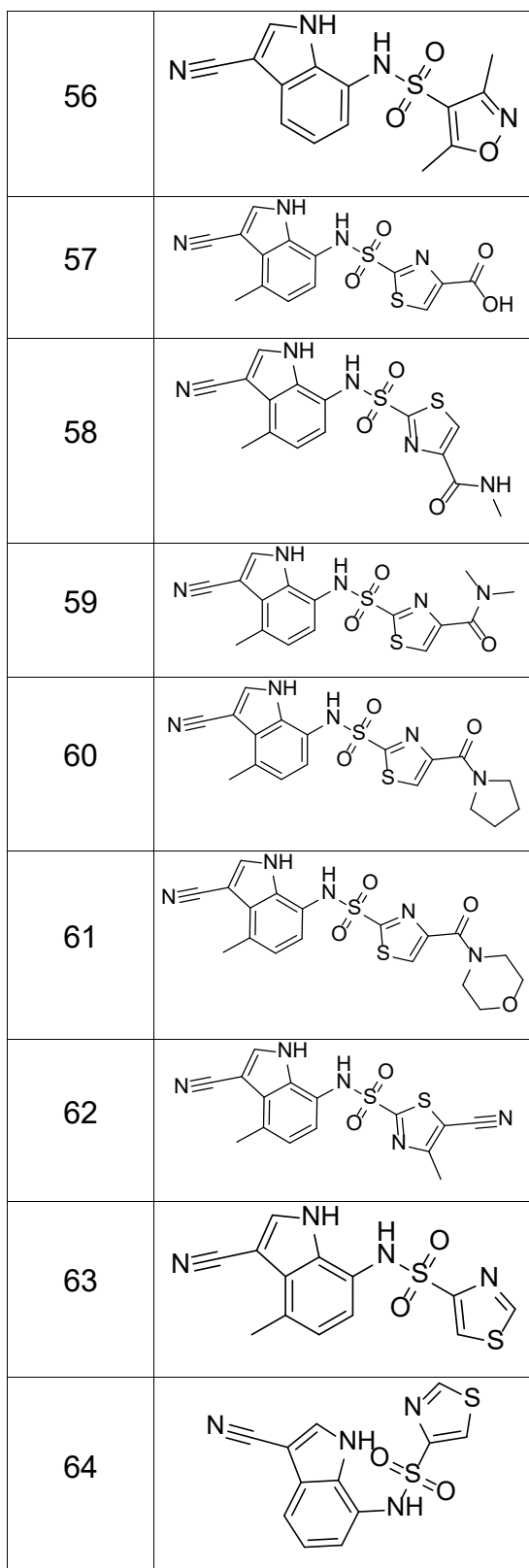
10

15

20

25

30



5

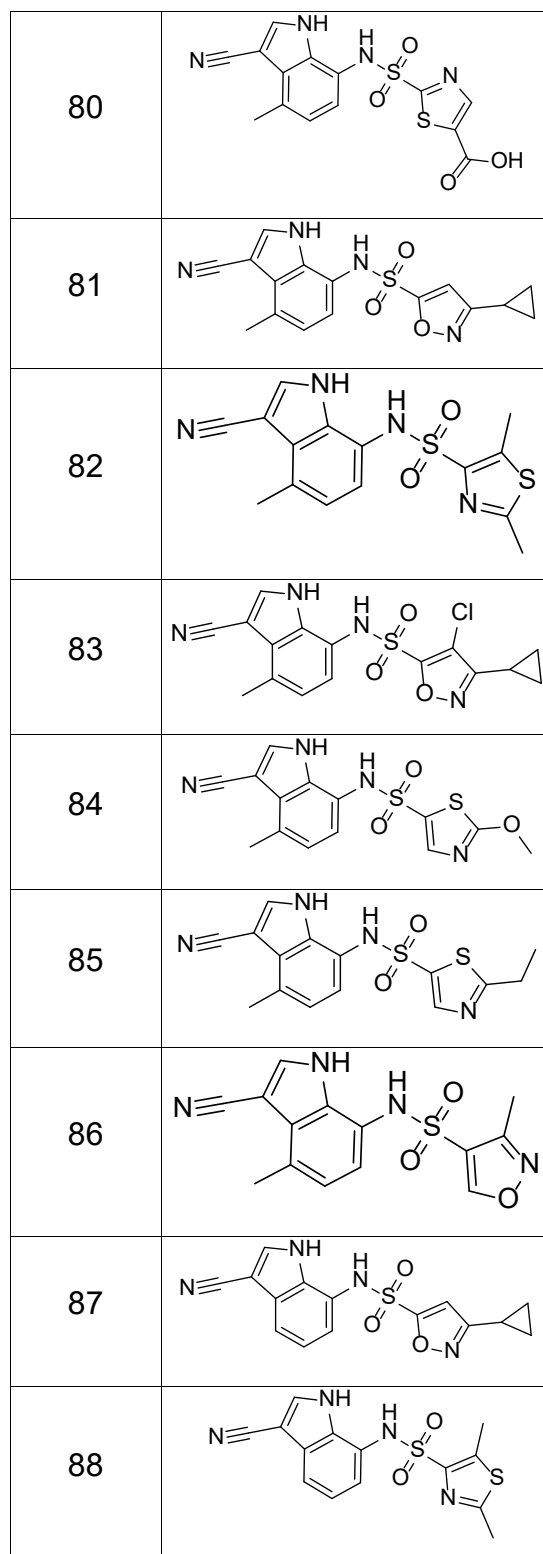
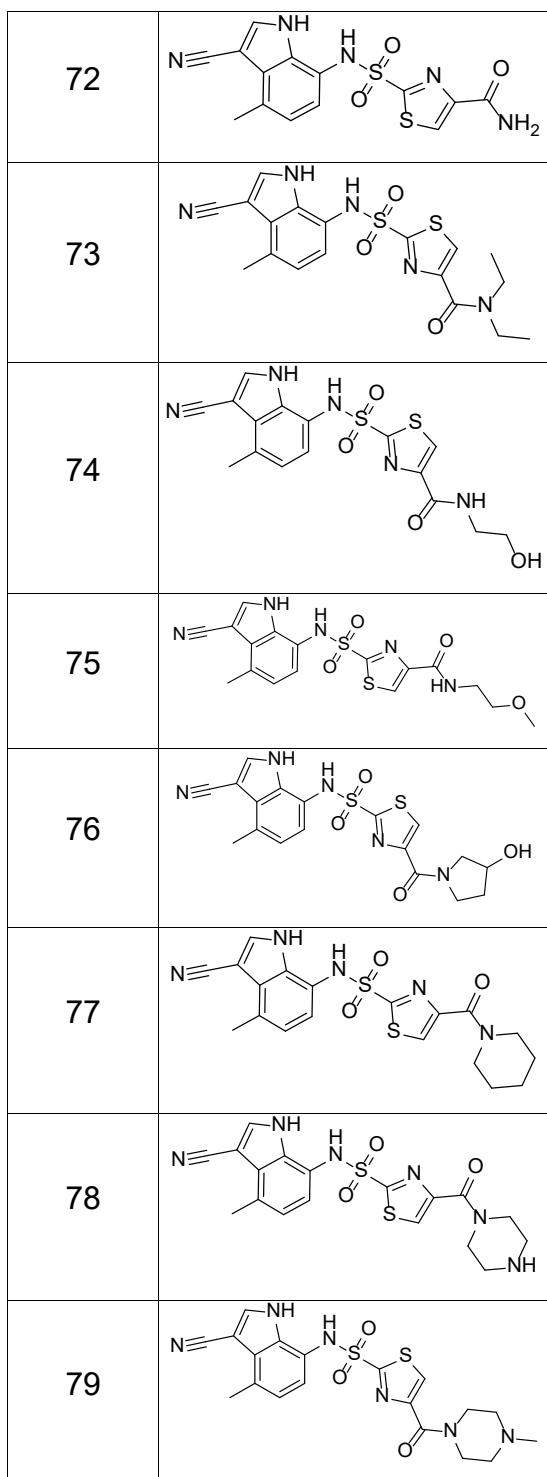
10

15

20

25

30



5

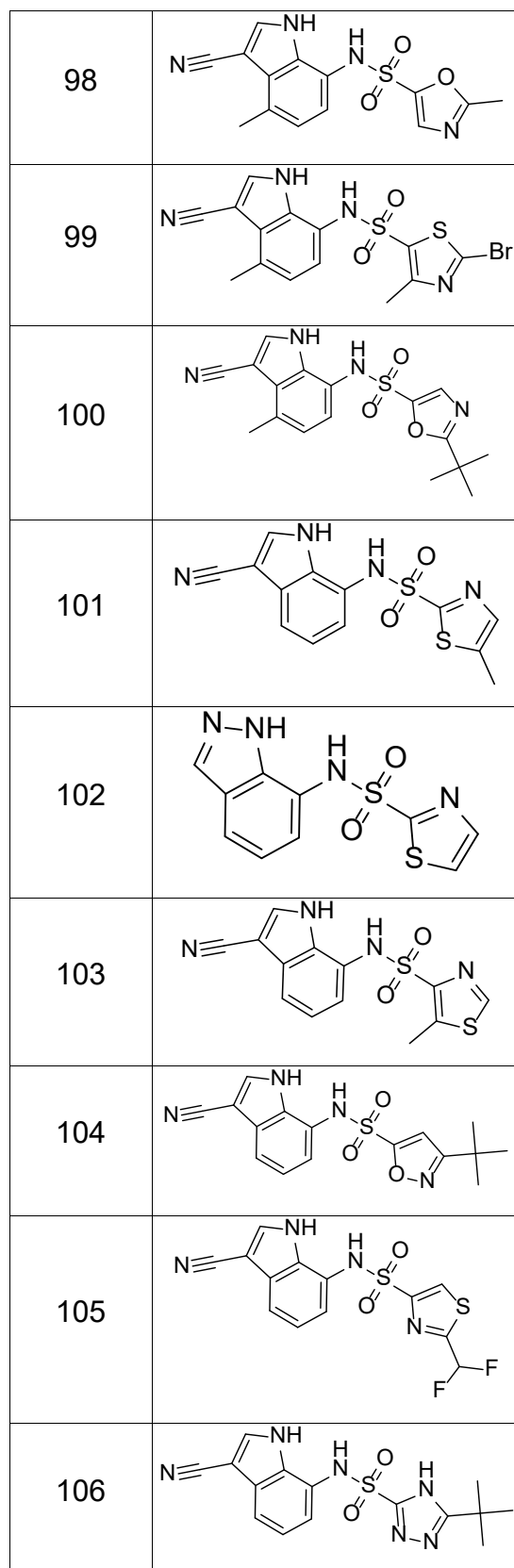
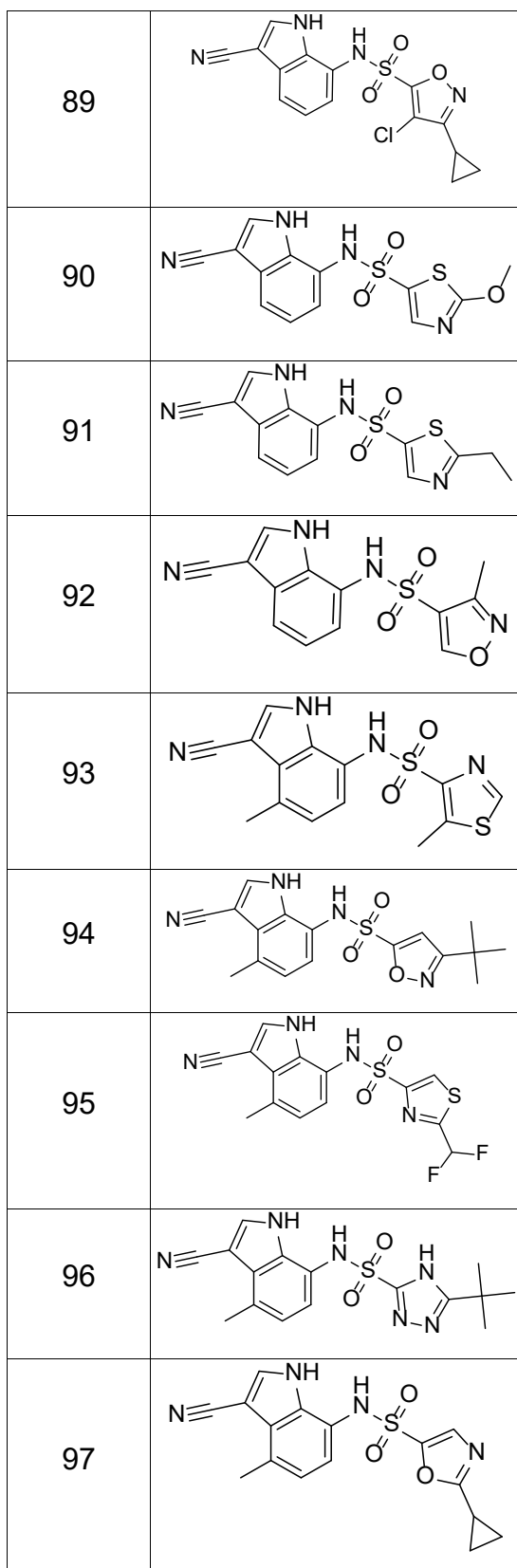
10

15

20

25

30



5

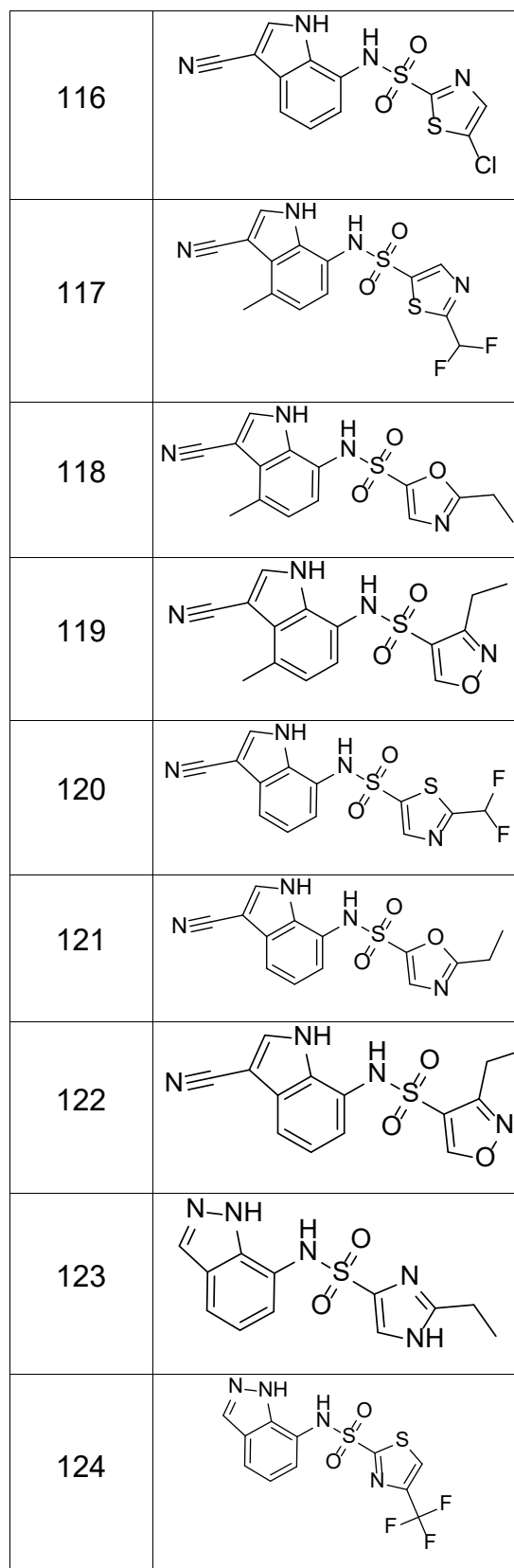
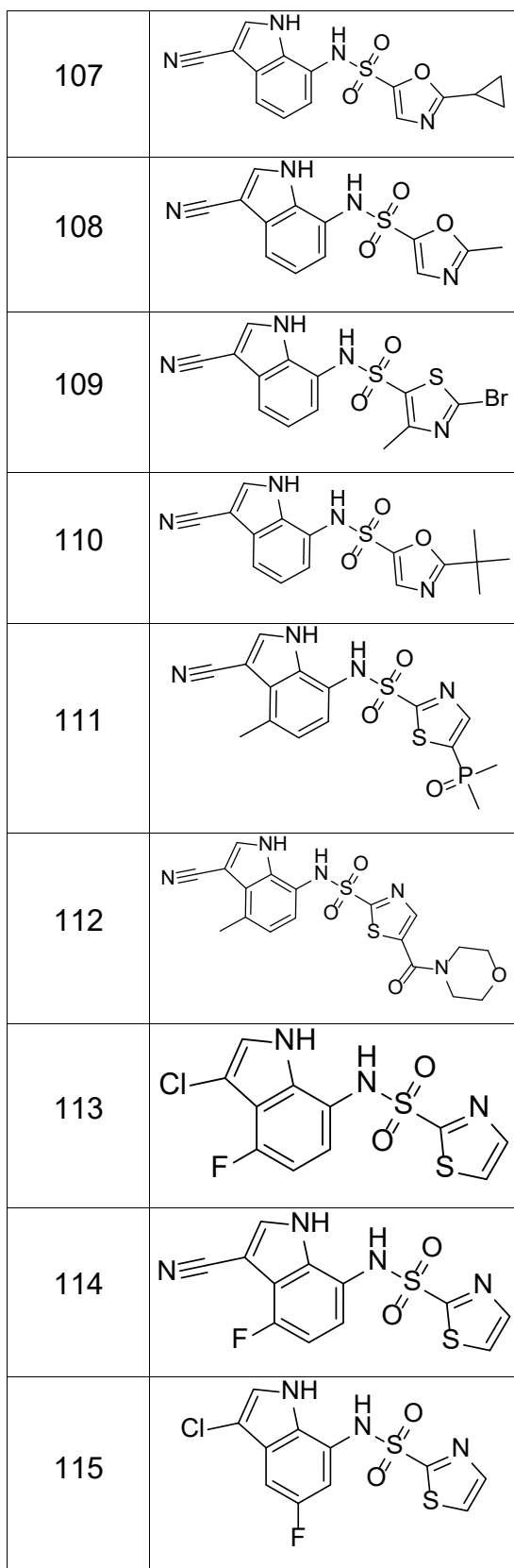
10

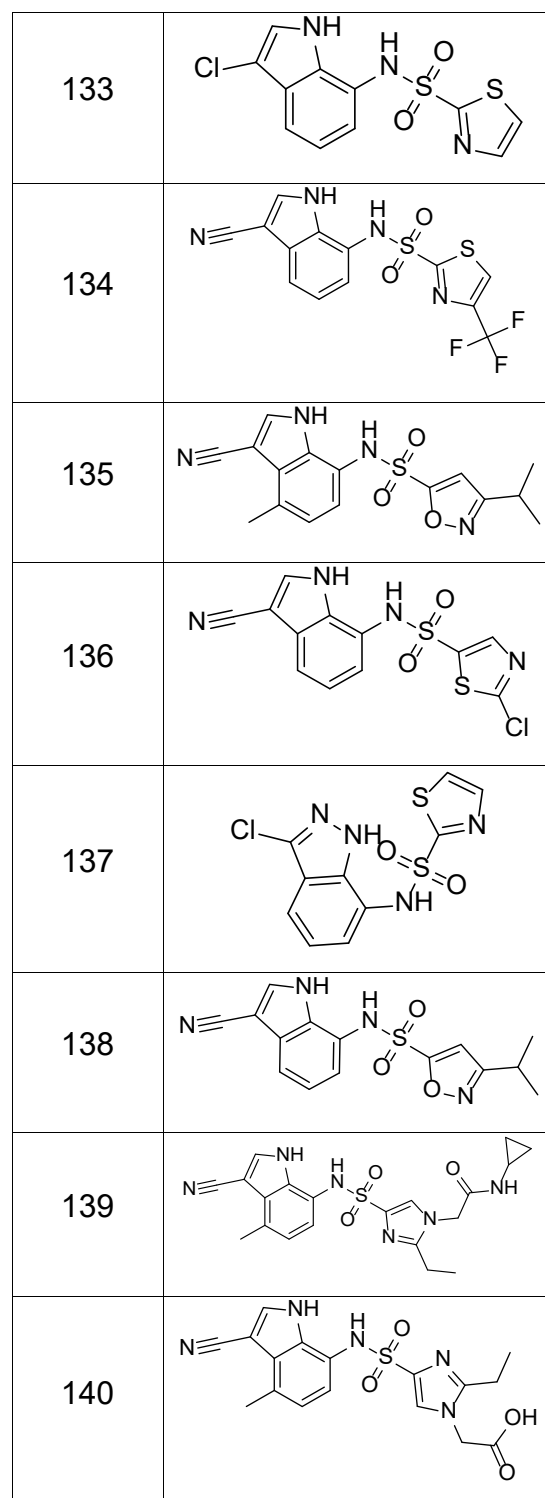
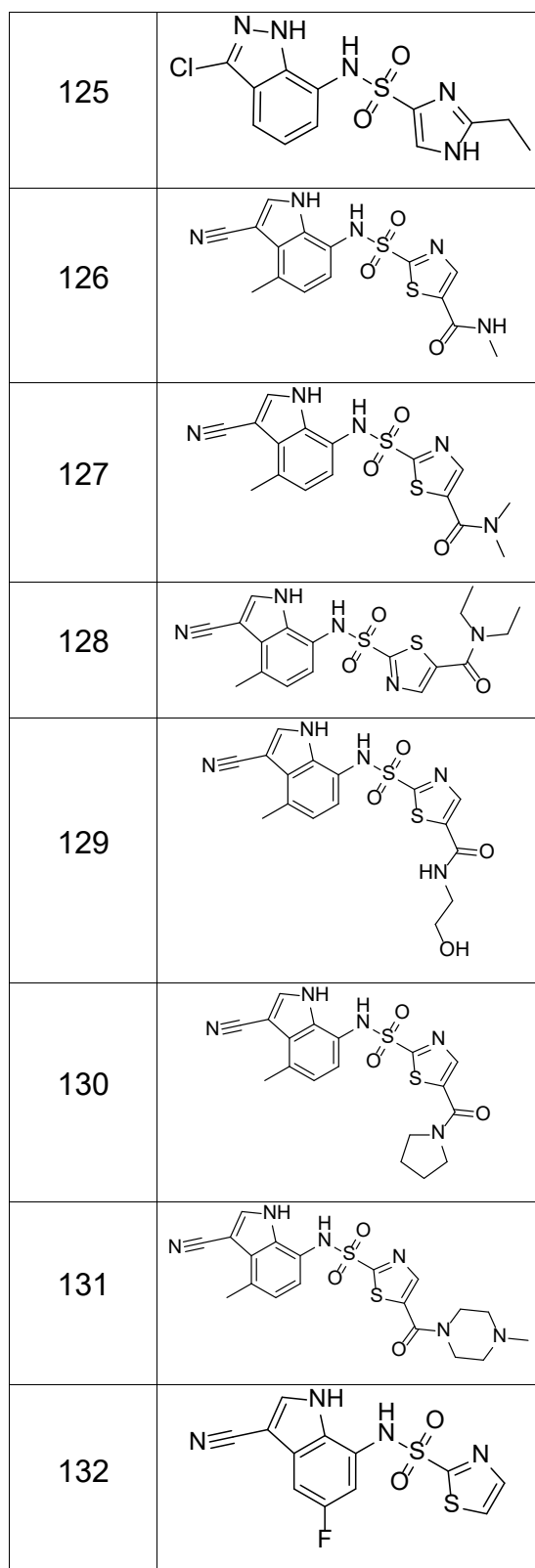
15

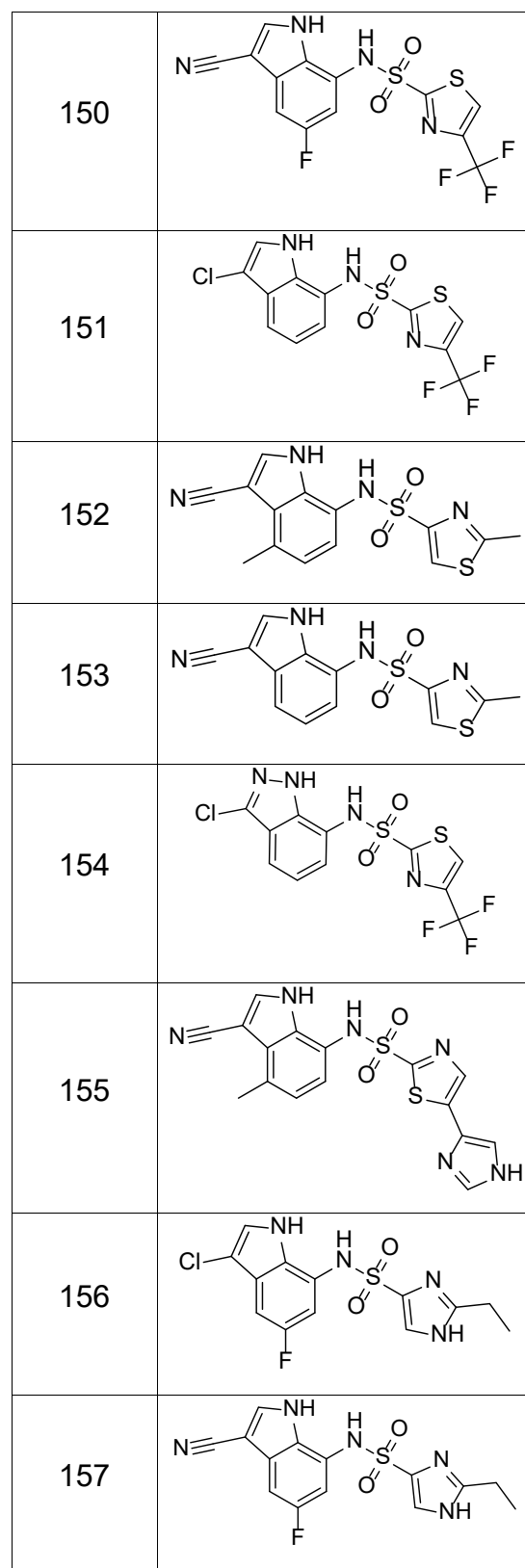
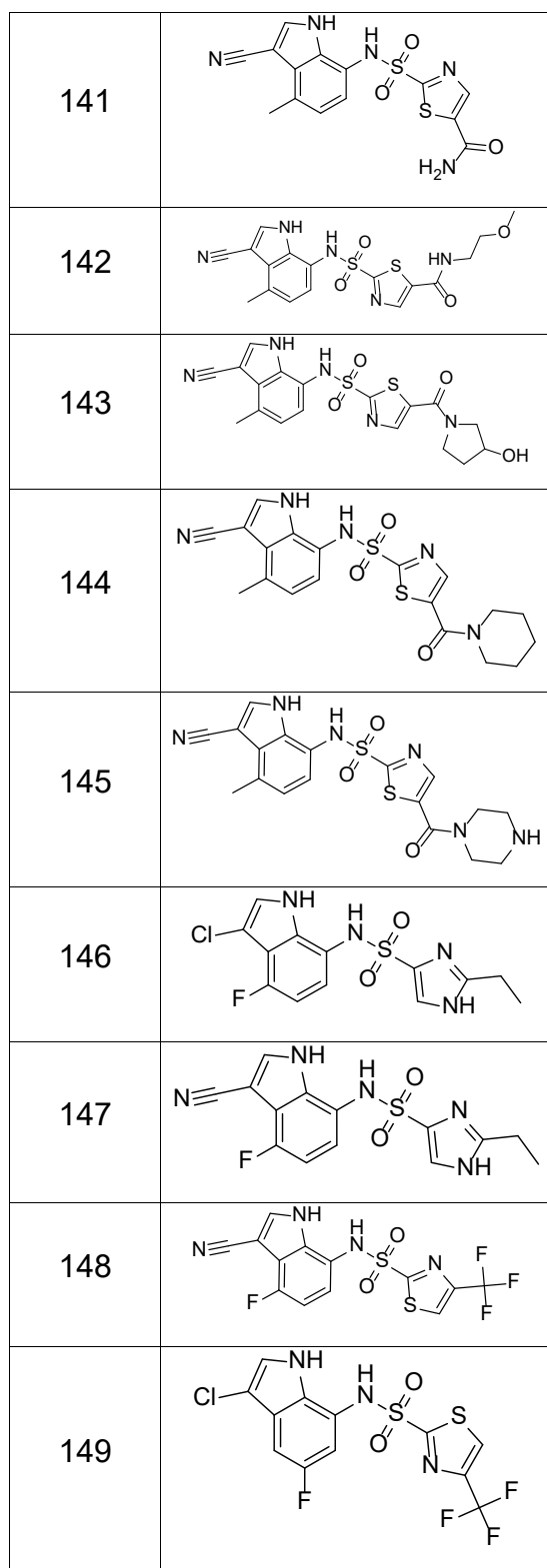
20

25

30

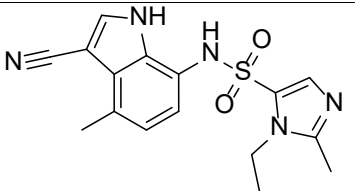
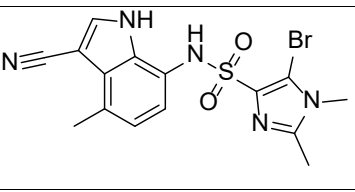
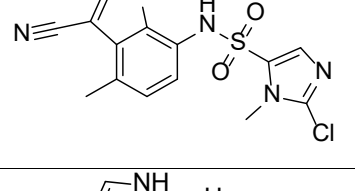
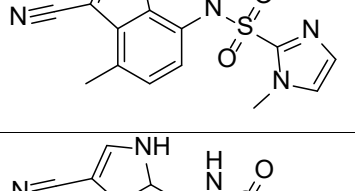
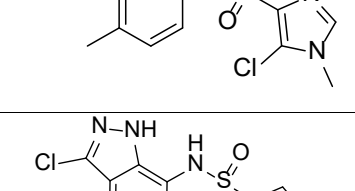
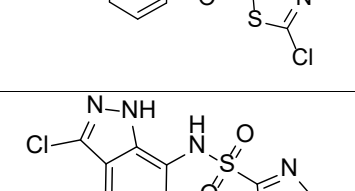
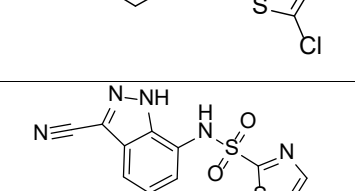


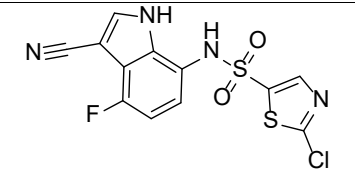
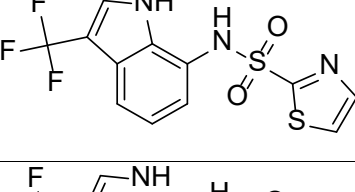
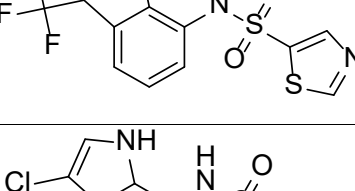
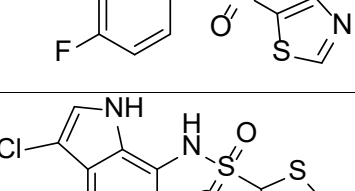
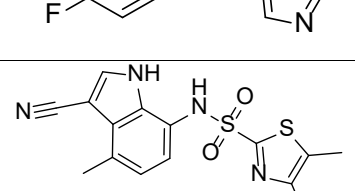
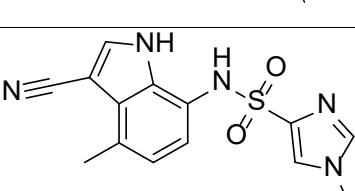
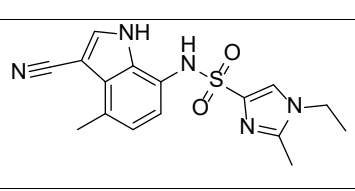
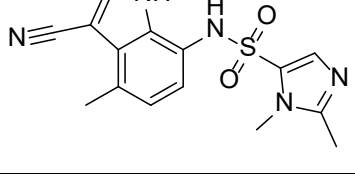




158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	

184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	

202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	

5

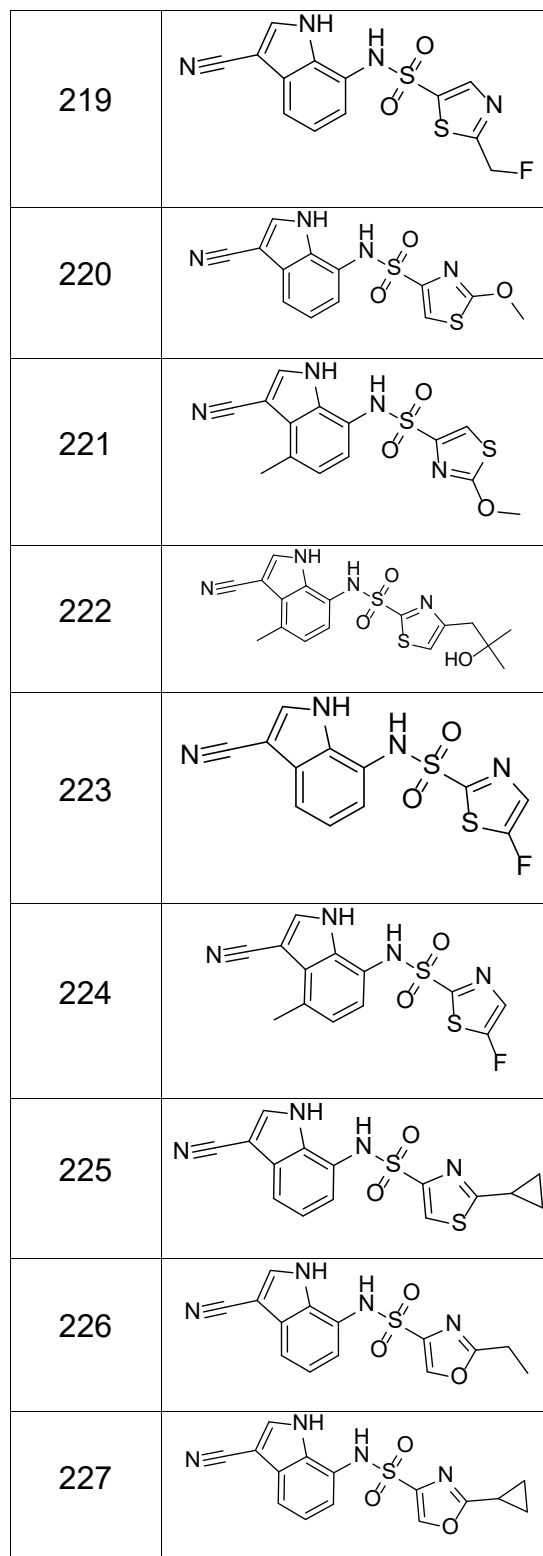
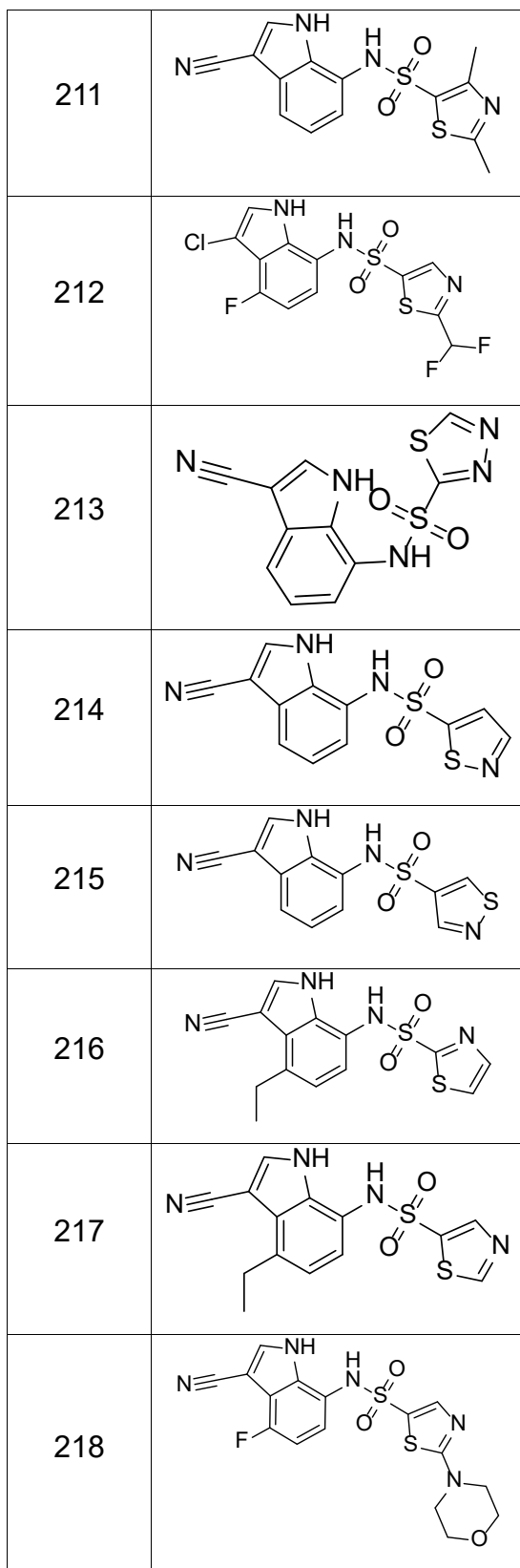
10

15

20

25

30



5

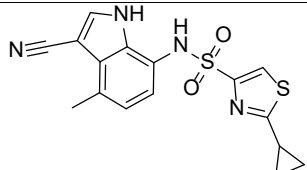
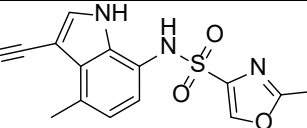
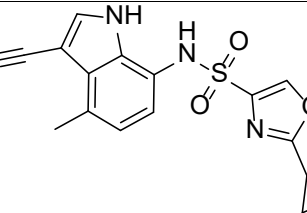
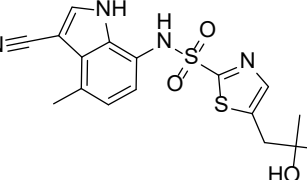
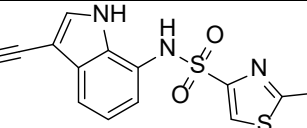
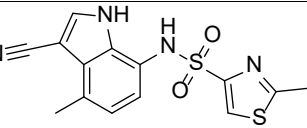
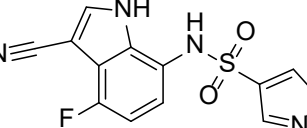
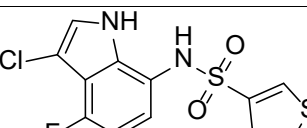
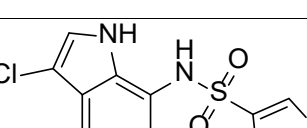
10

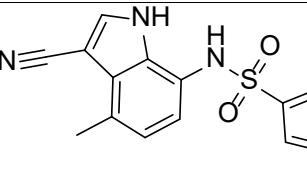
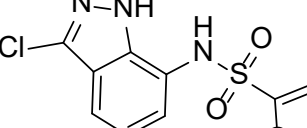
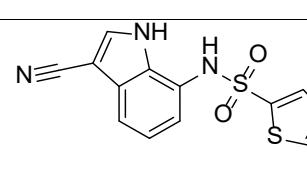
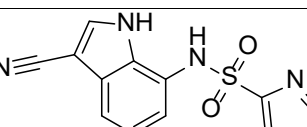
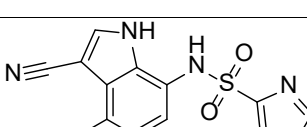
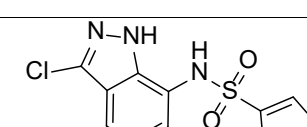
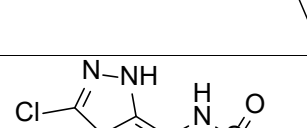
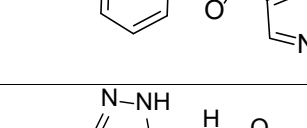
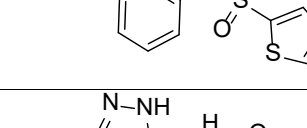
15

20

25

30

228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	

237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	

5

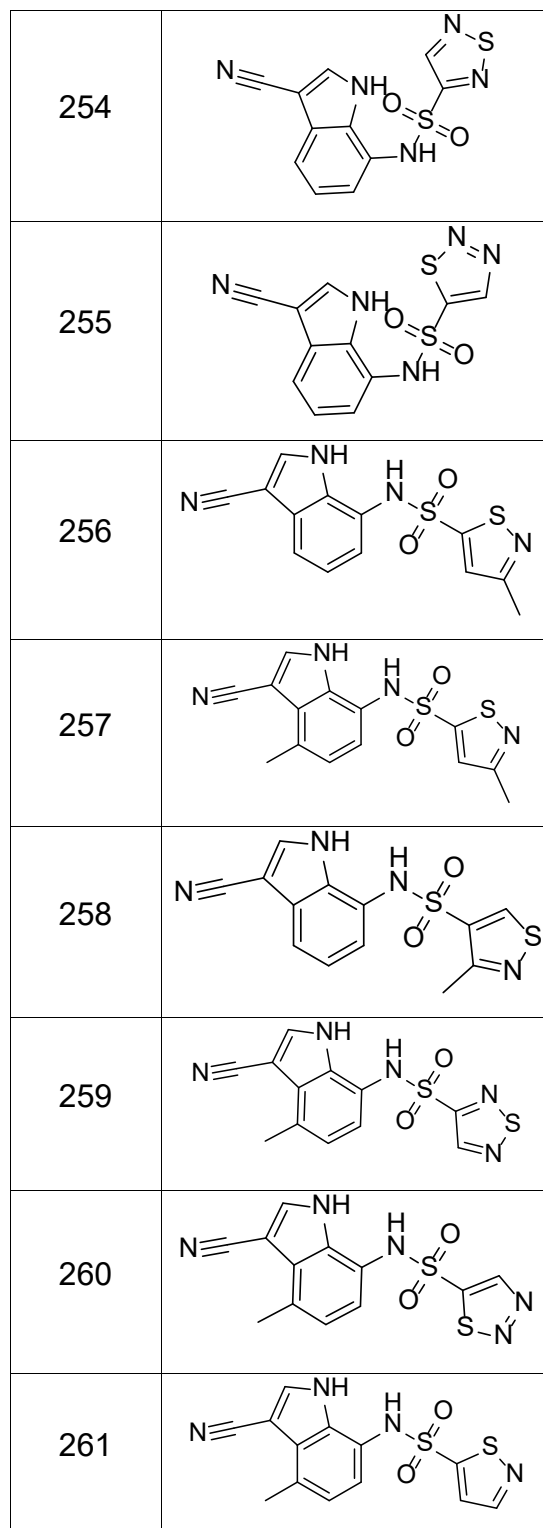
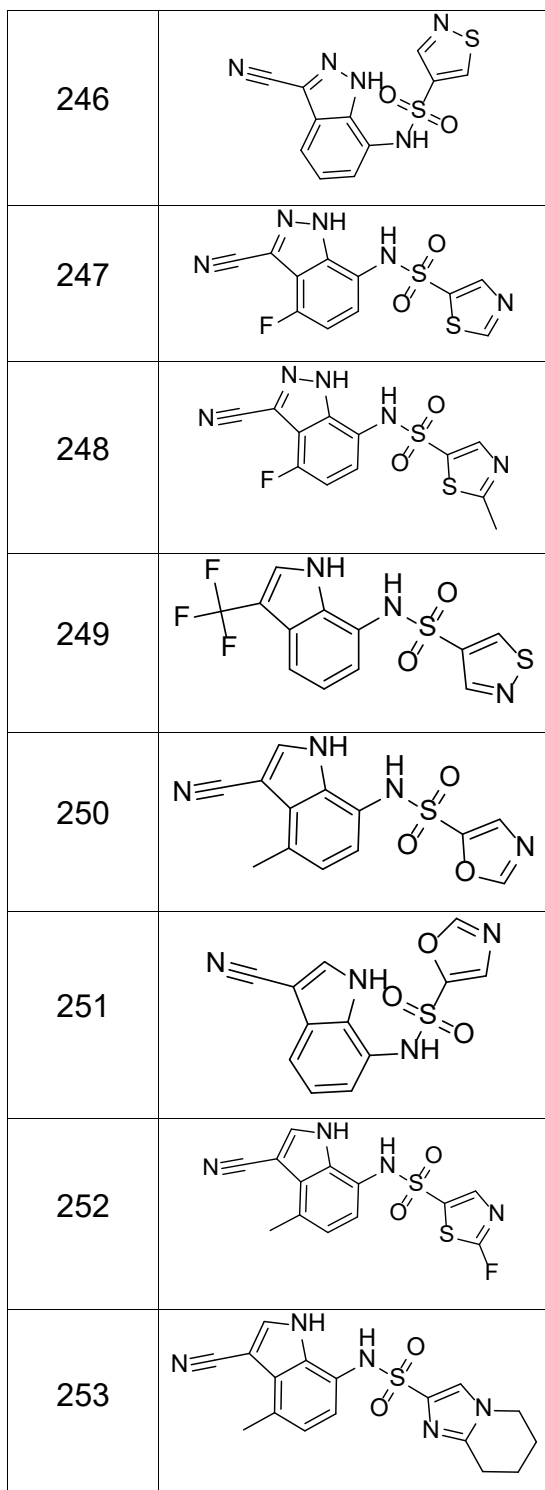
10

15

20

25

30



5

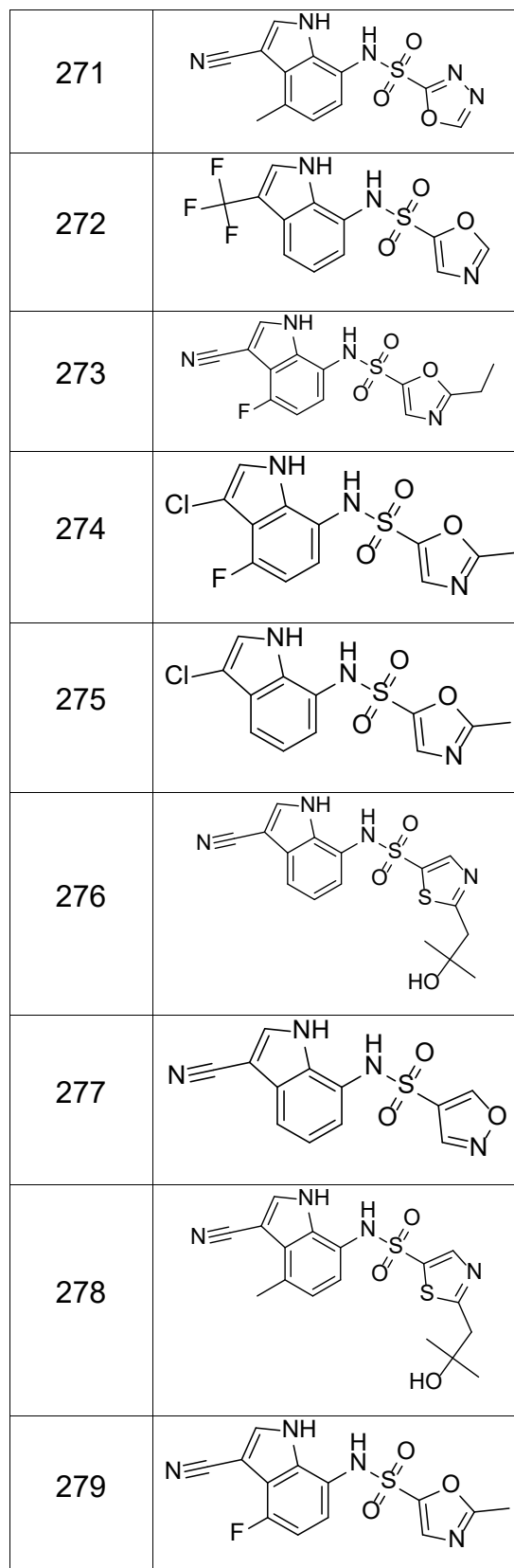
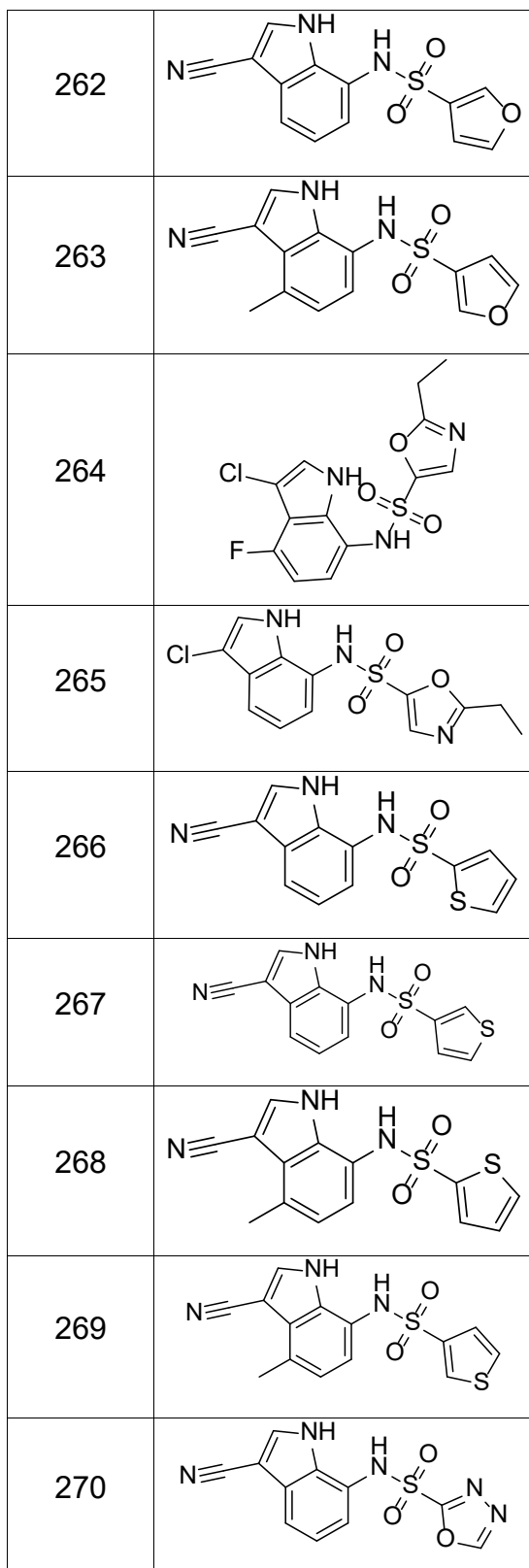
10

15

20

25

30



5

10

15

20

25

30

280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	

289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	

5

10

15

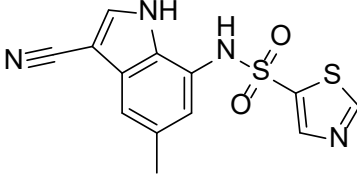
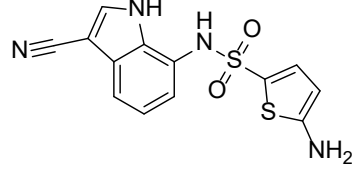
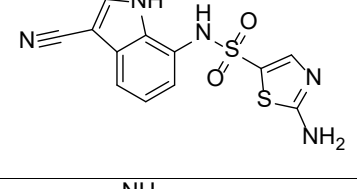
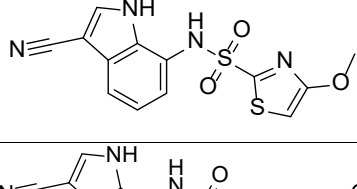
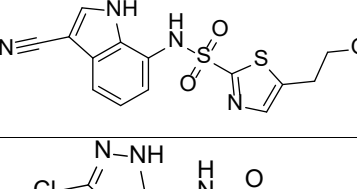
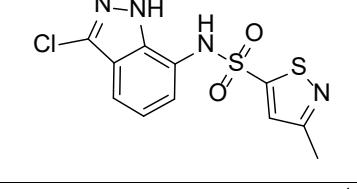
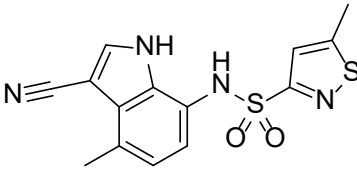
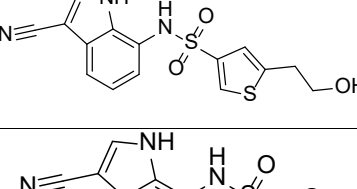
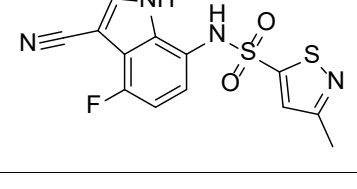
20

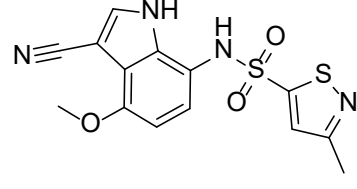
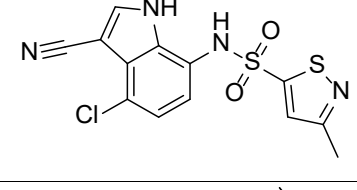
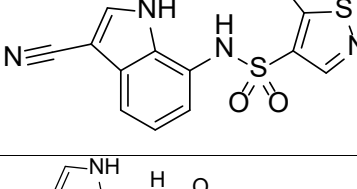
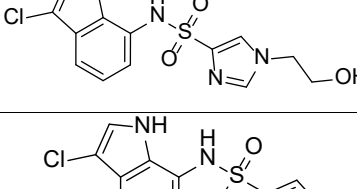
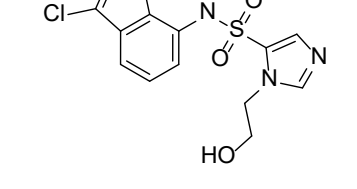
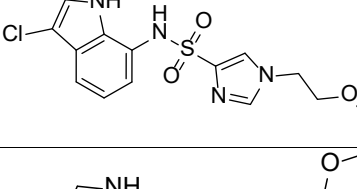
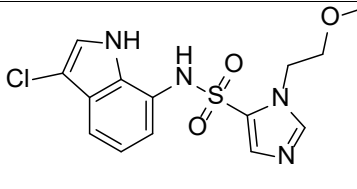
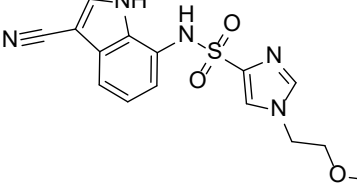
25

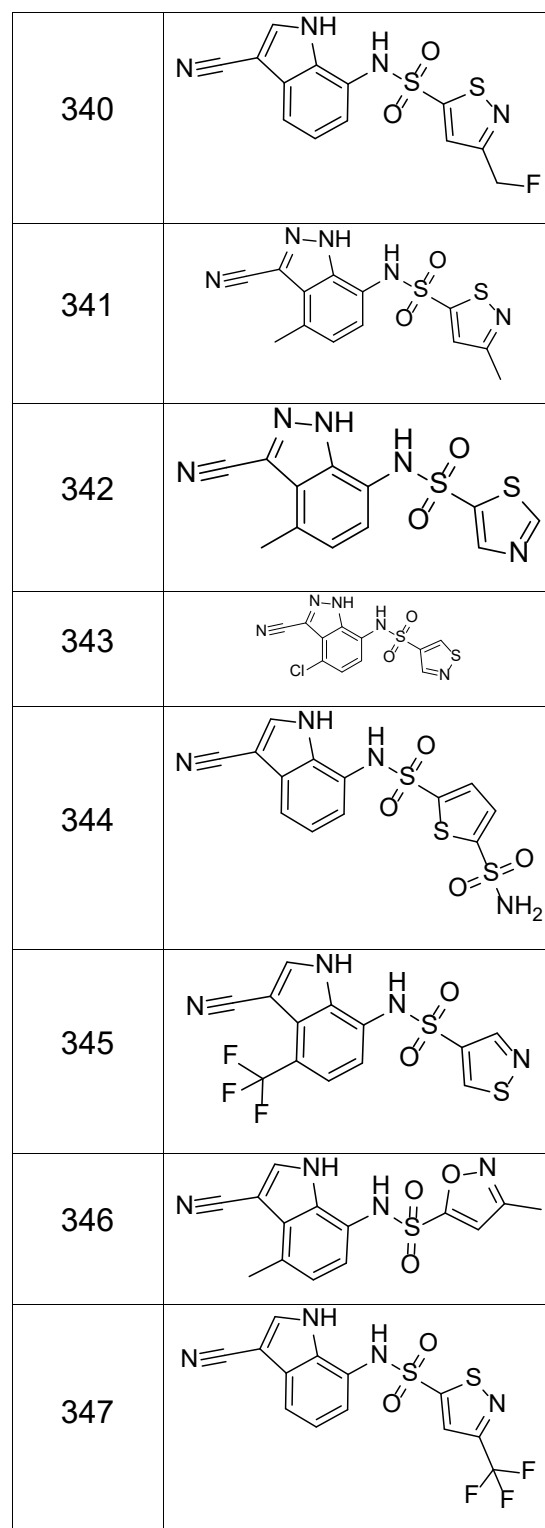
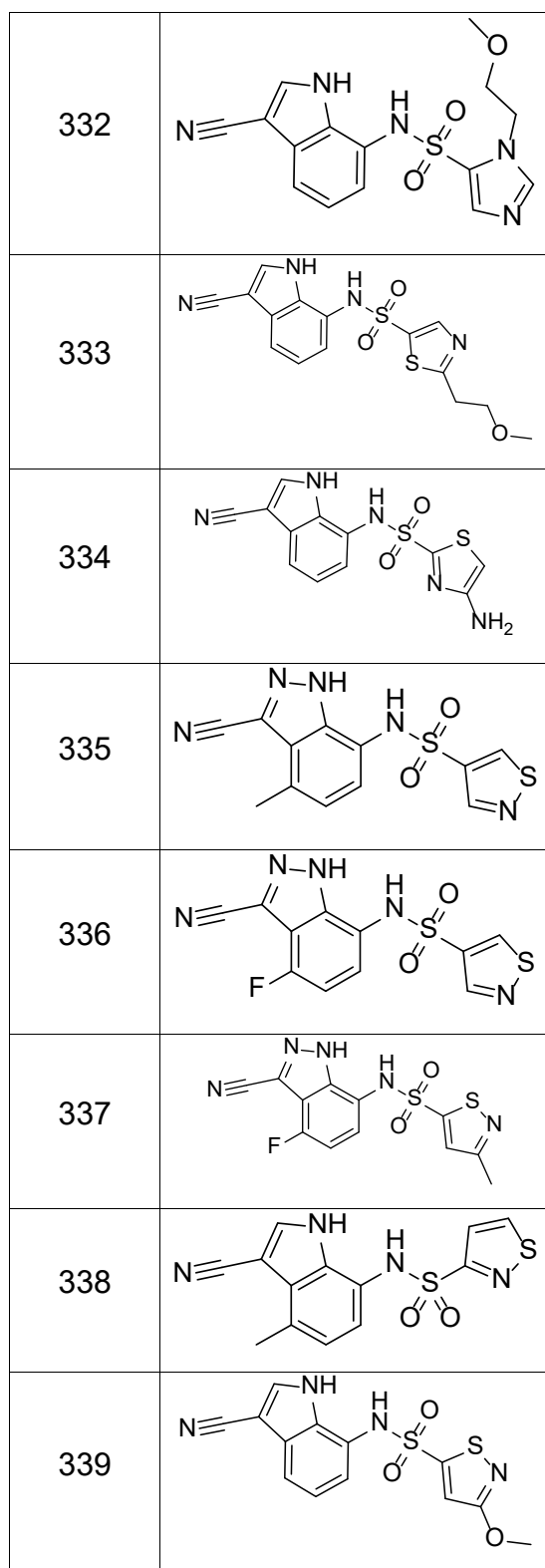
30

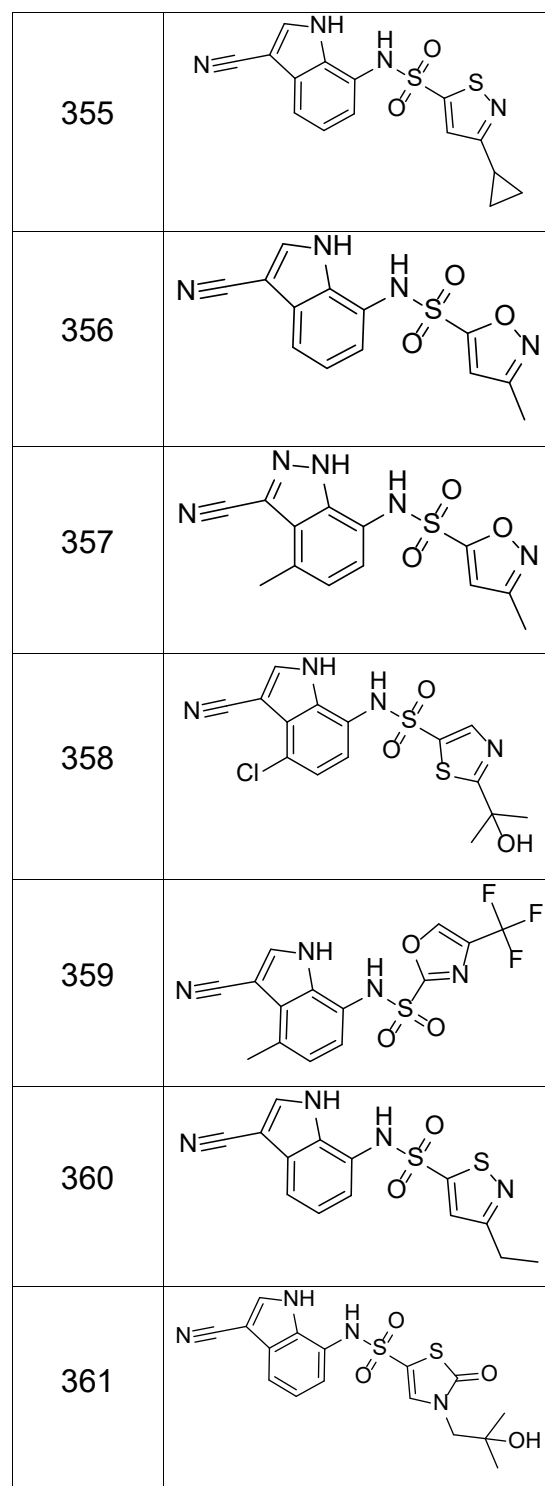
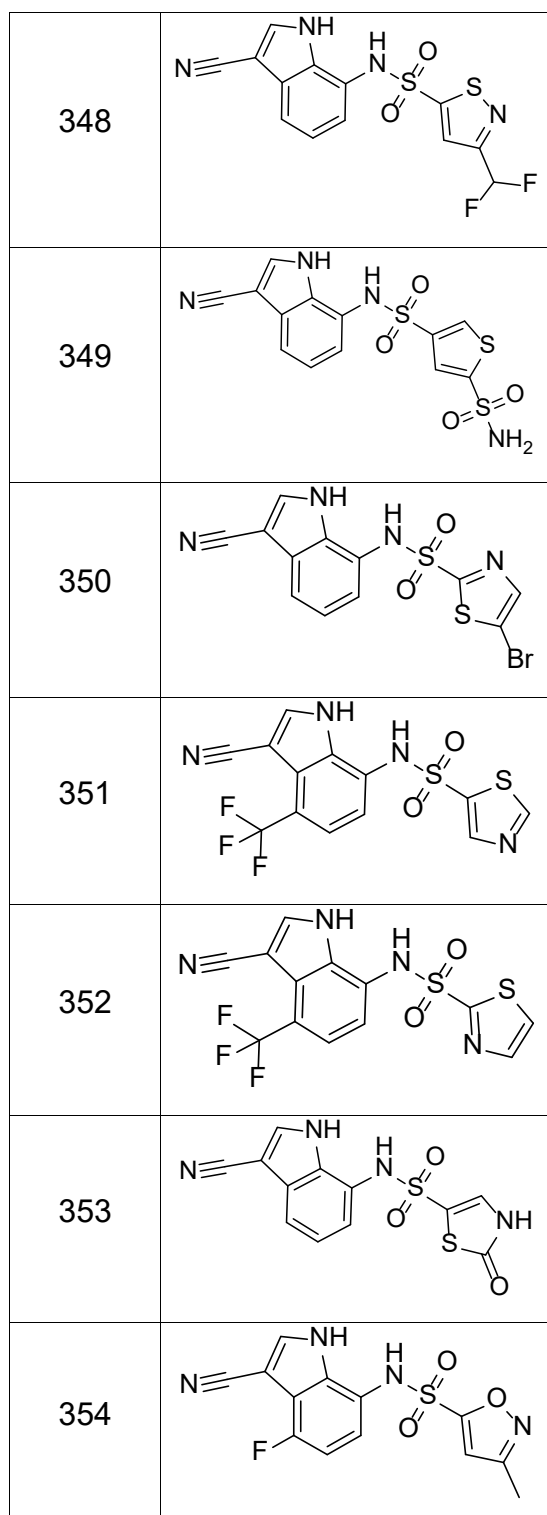
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	
305	

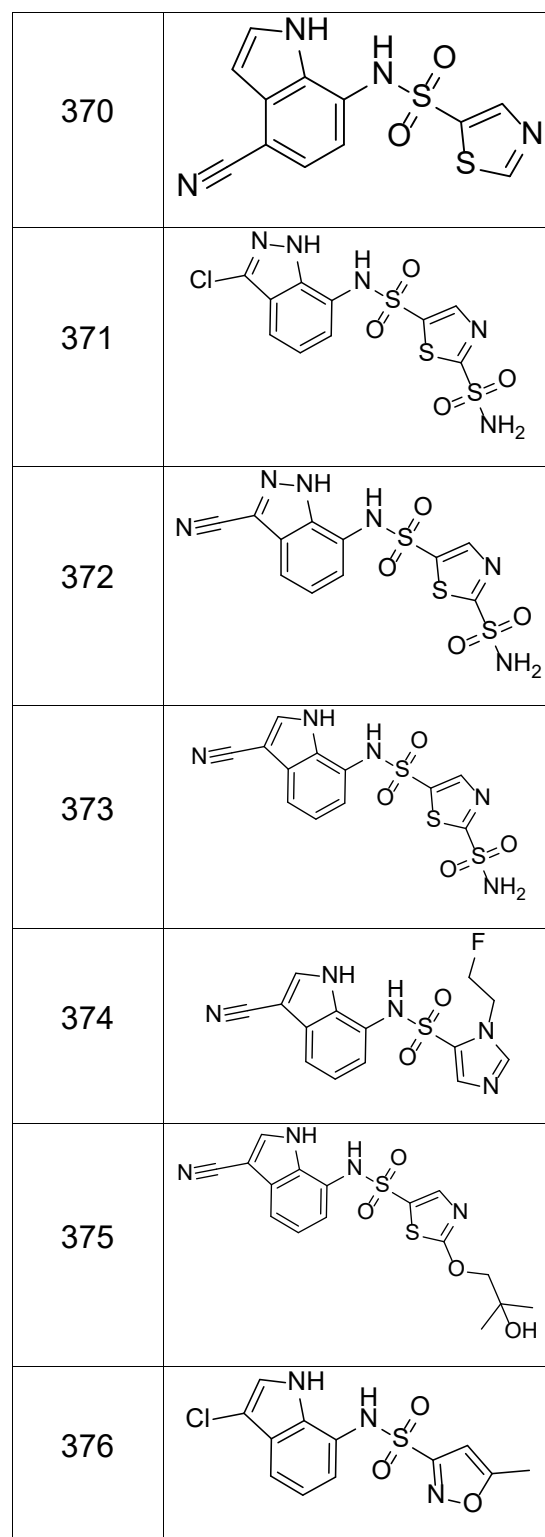
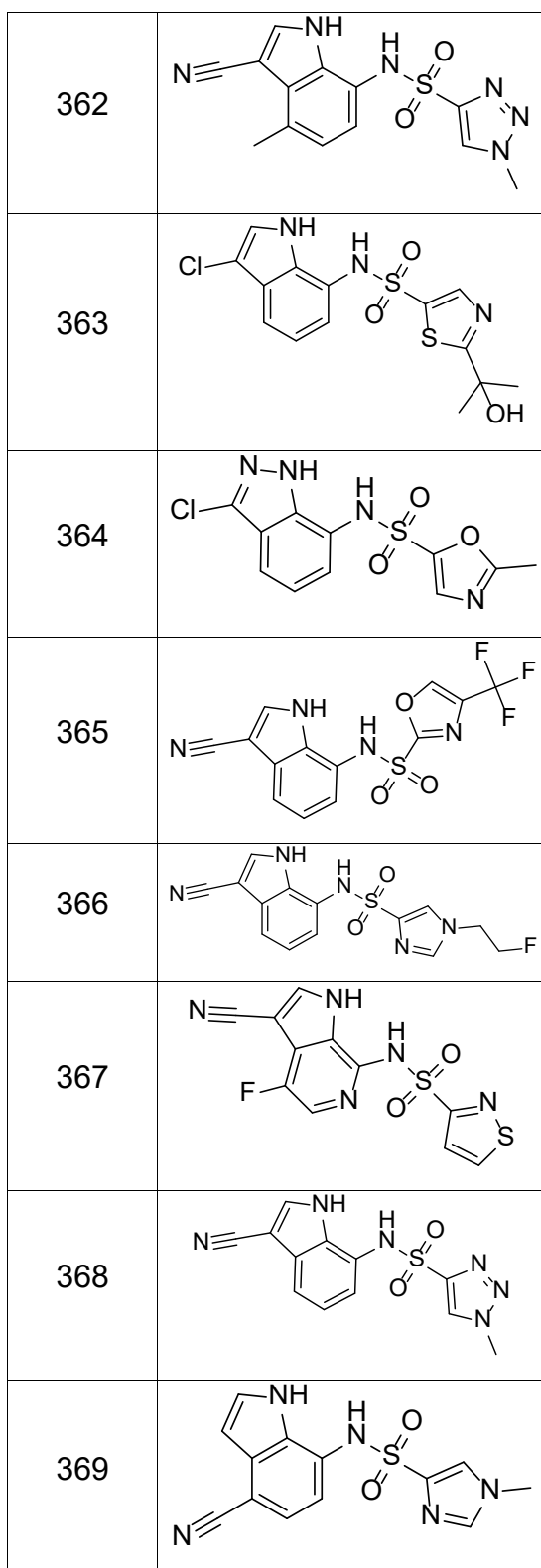
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	

315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	
322	
323	

324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	







5

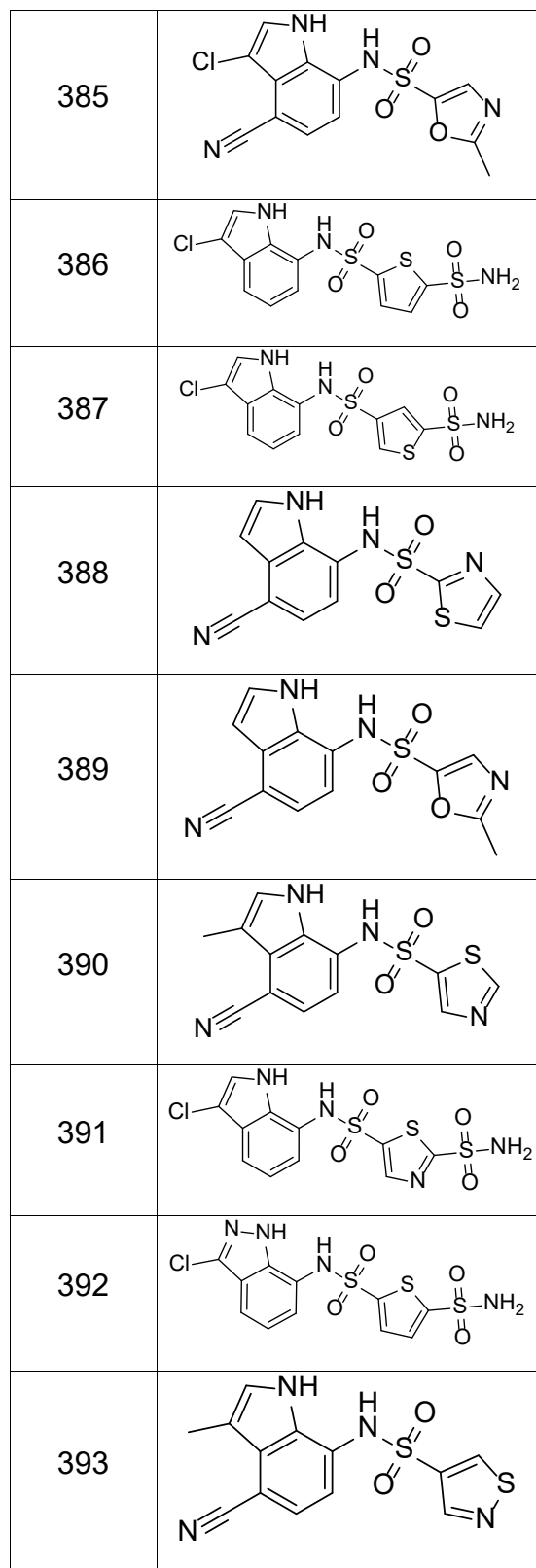
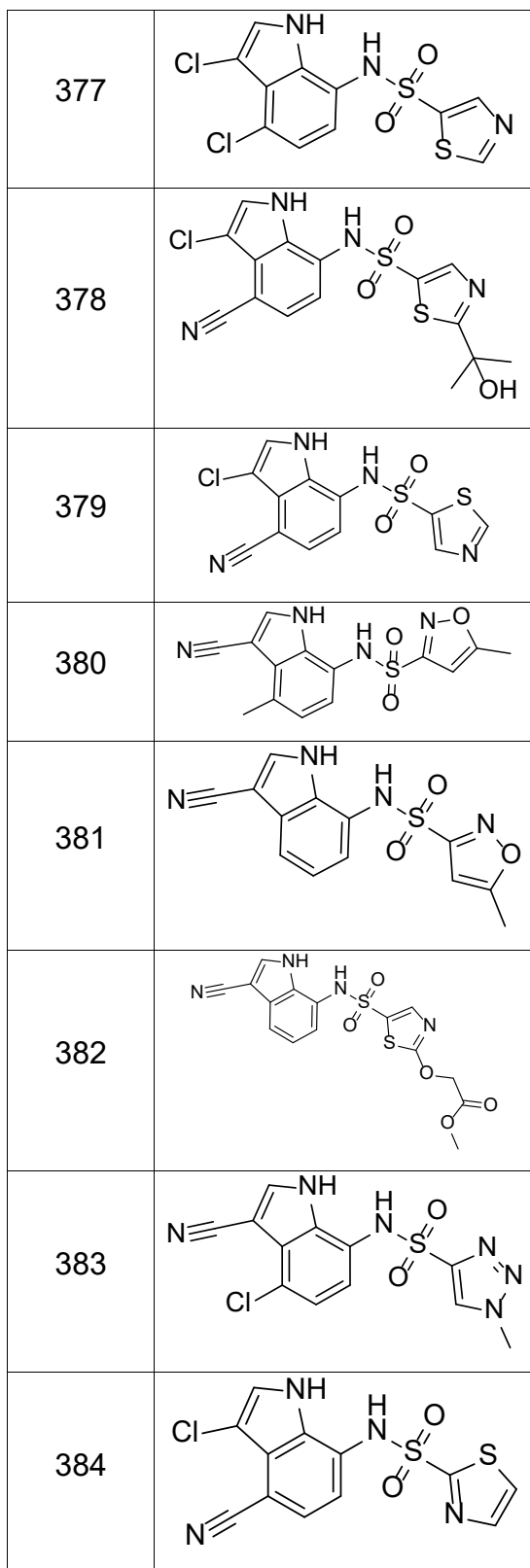
10

15

20

25

30



5

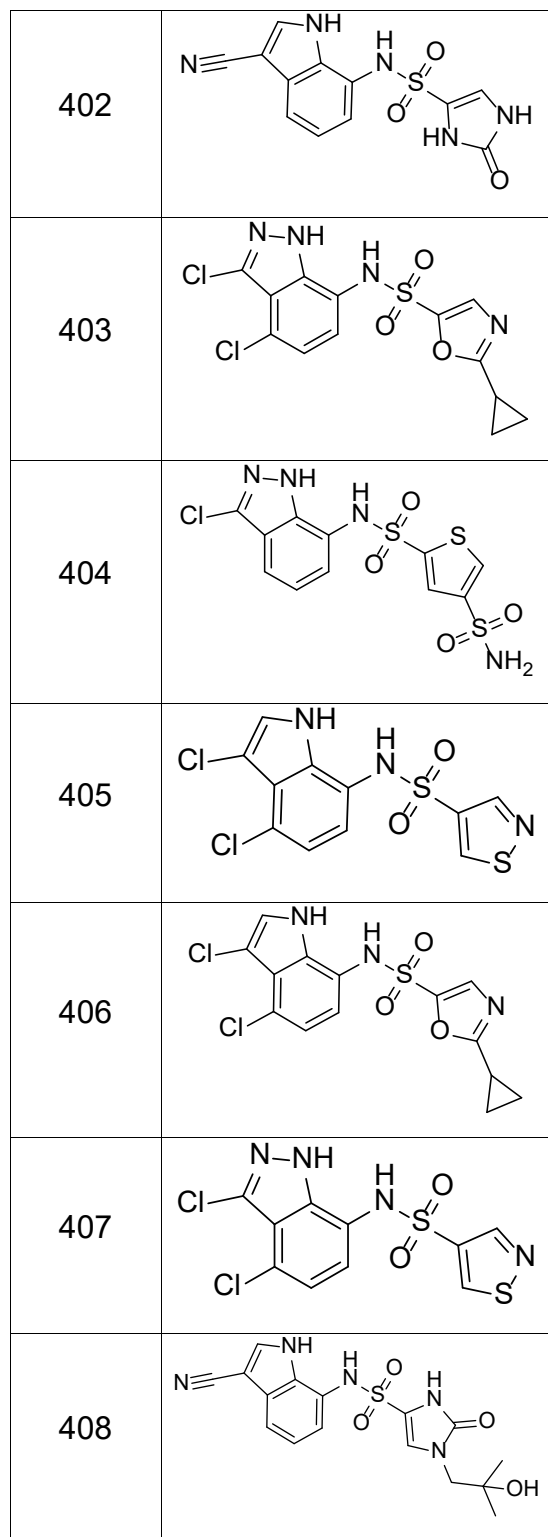
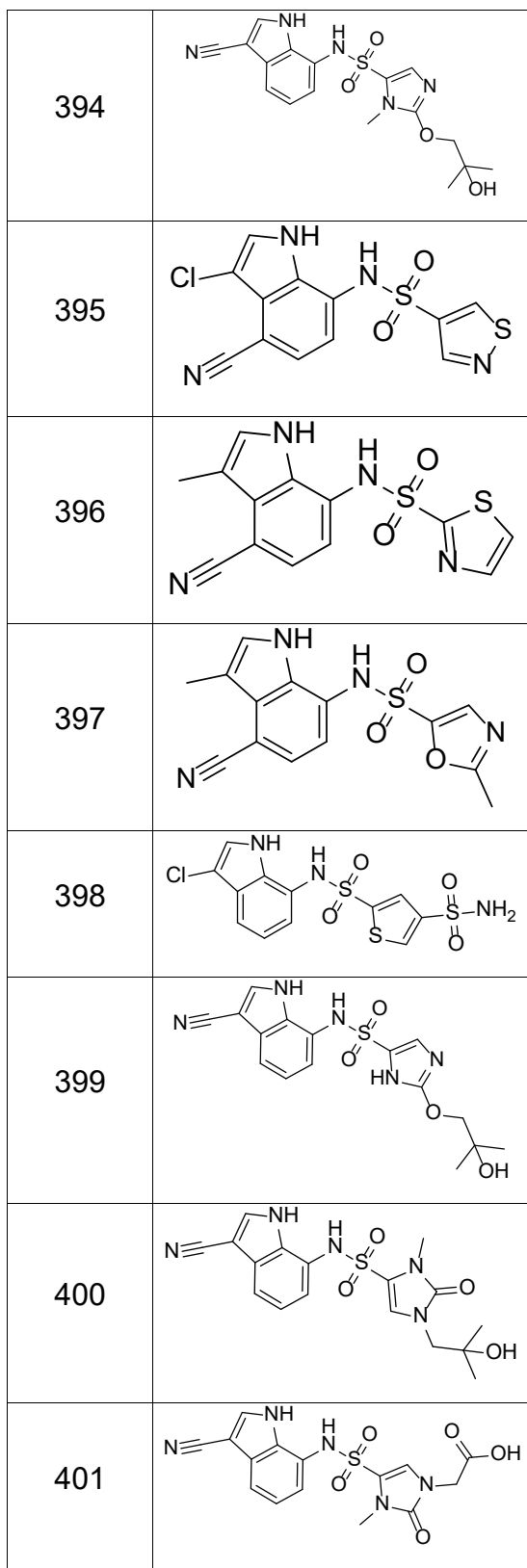
10

15

20

25

30



409	
410	
411	
412	
413	
414	

415	
416	
417	
418	
419	
420	

Salvo que se indique lo contrario, también se entiende que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas isoméricas (p. ej., enantioméricas, diastereoméricas, *cis-trans*, conformacionales y rotacionales) de la estructura. Por ejemplo, se incluyen en esta memoria descriptiva las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (*Z*) y (*E*), y los isómeros conformacionales (*Z*) y (*E*), a menos que se indique específicamente solo uno de los isómeros. Por lo tanto, los isómeros

estereoquímicos simples, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, *cis/trans*, conformacionales y rotacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la divulgación. En algunos casos, los compuestos divulgados en el presente documento son estereoisómeros. Se denominan "estereoisómeros" a los compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir como un único estereoisómero o como una mezcla de estereoisómeros. La estereoquímica de los compuestos mostrados en el presente documento indica una estereoquímica relativa, no absoluta, salvo que se indique lo contrario. Como se refiere en el presente documento, un estereoisómero, diastereómero o enantiómero único se refiere a un compuesto que es al menos más del 50 % del estereoisómero, diastereómero o enantiómero indicado y, en algunos casos, al menos el 90 % o 95 % del estereoisómero, diastereómero o enantiómero indicado.

Salvo que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la divulgación están dentro del alcance de la divulgación.

Además, salvo que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también se entiende que incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución del hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente divulgación. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos. Tales compuestos, especialmente los análogos del deuterio, también pueden ser útiles desde el punto de vista terapéutico.

Los compuestos de la divulgación se definen en el presente documento por sus estructuras y/o nombres químicos. Cuando un compuesto se denomina tanto por su estructura química como por su nombre químico, y la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser útiles como moduladores de RBM39, tal como inhibidores de RBM39. Estos compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos asociados con la actividad anómala de RBM39, p. ej., cáncer, en un

5 paciente.

Definiciones

Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos saturados de cadena lineal y ramificados que contienen de uno a treinta átomos de carbono, por ejemplo, de uno a veinte átomos de carbono o de uno a diez átomos de carbono. El término C_n significa que el grupo alquilo tiene

10 "n" átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_6 se refiere a un grupo alquilo que tiene 6 átomos de carbono. Alquilo C_1 - C_6 se refiere a un grupo alquilo que tiene un número de átomos de carbono que abarca todo el intervalo (p. ej., 1 a 6 átomos de carbono), así como todos los subgrupos (p. ej., 1-6, 2-6, 1-5, 3-6, 1, 2, 3, 4, 5 y 6

15 átomos de carbono). Algunos ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo (2-metilpropilo) y t-butilo (1,1-dimetiletilo). Salvo que se indique lo contrario, un grupo alquilo puede ser un grupo alquilo no sustituido o un grupo alquilo sustituido.

El término "haloalquilo" utilizado en el presente documento se refiere a un

20 grupo alquilo definido en el presente documento que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "alquilenos" utilizado en el presente documento se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente. Por ejemplo, el término "alquilenohalo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo halo. Por ejemplo, un grupo

25 alquilenos puede ser $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-$. El término C_n significa que el grupo alquilenos tiene "n" átomos de carbono. Por ejemplo, alquilenos C_{1-6} se refiere a un grupo alquilenos que tiene un número de átomos de carbono que abarca todo el intervalo, así como todos los subgrupos, como se ha descrito anteriormente para los grupos "alquilo". Salvo que se indique lo contrario, un grupo alquilenos puede ser un grupo

30 alquilenos no sustituido o un grupo alquilenos sustituido.

Como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico alifático que contiene de tres a diez átomos de carbono (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono). El término C_n significa que el grupo cicloalquilo tiene "n" átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C_5 se denomina a un grupo cicloalquilo que tiene 5 átomos de carbono en el anillo. cicloalquilo C_3 - C_{10} se refiere a los grupos cicloalquilo que tienen un número de átomos de carbono que abarca todo el intervalo (p. ej., de 3 a 10 átomos de carbono), así como todos los subgrupos (p. ej., 1-10, 2-10, 3-10, 4-10, 5-10, 6-10, 7-10, 8-10, 9-10, 1-9, 2-9, 3-9, 4-9, 5-9, 6-9, 7-9, 8-9, 1-8, 2-8, 3-8, 4-8, 5-8, 6-8, 7-8, 1-7, 2-7, 3-7, 4-7, 5-7, 6-7, 1-6, 2-6, 3-6, 4-6, 5-6, 1-5, 2-5, 3-5, 4-5, 1-4, 2-4, 3-4, 1-3, 2-3, 1-2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 átomos de carbono). Algunos ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Salvo que se indique lo contrario, un grupo cicloalquilo puede ser un grupo cicloalquilo no sustituido o un grupo cicloalquilo sustituido. Los grupos cicloalquilo descritos en el presente documento pueden aislarse o fusionarse con otro grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo y/o un grupo heteroarilo. Cuando un grupo cicloalquilo se fusiona con otro grupo cicloalquilo, cada uno de los grupos cicloalquilo puede contener de tres a ocho átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario. Salvo que se indique lo contrario, un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se utiliza en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se define de forma similar al cicloalquilo, salvo que el anillo contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. En particular, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo que contiene un total de 5 o 6 átomos, de los cuales 1, 2 o 3 de los átomos del anillo son heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen piperdina, pirazolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dihidrofurano, morfolina y similares.

Los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden ser sistemas de anillos saturados o parcialmente insaturados opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno a tres grupos, seleccionados independientemente alquilo, alquilen-OH, C(O)NH₂, NH₂ oxo (=O), arilo, alquilenhalo, halo y OH. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente N-sustituidos con alquilo (p. ej., metilo o etilo), alquilen-OH, alquilenearilo y alquilenoheteroarilo. Los grupos heterocicloalquilo descritos en el presente documento pueden aislarse o fusionarse con otro grupo heterocicloalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo y/o un grupo heteroarilo. Cuando un grupo heterocicloalquilo se fusiona con otro grupo heterocicloalquilo, entonces cada uno de los grupos heterocicloalquilo puede contener de tres a doce átomos de anillo en total, y de uno a tres heteroátomos. Salvo que se indique lo contrario, un grupo heterocicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 5 a 12 átomos de anillo en total, y que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre en el anillo aromático. En particular, los heteroarilos descritos en el presente documento contienen 5 o 6 átomos totales de anillo, y contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre en el anillo aromático. Salvo que se indique lo contrario, un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, y en particular de uno a tres, sustituyentes como se describe en el presente documento. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, aunque no de forma limitativa, tienilo, furilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, triazinilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, 1,4-dihidropirrol[3,2-*b*]pirrolilo, 1,6-dihidropirrol[2,3-*b*]pirrolilo, 6*H*-furo[2,3-*b*]pirrolilo, 4*H*-furo[3,2-*b*]pirrolilo, 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrolilo, 4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrolilo, 1*H*-indolilo, 2*H*-isoindolilo, indolizilo, 1*H*-indazolilo, bencimidazolilo, 7-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 1,2-bencisotiazolilo, 2,1-bencisotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 1,2-benzoisotiazol-3(2*H*)-onilo, adenilo, guanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, ftalazilo, quinazolilo, cinolilo, 1,8-

naftiridilo, pirido[3,2-*d*]pirimidilo, pirido[4,3-*d*]pirimidilo, pirido[3,4-*b*]pirazol, pirido[2,3-*b*]pirazol, pteridilo, 2*H*-cromo-2-onilo, 2*H*-benzo[*e*][1,2]oxacilo, quinolin-2(1*H*)-onilo e isoquinolin-1(2*H*)-onilo.

5 Como se utiliza en el presente documento, el término "alcoxi" o "alcoxilo" se refiere en el presente documento a un grupo "-O-alquilo". El grupo alcoxi o alcoxilo puede estar sin sustituir o sustituido.

10 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto o combinación de compuestos activos terapéuticamente que mejora, atenúa o elimina uno o más síntomas de una enfermedad o afección particular (por ejemplo, cáncer), o impide o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o afección particular.

15 Como se utiliza en el presente documento, los términos "paciente" y "sujeto" pueden emplearse indistintamente y significan animales, tales como perros, gatos, vacas, caballos y ovejas (es decir, animales no humanos) y seres humanos. Los pacientes o sujetos en particular son mamíferos (p. ej., seres humanos).

20 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que la sustancia referenciada, tal como un compuesto de la presente divulgación, o una formulación que contiene el compuesto, o un excipiente en particular, son seguros y adecuados para su administración a un paciente o sujeto. La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio que no interfiere en la eficacia de la actividad biológica del principio o principios activos y no es tóxico para el hospedador a quien se administra.

25 Como se utiliza en el presente documento, el término "excipiente" significa cualquier aditivo, portador, diluyente, adyuvante u otro ingrediente farmacéuticamente aceptable, distinto del principio activo farmacéutico (PA).

Sales farmacéuticamente aceptables

30 Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma libre o, en su caso, en forma de sales. Aquellas sales que son farmacéuticamente aceptables son de particular interés ya que son útiles para administrar los

compuestos descritos a continuación con fines médicos. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables son útiles en los procesos de fabricación, para fines de aislamiento y purificación y, en algunos casos, para usar en la separación de formas estereoisoméricas de los compuestos de la divulgación o productos intermedios de la misma.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de un compuesto que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin provocar efectos secundarios indebidos, como toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporado por referencia en el presente documento a. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos.

Cuando el compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo básico, o un bioisómero suficientemente básico, las sales de adición ácida pueden prepararse 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislando la sal así formada. En la práctica, las sales de adición ácida pueden ser una forma más conveniente para usar y el uso de la sal equivale al uso de la forma básica libre.

Algunos ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y no tóxicas son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica como el

intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

Cuando el compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo carboxilo o un bioisóster suficientemente ácido, pueden prepararse sales de adición de base 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal así formada. En la práctica, podría ser más conveniente el uso de la sal de adición de base, y el uso de la forma de sal equivale inherentemente al uso de la forma de ácido libre. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (p. ej., sodio, litio y potasio), metales alcalinotérreos (p. ej., magnesio y calcio), amonio y N^+ (alquil C_{1-4}). Esta divulgación también prevé la cuaternización de cualquiera de los grupos básicos que contienen nitrógeno de los compuestos divulgados en el presente documento. Mediante dicha cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

Las sales básicas por adición incluyen sales metálicas y aminas farmacéuticamente aceptables. Entre las sales metálicas adecuadas se incluyen las de sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Suelen preferirse las sales de sodio y potasio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, en su caso, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Las sales de adición de bases

inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases metálicas que incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc y similares. Las sales de adición de bases amínicas adecuadas se preparan desde aminas que se utilizan frecuentemente en química medicinal debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico. Amoniacó, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibencilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, dehidroacetilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, dicitclohexilamina y similares.

Otros ácidos y bases, aunque no sean en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como productos intermedios para obtener los compuestos descritos en el presente documento y sus sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables.

Debe entenderse que un compuesto descrito en el presente documento puede estar presente como una mezcla o combinación de diferentes sales farmacéuticamente aceptables. También se contemplan mezclas/combinaciones de compuestos en forma libre y sales farmacéuticamente aceptables.

Formulaciones farmacéuticas, dosificación y vías de administración

Se proporcionan además formulaciones farmacéuticas (denominadas como alternativa composiciones a lo largo del presente documento) que comprenden un compuesto como el descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a un sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz, solos o como parte de una composición o formulación farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos pueden administrarse todos a la vez, varias veces o de manera sustancialmente

uniforme a lo largo de un período de tiempo. También se observa que la dosis del compuesto puede variar con el tiempo.

Una pauta de administración particular para un sujeto concreto dependerá, en parte, del compuesto, la cantidad de compuesto administrado, la vía de administración y la causa y el alcance de cualquier efecto secundario. La cantidad de compuesto administrada a un sujeto (p. ej., un mamífero, tal como un ser humano) de acuerdo con la divulgación debe ser suficiente para afectar a la respuesta deseada durante un periodo de tiempo razonable. La dosis depende normalmente de la vía, el momento y la frecuencia de administración. Por consiguiente, el médico valora la dosis y modifica la vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo, y las técnicas convencionales de búsqueda de intervalos son conocidas por las personas habituales en la materia.

A título meramente ilustrativo, el método comprende la administración, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de compuesto o más, en función de los factores mencionados anteriormente. En otras realizaciones, la dosis está en el intervalo de 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; o de 5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; o de 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. Algunas afecciones requieren un tratamiento prolongado, que puede implicar o no la administración de dosis más bajas del compuesto a lo largo de múltiples administraciones. Si se desea, una dosis del compuesto se administra como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas farmacéuticas unitarias. El periodo de tratamiento dependerá de la afección concreta y del tipo de dolor, y puede durar desde un día hasta varios meses.

Algunos métodos adecuados de administración de una composición fisiológicamente aceptable, tal como una composición farmacéutica que comprende los compuestos que se han divulgado en la presente memoria son bien conocidos en la técnica. Aunque puede utilizarse más de una vía para administrar un compuesto, una vía en particular puede proporcionar una reacción más inmediata y

más eficaz que otra. Según las circunstancias, una composición farmacéutica que comprende el compuesto se aplica o instila en cavidades corporales, se absorbe a través de la piel o las mucosas, se ingiere, se inhala y/o se introduce en el aparato circulatorio. Por ejemplo, en determinadas circunstancias, será deseable

5 administrar una composición farmacéutica que comprenda el agente por vía oral, mediante inyección por vía intravenosa, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimatosa), intracerebroventricular, intramuscular, intraocular, intraarterial, intraportal, intralesional, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal, intranasal, enteral, tópica, sublingual,

10 uretral, vaginal o rectal, por sistemas de liberación sostenida o por dispositivos de implantación. Si se desea, el compuesto se administra regionalmente mediante administración intratecal, intracerebral (intraparenquimatosa), intracerebroventricular o intraarterial o intravenosa alimentando la región de interés. Como alternativa, la composición se administra localmente mediante la implantación

15 de una membrana, esponja u otro material apropiado sobre el que se haya absorbido o encapsulado el compuesto deseado. Cuando se utiliza un dispositivo de implantación, el dispositivo se implanta, en un aspecto, en cualquier tejido u órgano adecuado, y la administración del compuesto deseado se realiza, por ejemplo, mediante difusión, bolo de liberación prolongada o administración

20 continua.

Para facilitar la administración, el compuesto se formula, en varios aspectos, en una composición fisiológicamente aceptable que comprende un portador (p. ej., vehículo, adyuvante o diluyente). El portador concreto empleado está limitado únicamente por consideraciones fisicoquímicas, tales como la solubilidad y la falta

25 de reactividad con el compuesto, y por la vía de administración. Los portadores fisiológicamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Las formas farmacéuticas ilustrativas adecuadas para usar inyectables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles (por ejemplo, véase la patente de

30 EE. UU. n.º 5.466.468). Las formulaciones inyectables se describen en más detalle

en, p. ej., *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Co., Filadelfia. Pa., Banker y Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982) y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., páginas 622-630 (1986)). Una composición farmacéutica que comprende el compuesto se coloca, en un aspecto, dentro de envases, junto con material de envasado que proporciona instrucciones relativas al uso de tales composiciones farmacéuticas. Generalmente, dichas instrucciones incluyen una expresión tangible que describe la concentración de reactivo, así como, en ciertas realizaciones, las cantidades relativas de ingredientes excipientes o diluyentes (p. ej., agua, solución salina o PBS) que pueden ser necesarios para reconstituir la composición farmacéutica.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados se incluyen el agua, el etanol, los polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La contaminación por microorganismos puede impedirse mediante la adición de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de las composiciones farmacéuticas inyectables puede conseguirse mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o portador) inerte habitual, como citrato sódico o fosfato dicálcico, o (a) cargas o extensores, como por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes, como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; (c) humectantes, como, por ejemplo, glicerol; (d) agentes disgregantes, como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos complejos y carbonato de sodio; (e) retardadores de la disolución, como, por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de la absorción, como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes como, por ejemplo, caolín y bentonita; y (i) lubricantes como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, o mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas y los comprimidos, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden usarse como relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas, tales como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, como los recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Las formas farmacéuticas sólidas pueden contener también agentes opacificantes. Además, las formas farmacéuticas sólidas pueden ser composiciones de inclusión, de tal manera que liberen el compuesto o compuestos activos en una determinada parte del tubo intestinal de forma retardada. Algunos ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse son las sustancias poliméricas y las ceras. El compuesto activo también puede estar en forma de microencapsulado, opcionalmente con uno o más excipientes.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, la forma farmacéutica líquida puede contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de semilla de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes. Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, sorbitol polioxietilenado y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administración rectal son preferentemente supositorios, que pueden prepararse mezclando los compuestos de la divulgación con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente normal, pero líquidos a temperatura corporal, y por tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

Las composiciones utilizadas en los métodos de la invención pueden formularse en micelas o liposomas. Tales formulaciones incluyen micelas o liposomas estabilizados estéricamente y micelas o liposomas mixtos estabilizados estéricamente. Tales formulaciones pueden facilitar la administración intracelular, ya que se sabe que las bicapas lipídicas de liposomas y micelas se fusionan con la

membrana plasmática de las células y liberan los contenidos atrapados en el compartimento intracelular.

Una vez formuladas, las soluciones se administrarán de forma compatible con la posología y de tal manera que sean terapéuticamente eficaces. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas tales como soluciones inyectables, cápsulas de liberación de fármacos y similares. Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución debe tamponarse adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido debe hacerse primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas en particular son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal.

La frecuencia de dosificación dependerá de los parámetros farmacocinéticos de los agentes y de las vías de administración. Un experto en la materia determinará la formulación farmacéutica óptima en función de la vía de administración y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18.^a Ed. (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA, páginas 1435-1712, incorporadas por referencia en el presente documento a. Dichas formulaciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación *in vivo* y la velocidad de eliminación *in vivo* de los agentes administrados. Según la vía de administración, puede calcularse una dosis adecuada en función del peso corporal, la superficie corporal o el tamaño de los órganos. Los expertos habituales en la materia pueden seguir perfeccionando los cálculos necesarios para determinar la dosis de tratamiento adecuada sin necesidad de realizar experimentos excesivos, especialmente a la luz de la información sobre dosificación y los ensayos divulgados en el presente documento, así como de los datos farmacocinéticos observados en animales o en ensayos clínicos con seres humanos.

La dosificación precisa que se debe emplear depende de varios factores, incluyendo el hospedador, ya sea en medicina veterinaria o humana, la naturaleza y gravedad de la afección, es decir, enfermedad o trastorno, que se esté tratando, el modo de administración y la sustancia activa concreta empleada. Los compuestos

pueden administrarse por cualquier vía convencional, en particular por vía enteral y, en un aspecto, por vía oral en forma de comprimidos o cápsulas. Los compuestos administrados pueden estar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, según proceda, para usar como producto farmacéutico, en particular para usar en el tratamiento profiláctico o curativo de una enfermedad de interés. Estas medidas ralentizarán el ritmo de avance del estado de enfermedad y ayudarán al cuerpo a invertir la dirección del proceso de forma natural.

Se apreciará que las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento de la invención son útiles en los campos de la medicina humana y la medicina veterinaria. Por tanto, el sujeto a tratar es, en un aspecto, un mamífero. En otro aspecto, el mamífero es un ser humano.

En las jurisdicciones que prohíben patentar métodos que se practiquen en el cuerpo humano, el significado de "administrar" una composición a un sujeto humano se limitará a la prescripción de una sustancia controlada que un sujeto humano se autoadministre mediante cualquier técnica (p. ej., por vía oral, inhalación, aplicación tópica, inyección, inserción, etc.). Se prevé la interpretación más amplia razonable que sea coherente con las leyes o reglamentos que definen la materia objeto patentable. En las jurisdicciones que no prohíben patentar métodos practicados sobre el cuerpo humano, la "administración" de composiciones incluye tanto los métodos practicados sobre el cuerpo humano como también las actividades anteriores.

Métodos de utilización

Los compuestos descritos en el presente documento pueden modular la RBM39. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben la RBM39. En diferentes realizaciones, los compuestos inducen la degradación de RBM39, es decir, los compuestos son degradadores de RBM39.

La expresión "degradador de RBM39", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de inducir la degradación de la formación por parte de la proteína RBM39 de un complejo entre la proteína RBM39 y cualquier parte de un complejo E3 ubiquitina ligasa.

Aunque se ha identificado que la RBM39 está asociada a la progresión maligna en una serie de cánceres sólidos y hemáticos, sigue habiendo una gran necesidad y oportunidad de un enfoque mejorado para modular la actividad de esta proteína. Por ejemplo, RBM39 es vital para la supervivencia de células de cáncer colorrectal *in vitro* e *in vivo* (Owa, *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry.*, 42(19), 3789-3799 (1999); Han, *et al.*, *Science.*, 356(6336), (2017); Ozawa, *et al.*, *Eur J Cancer*, 37(17), 2275-2282 (2001); Sillars-Hardebol, *et al.*, *Gut.*, (61), 1568-1575 (2012); Uehara, *et al.*, *Nat Chem Biol.*, 13, 675-680 (2017)), se ha implicado en la progresión del cáncer de mama, donde media en el corte y empalme alternativo del VEGF (Mercier, *et al.*, *Am J Pathol.* 174(4), 1172-1190 (2009)), y también se regula al alza en los tejidos humanos de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, *Non-Small Cell Lung Cancer*) en comparación con los tejidos pulmonares normales, facilitando la proliferación y la migración (Chai, *et al.*, *Tumor Biol.*, 35, 6311-6317 (2014)). La proteína RBM39 es necesaria para el mantenimiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) a través del corte y empalme erróneo de los genes diana HOXA9, y es necesaria para la supervivencia de las células de neuroblastoma *in vitro* e *in vivo* (Wang, *et al.*, *Cancer Cell.*, 35(3), 369-384 (2019); Singh, *et al.*, *Sci Adv.*, 7(47), (2021)). RBM39 es una diana emergente contra el cáncer (Yuewei *et al.*, 2021). Otros cánceres que mostraron un potencial terapéutico prometedor son el neuroblastoma con amplificación de MYC-N y los tumores con mutaciones de KRAS, como se destaca en el presente documento.

Los compuestos divulgados en el presente documento son particularmente ventajosos para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos provocados por la actividad anómala de RBM39.

Como se utiliza en el presente documento, "actividad anómala de RBM39" se refiere a la actividad de RBM39 asociada con la progresión maligna en los cánceres. Dicha progresión maligna ligada a RBM39 está asociada a diversos tipos de cáncer (Xu, *et al.*, *Cell Death Discov.* 7, 214 (2021)). Un ejemplo de actividad anómala de RBM39 es el corte y empalme inducido por RBM39 de proteínas codificadas por oncogenes KRAS, tal como KRAS4A.

Dada la importancia de las funciones biológicas de RBM39, los compuestos de la presente divulgación son útiles para una serie de aplicaciones en una variedad de entornos. Por ejemplo, y de forma más simplista, los agentes activos de la presente divulgación son útiles para inducir la degradación de RBM39 en una célula.

5 En este sentido, la presente divulgación proporciona métodos para inducir la degradación de RBM39 en una célula. El método comprende el contacto de la célula con un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inducir la degradación. En algunos aspectos, la célula forma parte de un cultivo celular *in vitro* o *ex vivo* o de una muestra de tejido *in vitro* o *ex vivo*. En algunos aspectos, la célula es una célula *in vivo*. En ciertas realizaciones, el método está previsto para fines de investigación y, en otras realizaciones, el método está previsto para fines terapéuticos.

10 Como se muestra en el presente documento, un compuesto que induce la degradación de RBM39 aumenta la muerte de las células tumorales. Por tanto, la presente divulgación proporciona un método para aumentar la muerte de células tumorales en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para aumentar la muerte de células tumorales.

15 De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación proporciona además métodos para tratar un cáncer en un sujeto. Los métodos comprenden administrar al sujeto un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar el cáncer en el sujeto.

20 Como se utiliza en el presente documento, el término "tratar", así como las palabras relacionadas con el mismo, no implican necesariamente un tratamiento del 100 % o completo. Más bien, existen diversos grados de tratamiento que un experto habitual en la materia reconoce que tienen un posible beneficio o un efecto terapéutico. En este sentido, los métodos de tratamiento del cáncer de la presente divulgación pueden proporcionar cualquier cantidad o cualquier nivel de tratamiento del cáncer. Además, el tratamiento proporcionado por el método de la presente divulgación puede incluir el tratamiento de uno o más trastornos o síntomas del

cáncer que se está tratando. Asimismo, el tratamiento proporcionado por los métodos de la presente divulgación puede abarcar la ralentización de la progresión del cáncer. Por ejemplo, los métodos pueden tratar el cáncer reduciendo el crecimiento del tumor o del cáncer, reduciendo la metástasis de las células tumorales, aumentando la muerte celular de las células tumorales o cancerosas, y similares.

El cáncer tratable mediante los métodos divulgados en el presente documento puede ser cualquiera, p. ej., cualquier crecimiento maligno o tumor provocado por una división celular anómala e incontrolada que puede extenderse a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático o del torrente circulatorio. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer en el que un RBM39 es expresado por las células del cáncer. En algunos aspectos, el cáncer es un cáncer en el que se sobreexpresa una proteína RBM39, se amplifica el gen que codifica RBM39 y/o se expresa una proteína mutante de RBM39 (p. ej., RBM39 truncada, RBM39 con mutación puntual).

El neuroblastoma es el tumor sólido pediátrico más frecuente con mal pronóstico para los casos de alto riesgo a pesar del uso de tratamiento multimodal. El neuroblastoma, un cáncer impulsado por MYC caracterizado por la desregulación del corte y empalme, y la dependencia de los productos del corte y empalme, requiere el factor de corte y empalme RBM39 para la supervivencia. Shivendra *et al.*, (véase "Targeting the spliceosome through RBM39 degradation results in exceptional responses in high-risk neuroblastoma models", 2021) mostraron que el corte y empalme alternativo anómalo del pre-ARNm desempeña un papel fundamental en los cánceres impulsados por MYC y que dirigirse al producto de corte y empalme desregulado puede representar una estrategia terapéutica válida en estos cánceres. El agotamiento genético o la degradación mediada por indisulam de RBM39 indujo anomalías de corte y empalme significativas en todo el genoma y muerte celular en el neuroblastoma, dando lugar a respuestas significativas en múltiples modelos de enfermedad de alto riesgo, sin toxicidad manifiesta. Anke Nijhuis *et al.*, (2022, véase "Indisulam targets RNA splicing and metabolism to serve

as a therapeutic strategy for high-risk neuroblastoma") confirmaron también que las líneas de neuroblastoma son muy sensibles al indisulam. Los análisis de ARNsec y proteómicos pusieron de manifiesto alteraciones claras del ciclo celular, el metaboloma y la función mitocondrial tanto *in vitro* como *in vivo*. Su trabajo también confirmó regresiones tumorales completas sin recaída tanto en xenoinjertos como en el modelo transgénico Th-MYCN de neuroblastoma con tratamientos con indisulam.

El oncogén KRAS que está mutado en muchos cánceres codifica dos proteínas distintas KRAS4A y KRAS4B generadas por corte y empalme diferencial. Wei-Ching Chen *et al.*, demostraron recientemente (2021) que la regulación coordinada de las isoformas KRAS4A y KRAS4B a través del control del corte y empalme es esencial para el desarrollo de tumores mutantes de Kras. La isoforma menor de KRAS4A se concentra en las células madre cancerosas y responde a la hipoxia, mientras que la isoforma principal de KRAS4B es inducida por el estrés de reabsorción. El corte y empalme de KRAS4A está controlado por la vía DCAF15/RBM39. Ilustraron experimentalmente que la delección de KRAS4A o la inhibición farmacológica de RBM39 mediante indisulam conducen a la inhibición de las células madre cancerosas. Por lo tanto, las sulfonamidas que se dirigen al corte y empalme de KRAS4A podrían tener el potencial de inhibición en tumores humanos que expresan la isoforma menor de KRAS4A. La expresión menor de KRAS4A podría usarse como biomarcador de la sensibilidad a estos fármacos (véase Wei-Ching Chen *et al.*, "Targeting KRAS4A corte y empalme through the RBM39/DCAF15 pathway inhibits cancer stem cells", *Nature Communications* 12:4288, (2021)).

Puvvula *et al.*, (2021, "Inhibiting an RBM39/MLL1 epigenomic regulatory complex with dominant-negative peptides disrupts cancer cell transcription and proliferation") demostraron que un complejo patológico entre RBM39 y MLL1 regula la formación de tumores, H3K4me3 y la expresión de inhibidores tumorales y oncogenes en células de cáncer de mama. Demostraron el potencial terapéutico de los péptidos derivados de RRM3 de RBM39 que alteran el complejo RBM39/MLL1,

reducen H3K4me3 y las características del cáncer en múltiples subtipos de cáncer de mama y, sin embargo, no son tóxicos para las células normales.

El cáncer en algunos aspectos es uno seleccionado del grupo que consiste en cáncer linfocítico agudo, leucemia mieloide aguda, rabdomiosarcoma alveolar, 5
cáncer óseo, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de ano, canal anal o anorrecto, cáncer de ojo, cáncer del conducto biliar intrahepático, cáncer de las articulaciones, cáncer de cuello, vesícula biliar o pleura, cáncer de nariz, cavidad nasal u oído medio, cáncer de la cavidad oral, cáncer de vulva, leucemia (p. ej., leucemia linfocítica crónica), cáncer mieloide crónico, cáncer de colon, cáncer de 10
esófago, cáncer de cuello uterino, tumor carcinoide gastrointestinal, linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, mesotelioma maligno, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de nasofaringe, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, 15
cáncer de peritoneo, epiplón y mesenterio, cáncer de faringe, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer renal (e. g., carcinoma de células renales (CCR)), cáncer de intestino delgado, cáncer de tejidos blandos, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de glándula tiroidea, cáncer de uréter y cáncer de vejiga urinaria. En aspectos particulares, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de cabeza y cuello, ovario, cuello uterino, vejiga y esófago, cáncer pancreático, 20
gastrointestinal, gástrico, de mama, endometrio y colorrectal, carcinoma hepatocelular, glioblastoma, vejiga, cáncer de pulmón, p. ej., cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP), carcinoma bronquioloalveolar. En aspectos particulares, el cáncer es un cáncer resistente al osimertinib. En algunos casos, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de colon, cáncer renal, 25
leucemia o cáncer de mama. En algunos casos, el cáncer es melanoma, cáncer de colon, cáncer renal, leucemia o cáncer de mama. En algunos casos, el cáncer es cáncer renal. En algunos casos, el cáncer es un carcinoma de células renales.

En el presente documento, también se proporcionan los usos de los compuestos divulgados en el presente documento en la preparación de un

medicamento para modular la RBM39, o para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con la actividad aberrante de la RBM39.

La presente divulgación se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos que se presentan a continuación.

5 En vista de las muchas realizaciones posibles a las que pueden aplicarse los principios de la divulgación, debe reconocerse que las realizaciones ilustradas son sólo ejemplos y no deben tomarse como limitativas del alcance de la invención.

10 Como se utilizan en el presente documento, los términos "tratamiento" o "tratar" una enfermedad o trastorno se refieren a un método para reducir, retrasar o mejorar una afección de este tipo antes o después de que se haya producido. El tratamiento puede dirigirse a uno o más efectos o síntomas de una enfermedad y/o de la patología subyacente. El tratamiento está dirigido a obtenerse resultados beneficiosos o deseados que incluyen, entre otros, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora
15 del trastorno subyacente que se está tratando. Asimismo, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente tal que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que este pueda seguir padeciendo el trastorno subyacente. Para obtener un beneficio profiláctico, los compuestos y/o composiciones farmacéuticas pueden
20 administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad concreta, o a un paciente que presente uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya diagnosticado dicha enfermedad. El tratamiento puede ser de cualquier reducción y puede consistir, entre otras cosas, en la ablación completa de la enfermedad o de los síntomas de la enfermedad. En comparación
25 con un control equivalente no tratado, dicha reducción o grado de prevención es de al menos un 5 %, 10 %, 20 %, 40 %, 50 %, 60 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 %, medido mediante cualquier técnica convencional.

30 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "efecto terapéutico" hace referencia a un beneficio terapéutico y/o a un beneficio profiláctico, como se describen en el presente documento. Un efecto profiláctico incluye retrasar o

eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de los síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o invertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de las mismas.

Síntesis de los compuestos de la divulgación

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse de diferentes maneras utilizando materiales de partida disponibles en el mercado, compuestos conocidos en la bibliografía o productos intermedios de fácil preparación, empleando métodos y procedimientos sintéticos convencionales conocidos por los expertos en la materia o a la luz de las enseñanzas contenidas
10 en el presente documento. La síntesis de los compuestos divulgados en el presente documento puede lograrse siguiendo en general los esquemas sintéticos descritos en la sección de ejemplos, con modificaciones para sustituyentes específicos deseados.

15 Los métodos y procedimientos sintéticos convencionales para la preparación de moléculas orgánicas y las transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse de las publicaciones científicas pertinentes o de libros de texto especializados en la materia. Aunque sin limitarse a una o varias fuentes, textos clásicos como Smith, M. B., March, J., "March' s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 5.^a edición, John Wiley & Sons:
20 Nueva York, 2001; y Greene, T. W., Wuts, P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.^a edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la materia. Las siguientes descripciones de métodos sintéticos están diseñadas para ilustrar, pero no para limitar, los procedimientos generales para la preparación
25 de compuestos de la presente divulgación.

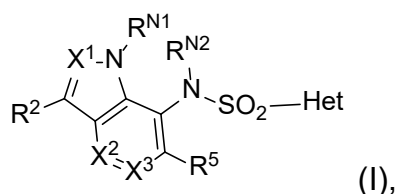
Los procesos sintéticos divulgados en el presente documento pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales; por lo tanto, pueden utilizarse diferentes materiales de partida sustituidos. Los procesos proporcionan generalmente el compuesto final deseado al final o cerca del final del proceso global, aunque puede

ser deseable en ciertos casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REALIZACIONES

La divulgación puede comprenderse mejor a la vista de las siguientes realizaciones no limitativas.

Realización 1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

R^{N1} es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 ;

R^{N2} es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 ;

X^1 es CR^1 o N;

X^2 es CR^3 o N;

X^3 es CR^4 o N;

R^1 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ;

R^2 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ;

R^4 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ;

R^5 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ;

cada R^N es independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 o cicloalquilo C_{3-10} ;

Het es heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, y que opcionalmente está sustituido con 1, 2 o 3 R^6 ;

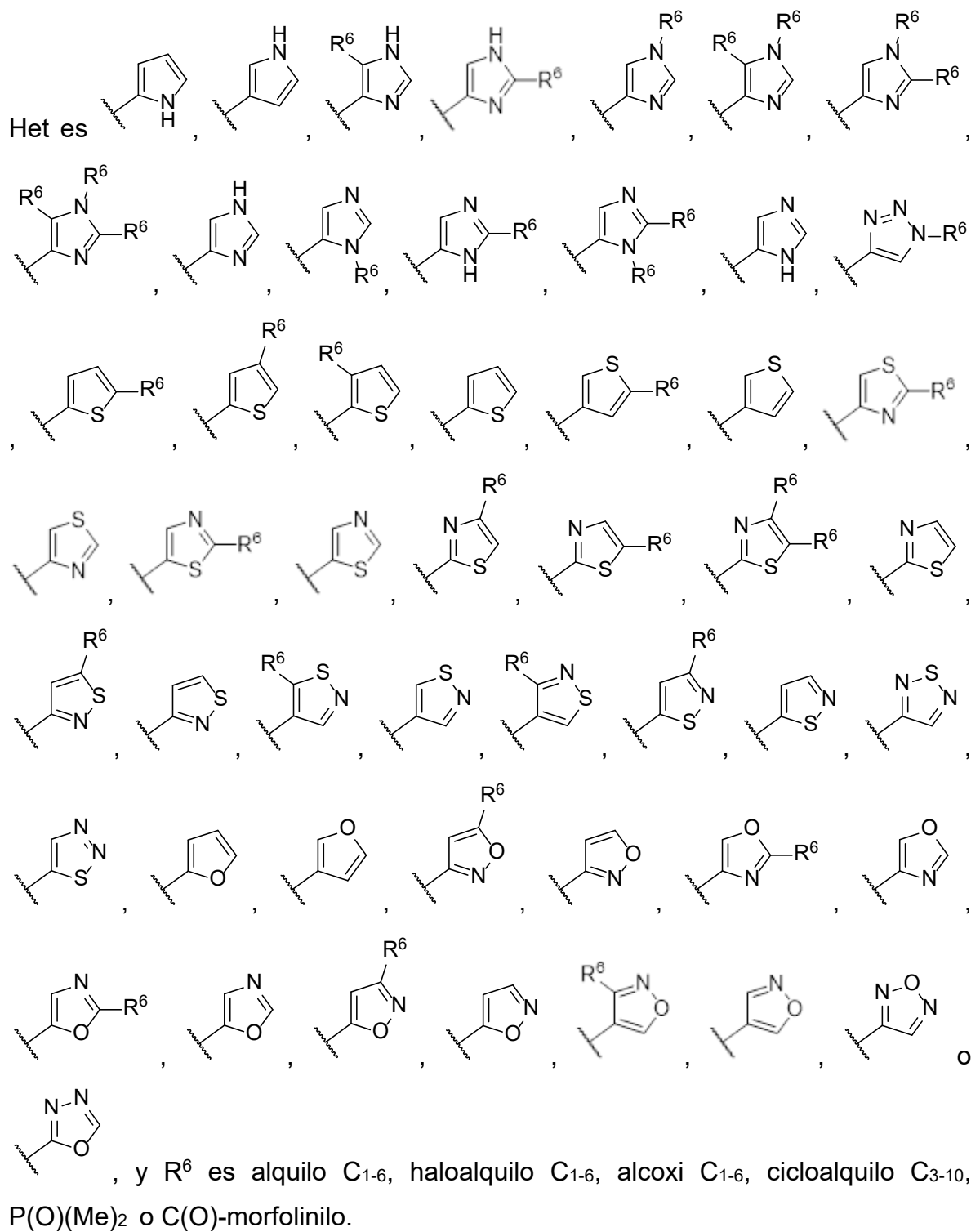
cada R^6 es independientemente halo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $NR^N R^N$, $COOH$, $C(O)NR^N R^N$, alquilen $C_{1-6}-C(O)OR^N$, alquilen $C_{1-6}-C(O)NR^N R^N$, $SO_2NR^N R^N$, $P(O)(R^N)(R^N)$, $C(O)$ -heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, alquilen C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^7 y cada alquilo C_{1-6} , alquilen C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ; y

cada R^7 es independientemente OH, halo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) o N (alquilo C_{1-6})₂.

Realización 2. El compuesto o la sal de la realización 1, en donde Het es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, y que opcionalmente está sustituido con 1, 2 o 3 R^6 .

Realización 3. El compuesto o la sal de la realización 2, en donde Het es tiazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^6 .

Realización 4. El compuesto o la sal de la realización 1 o 2, en donde



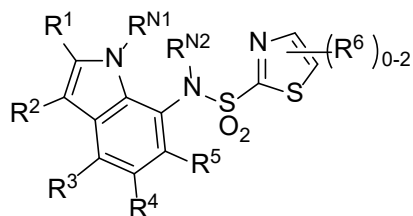
Realización 5. El compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde X^1 es CR^1 , X^2 es CR^3 y X^3 es CR^4 .

Realización 6. El compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde uno de X^1 , X^2 y X^3 es N.

5 Realización 7. El compuesto o la sal de la realización 6, en donde X^1 es N.

Realización 8. El compuesto o la sal de la realización 6, en donde X^3 es N.

10 Realización 9. El compuesto o la sal de la realización 1, que tiene la estructura de Fórmula (Ia):



(Ia).

15 Realización 10. El compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en donde R^{N1} es H.

Realización 11. El compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en donde R^{N2} es H.

20 Realización 12. El compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 6 y 8 a 11, en donde R^1 es H o alquilo C_{1-6} , y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} .

25 Realización 13. El compuesto o la sal de la realización 12, en donde R^1 es H.

Realización 14. El compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en donde R^2 es H, alquilo C_{1-6} , halo o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} .

- Realización 15. El compuesto o la sal de la realización 14, en donde R^2 es H, halo o CN.
- Realización 16. El compuesto o la sal de la realización 15, en donde R^2 es Cl.
- 5 Realización 17. El compuesto o la sal de la realización 16, en donde R^2 es CN.
- Realización 18. El compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, en donde R^3 es H, alquilo C_{1-6} o halo, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} .
- 10 Realización 19. El compuesto o la sal de la realización 18, en donde R^3 es H.
- Realización 20. El compuesto o la sal de la realización 18, en donde R^3 es alquilo C_{1-6} , y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} .
- 15 Realización 21. El compuesto o la sal de la realización 20, en donde R^3 es metilo.
- Realización 22. El compuesto o la sal de la realización 18, en donde R^3 es halo.
- 20 Realización 23. El compuesto o la sal de la realización 22, en donde R^3 es flúor.
- Realización 24. El compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 7 y 9 a 23, en donde R^4 es H.
- 25 Realización 25. El compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 24, en donde R^5 es H.
- Realización 26. El compuesto o la sal de la realización 1, en donde X^1 es CH, R^2 es H o CN, X^2 es CH o CMe, X^3 es CH, R^5 es H, y Het es tiazolilo, imidazolilo, isooxazolilo, 1,2,4-triazolilo u oxazolilo, y Het está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 R^6 .
- 30

Realización 27. El compuesto o la sal de la realización 26, en donde Het está sustituido con 1 R⁶.

Realización 28. El compuesto o la sal de la realización 26, en donde Het está sustituido con 2 R⁶.

5 Realización 29. El compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 28, en donde cada R⁶ es independientemente halo, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, COOH, C(O)NR^NR^N, alquilen C₁₋₆-C(O)OR^N, P(O)(R^N)(R^N), C(O)-heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, cicloalquilo C₃₋₅,
 10 heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el cicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R⁷ y cada alquilo C₁₋₆ o alquileno C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆.

Realización 30. El compuesto o la sal de la realización 29, en donde cada R⁶ es independientemente halo, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,
 20 alquilen C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R⁷ y cada alquilo C₁₋₆ o alquileno C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆.

Realización 31. El compuesto o la sal de la realización 30, en donde cada R⁶ es independientemente halo, alquilo C₁₋₆ o heteroarilo de 5 o 6 miembros que
 30 comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde

el heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^7 y cada alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} .

5 Realización 32. El compuesto o la sal de la realización 30, en donde al menos un R^6 es halo.

 Realización 33. El compuesto o la sal de la realización 32, en donde al menos un R^6 es cloro o bromo.

10 Realización 34. El compuesto o la sal de la realización 30, en donde al menos un R^6 es alquilo C_{1-6} , y cada alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} .

 Realización 35. El compuesto o la sal de la realización 34, en donde al menos un R^6 es metilo, etilo o isopropilo.

15 Realización 36. El compuesto o la sal de la realización 30, en donde cada R^6 es independientemente un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^7 .

20 Realización 37. El compuesto o la sal de la realización 36, en donde al menos un R^6 es pirazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^7 .

 Realización 38. El compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 37, en donde cada R^7 es independientemente halo, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

25 Realización 39. El compuesto o la sal de la realización 38, en donde al menos un R^7 es alquilo C_{1-6} .

 Realización 40. El compuesto o la sal de la realización 39, en donde al menos un R^7 es metilo.

30 Realización 41. Un compuesto enumerado en la Tabla A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 42. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 41 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Realización 43. Un método para modular una proteína RBM39, que comprende poner en contacto la proteína RBM39 con el compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 41, o con la composición farmacéutica de la realización 42.

Realización 44. El método de la realización 43, en donde la modulación de una proteína RBM39 comprende degradar la proteína RBM39.

10 Realización 45. El método de la realización 43 o 44, en donde la puesta en contacto del compuesto o la sal comprende administrarlo a un sujeto.

Realización 46. El método de la realización 45, en donde el sujeto es un ser humano.

15 Realización 47. Un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad de RBM39 anómala en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal de una cualquiera de las realizaciones 1 a 41, o la composición farmacéutica de la realización 42.

Realización 48. El método de la realización 47, en donde la enfermedad es cáncer.

20 Realización 49. El método de la realización 48, en donde el cáncer es carcinoma de células renales.

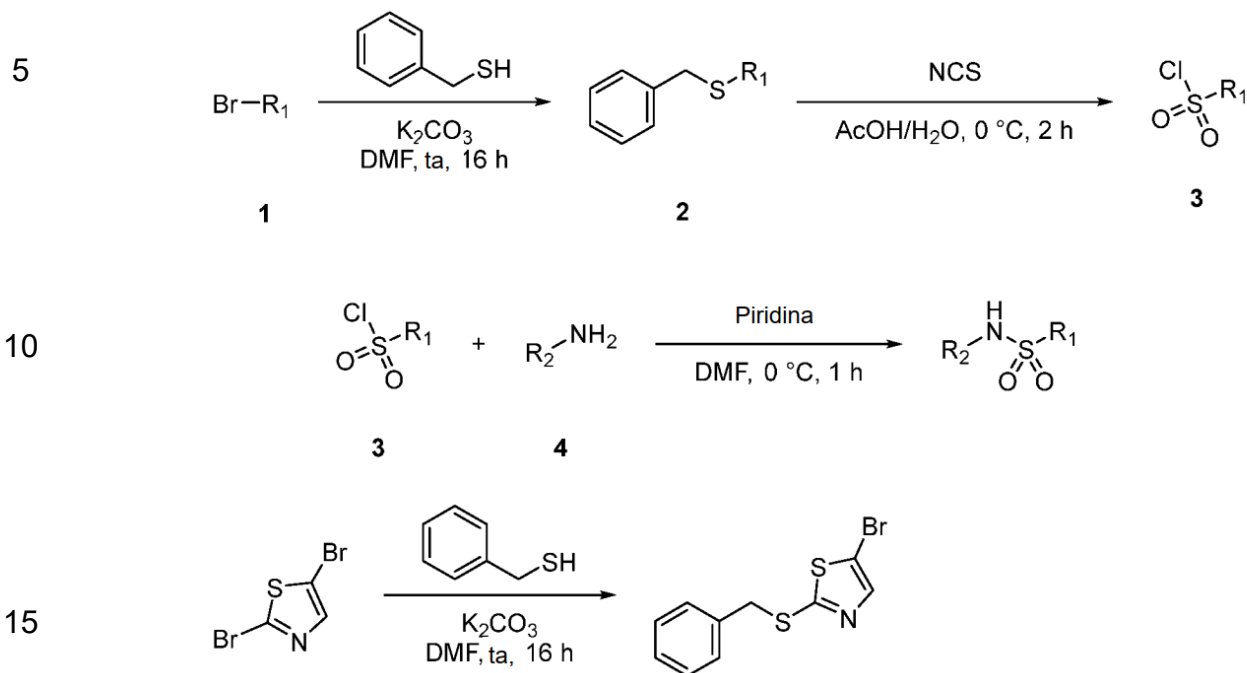
25

30

EJEMPLOS

Ejemplo 1

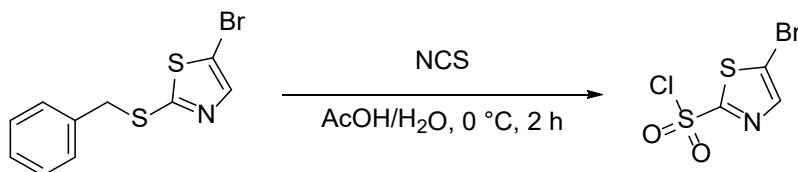
Método general A



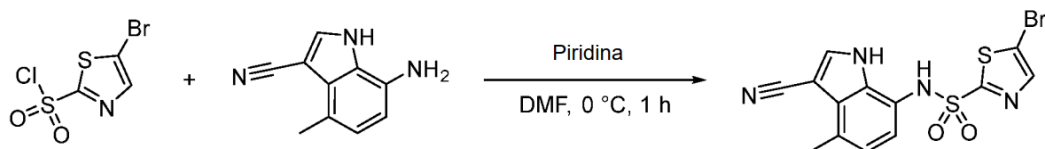
20

25

Síntesis de 2-(benciltio)-5-bromotiazol. A una suspensión agitada de fenilmetanotiol (0.62 g, 5.03 mmol y K_2CO_3 (1.39 g, 10.07 mmol)) en DMF (10 ml), se añadió el compuesto 2-bromo-5-clorotiazol (1.0 g, 5.03 mmol) a TA y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. (Los valores de R_f de SM y del producto fueron respectivamente 0.3 y 0.5; sistema de TLC: 20 % de EtOAc y éter de petróleo). Una vez completada la reacción, se inactivó la MR añadiendo agua helada (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (utilizando sílice 100-200 y eluyendo con 15 % de EtOAc en éter de petróleo), obteniéndose el producto.



Síntesis de cloruro de 5-bromotiazol-2-sulfonilo. A una solución agitada de 2-(benciltio)-5-clorotiazol (0.5 g, 2.06 mmol) en ácido acético: agua (3:1) (10 ml) se añadió N-clorosuccinimida (0.55 g, 4.13 mmol) a 0 °C y se dejó agitar a TA durante 2 h. Una vez completadas las 2 h, la masa de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 20 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

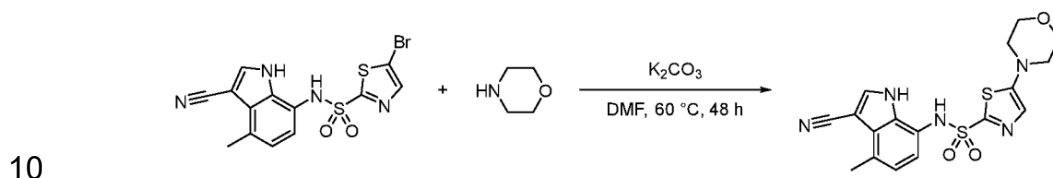
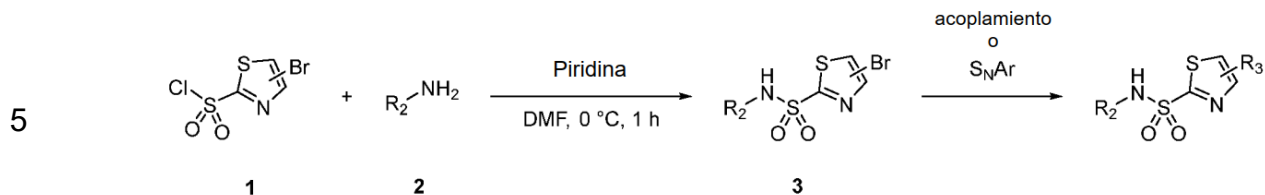


Síntesis de 5-bromo-N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-1,3-tiazol-2-sulfonamida. A una solución agitada de 7-amino-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo (1 eq.) y piridina (5 eq.) en DMF (7.0 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de 5-clorotiazol-2-sulfonilo bruto y se dejó agitar a TA durante 1 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por el método de HPLC/SFC aquiral para obtener el compuesto final correspondiente.

LCMS: 369.16 [M+H]⁺ ion presente. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.11 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 3H), 7.68-7.59 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)

Ejemplo 2

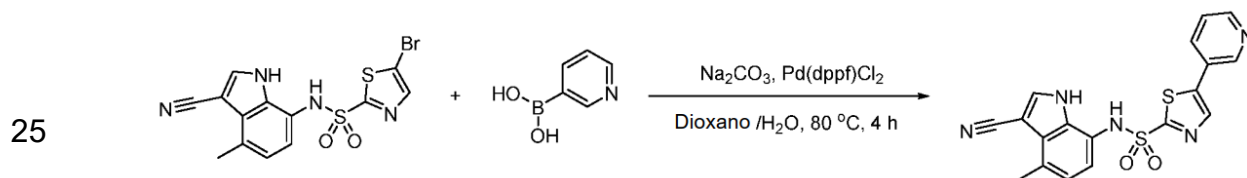
Método general B



15 *Síntesis de la preparación de N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-5-(morfolino-4-il)-1,3-tiazol-2-sulfonamida.* A una solución de 5-bromo-N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-1,3-tiazol-2-sulfonamida (300 mg, 0.755 mmol, 1.00 eq.) en DMF (6 ml), se añadió morfolina (98.7 mg, 1.13 mmol, 1.50 eq.) y K₂CO₃ (209 mg, 1.51 mmol, 2.00 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para obtener el compuesto del título.

20 LCMS (ES) *m/z*: [M+H]⁺: 404, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.99 (s, 1H), 10.35 (s a, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.16 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.59 (s, 3H).

Método general C



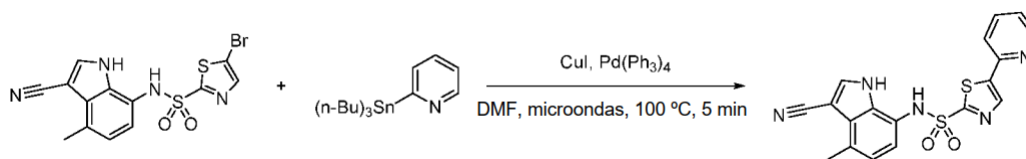
30 *Síntesis de N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-sulfonamida.* A una solución de 5-bromo-N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-1,3-tiazol-2-sulfonamida (150 mg, 0.378 mmol, 1 eq.) y ácido piridin-3-ilborónico (185 mg, 1.51 mmol, 4 eq.) en dioxano (2.4 ml) y H₂O (0.6 ml), se añadieron Na₂CO₃ (200 mg, 1.89

mmol, 5 eq.) y Pd(dppf)Cl_2 (27.6 mg, 0.0380 mmol, 0.1 eq.). Tras agitar durante 4 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para obtener el compuesto del título.

5 LCMS (ES) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396.0, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 12.13 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.03 – 8.93 (m, 1H), 8.69 – 8.60 (m, 2H), 8.26 – 8.14 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

Método general D

10



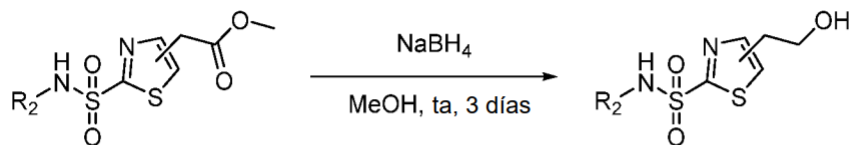
15 *Síntesis de N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-sulfonamida.* A una solución de 5-bromo-N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)tiazol-2-sulfonamida y 4-(tributylestannil)piridina (741 mg, 2.01 mmol, 4 eq.) en DMF (5 ml), se añadieron CuI (28.8 mg, 0.151 mmol, 0.3 eq.) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (116 mg, 0.101 mmol, 0.2 eq.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 min a 100 °C en la irradiación de microondas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para obtener el compuesto del título.

20 LCMS (ES) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396.0, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 12.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (dt, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.07 (m, 1H), 7.96 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

25

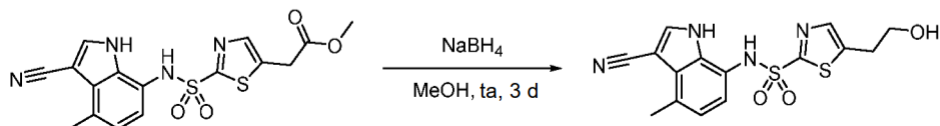
Procedimiento general E

30



5

1



10

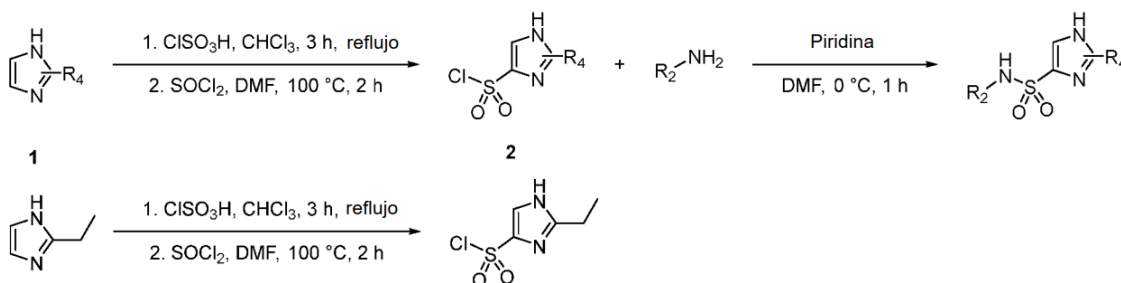
Síntesis de *N*-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)-5-(2-hidroxietil)thiazol-2-sulfonamida. A una solución de 2-(2-(*N*-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)sulfamoil)thiazol-5-il)acetato de metilo (0.38 mmol, 1.00 eq.) en MeOH (3 ml), se añadió NaBH_4 (11.5 mmol, 30 eq.) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 3 días más a temperatura ambiente. El residuo se purificó por el método de HPLC/SFC aquiral para obtener el compuesto final correspondiente.

15

LCMS: (LCMS (ES) m/z): $[\text{M}+1]^+$: 363, ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 12.05 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.59 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).

Procedimiento general F

20



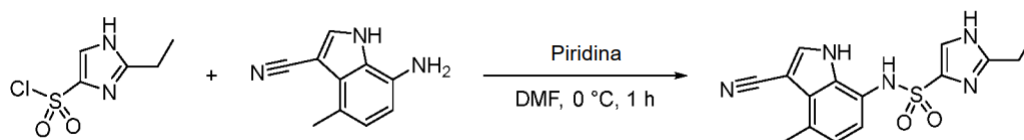
25

Síntesis de cloruro de 2-etil-1*H*-imidazol-4-sulfonilo. A una solución de 2-etil-1*H*-imidazol (20 g, 208 mmol, 1 eq.) en CHCl_3 (1600 ml), se añadió y ácido clorosulfónico (80 ml) y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche a refluxo bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior, se añadió SOCl_2 (600 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a 100°C y, a continuación,

30

se concentró a presión reducida. La mezcla anterior se vertió en agua helada. La mezcla resultante se extrajo con DCM (4 x 150 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5



Síntesis de N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-2-etil-1H-imidazol-4-

10

sulfonamida. A una solución de 7-amino-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo (40.8 mmol, 1 eq.) y piridina (122 mmol, 3 eq.) en DCM (100 ml), se añadió cloruro de 2-etil-1H-imidazol-4-sulfonilo (49.0 mmol, 1.2 eq.) en DCM (20 ml) gota a gota a 0 °C. la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa para obtener el compuesto del título.

15

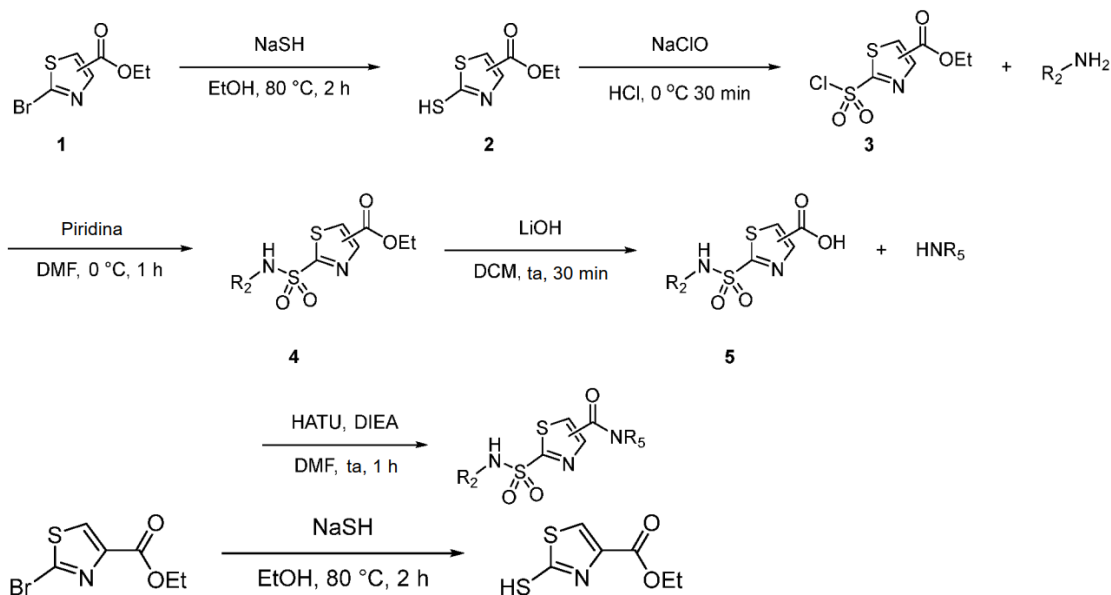
LCMS (LCMS (ES) *m/z*): [M+1]⁺: 330, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 12.41 (s, 1H), 12.16 – 12.11 (m, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.65 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

20

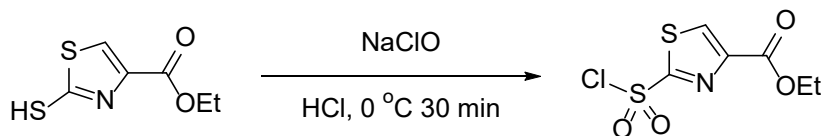
25

30

Procedimiento general G



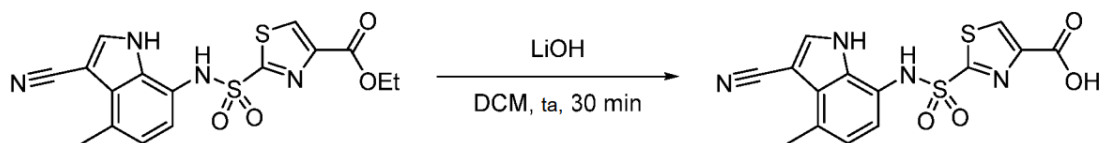
Síntesis de 2-mercaptotiazol-4-carboxilato de etilo. A una solución agitada de 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (2.5 g, 10.590 mmol, 1 eq.) en EtOH (50.00 ml) se añadió la mezcla de NaSH (2.97 g, 53.0 mmol, 5 eq.) en EtOH (25 ml) gota a gota a 80 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y se acidificó a pH 3 con HCl (ac.). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3 x 5 ml) para obtener el compuesto del título que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.



Síntesis de 2-(clorosulfonil)tiazol-4-carboxilato de etilo. A una solución de 2-sulfanil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1.40 g, 7.40 mmol, 1 eq.) en HCl conc. (14 ml), se añadió NaClO (14.3 ml, 192 mmol, 26 eq, 10 % en peso, en agua) gota a gota a 0 °C. la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y 15 min a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3 x 5 ml) para obtener el compuesto del título que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

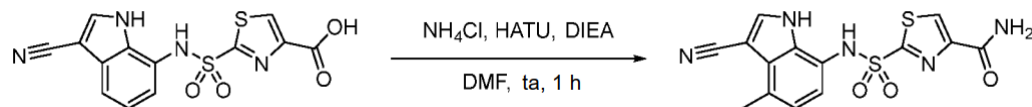


Síntesis de 2-(N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)sulfamoil)tiazol-4-carboxilato de etilo. A una solución de 7-amino-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo (0.83 g, 4.85 mmol, 1 eq.) y piridina (1.15 g, 14.5 mmol, 3 eq.) en DCM (25 ml) se trató con 2-(clorosulfonil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1.24 g, 4.85 mmol, 1 eq.) (146-2) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó 2 h a temperatura ambiente. El residuo se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título.



Síntesis del ácido 2-(N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)sulfamoil)tiazol-4-carboxílico. A una solución de 2-[(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)sulfamoil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0.51 mmol, 1 eq.) en THF (2 ml), se añadió LiOH 1 M en agua (2 ml, 2.00 mmol, 3.90 eq.) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con DCM (1 x 10 ml) y la capa acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 1 M. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3 x 3 ml). El material se purificó en cromatografía en fase inversa para obtener el compuesto del título.

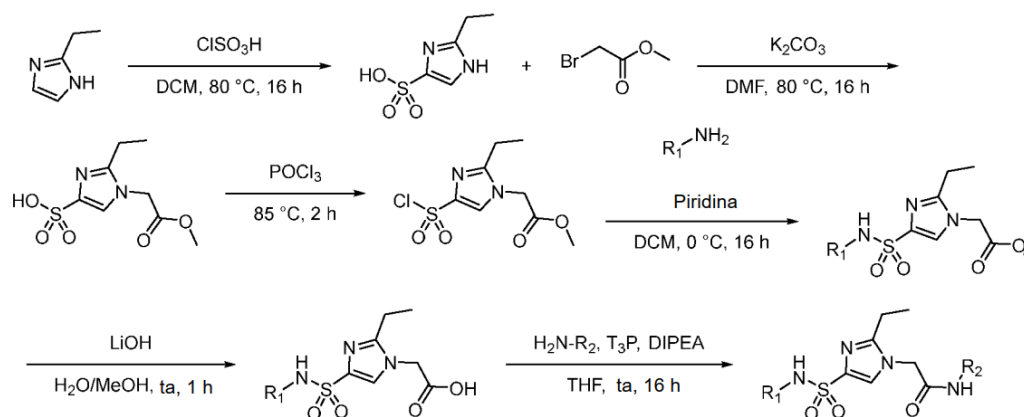
LCMS: (LCMS (ES) m/z): $[M+1]^+$: 363, ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) 13.56 (s, 1H), 12.18 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).



Síntesis de 2-(N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)sulfamoil)tiazol-4-carboxamida. A una solución de ácido 2-[(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il) sulfamoil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (0.41 mmol, 1 eq.) en DMF, se añadieron DIEA (2.07 mmol, 5.00 eq.), cloruro de amonio (5 eq.) y HATU (0.62 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa para obtener el compuesto del título.

LCMS (LCMS (ES) m/z): $[M+1]^+$: 362, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12.12 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

Procedimiento general H



Preparación del ácido 2-etil-1H-imidazol-4-sulfónico. A una solución de 2-etil-1H-imidazol (2 g, 20.8 mmol, 1 eq.) en CHCl_3 (16.0 ml), se añadió HSO_3Cl (8 ml) y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con Et_2O (200 ml) y EtOH (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 0.5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con Et_2O , y se secó al vacío para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Preparación del ácido 2-etil-1-(2-metoxi-2-oxoetil)imidazol-4-sulfónico. A una solución de ácido 2-etil-1H-imidazol-4-sulfónico (3.30 g, 18.7 mmol, 1 eq.) en DMF

(66.0 ml), se añadieron 2-bromoacetato de metilo (3.44 g, 22.4 mmol, 1.2 eq.) y K_2CO_3 (7.77 g, 56.1 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, se acidificó con HCl en MeOH (4 M, 40 ml), se concentró al vacío para dar el producto en bruto que se utilizó sin purificación adicional.

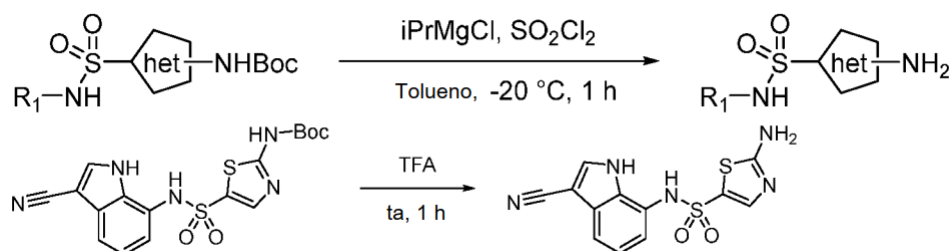
Preparación de acetato de 2-[4-(clorosulfonil)-2-etilimidazol-1-il]. Una solución de ácido 2-etil-1-(2-metoxi-2-oxoetil)imidazol-4-sulfónico (6.30 g, 25.3 mmol, 1 eq.) en $POCl_3$ (126 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 267

Preparación de 2-{4-[(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)sulfamoil]-2-etilimidazol-1-il}acetato de metilo. A una solución de 7-amino-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo (0.45 g, 2.62 mmol, 1 eq.) y piridina (0.62 g, 7.88 mmol, 3 eq.) en DCM (14 ml), se añadió 2-[4-(clorosulfonil)-2-etilimidazol-1-il]acetato de metilo (0.70 g, 2.62 mmol, 1 eq.) en DCM (4 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 402

Preparación del ácido {4-[(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)sulfamoil]-2-etilimidazol-1-il}acético. A una solución de 2-{4-[(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)sulfamoil]-2-etilimidazol-1-il}acetato de metilo (0.50 g, 1.24 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 ml) y H_2O (10 ml), se añadió LiOH (0.03 g, 1.24 mmol, 1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 388, 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$, ppm) δ 13.32 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 5H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Preparación de 2-(4-(N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)sulfamoil)-2-etil-1H-imidazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida. A una solución de ácido {4-[(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)sulfamoil]-2-etilimidazol-1-il}acético (150 mg, 0.38 mmol, 1 eq.) y aminociclopropano (111 mg, 1.93 mmol, 5 eq.) en THF (3 ml), se añadieron T₃P (185 mg, 0.58 mmol, 1.50 eq.) y DIPEA (251 mg, 1.93 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 426, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.18 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.90 – 6.77 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 6H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.76 – 0.58 (m, 2H), 0.47 – 0.35 (m, 2H).

Procedimiento general I

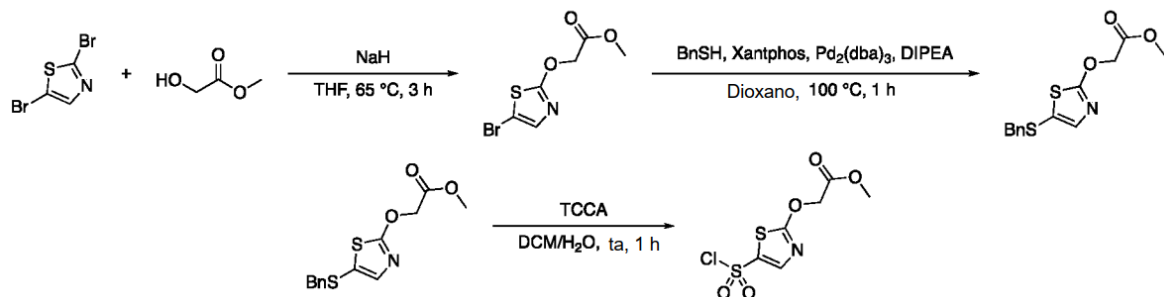


Preparación de 7-(2-amino-1,3-tiazol-5-ilsulfonilamino)-3-indolecarbonitrilo.

Una solución de N-{5-[(3-ciano-1H-indol-7-il)sulfamoil]-1,3-tiazol-2-il}carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0.48 mmol, 1 eq.) en TFA (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para obtener el compuesto del título. LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 320, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.87 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

Procedimiento general N

Preparación de 2-((5-(clorosulfonil)tiazol-2-il)oxi)acetato de metilo



Preparación de 2-[(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]acetato de metilo. A una solución de 2-hidroxiacetato de metilo (1.11 g, 12.3 mmol, 1.5 eq.) en THF (40 ml), se añadió NaH (0.41 g, 17.2 mmol, 2.1 eq.) y 2,5-dibromo-1,3-tiazol (2 g, 8.23 mmol, 1 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a 65 °C. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 252

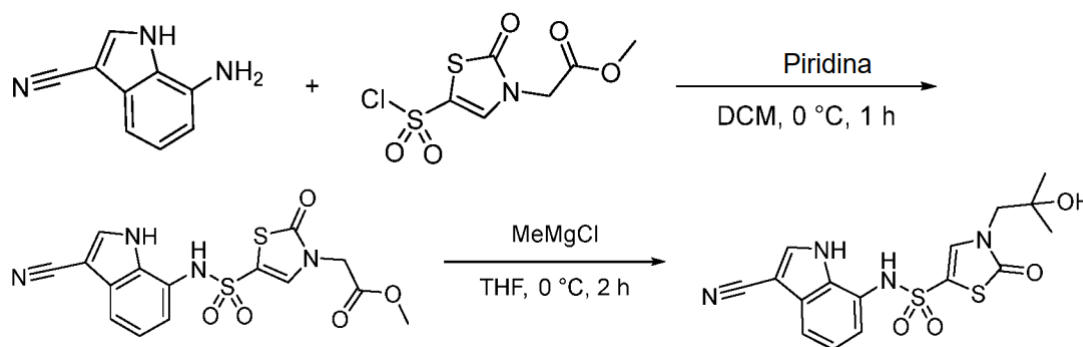
Preparación de 2-[[5-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-2-il]oxi]acetato de metilo. A una solución de 2-[(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]acetato de metilo (400 mg, 1.58 mmol, 1.0 eq.) en dioxano (8 ml), se añadieron XantPhos (91.8 mg, 0.159 mmol, 0.1 eq.), Pd₂(dba)₃ (72.6 mg, 0.079 mmol, 0.05 eq.), mercaptano de bencilo (236 mg, 1.90 mmol, 1.2 eq.) y DIPEA (615 mg, 4.76 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 296

Preparación de 2-((5-(clorosulfonil)tiazol-2-il)oxi)acetato de metilo. A una solución de 2-[[5-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-2-il]oxi]acetato de metilo (420 mg, 1.42 mmol, 1.0 eq.) en DCM (3 ml) y H₂O (7 ml), se añadió 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (363 mg, 1.56 mmol, 1.1 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo

con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 272

Procedimiento general J

Preparación de 2-((5-(N-(3-ciano-1H-indol-7-il)sulfamoil)tiazol-2-il)oxi)acetato de metilo y N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)tiazol-5-sulfonamida



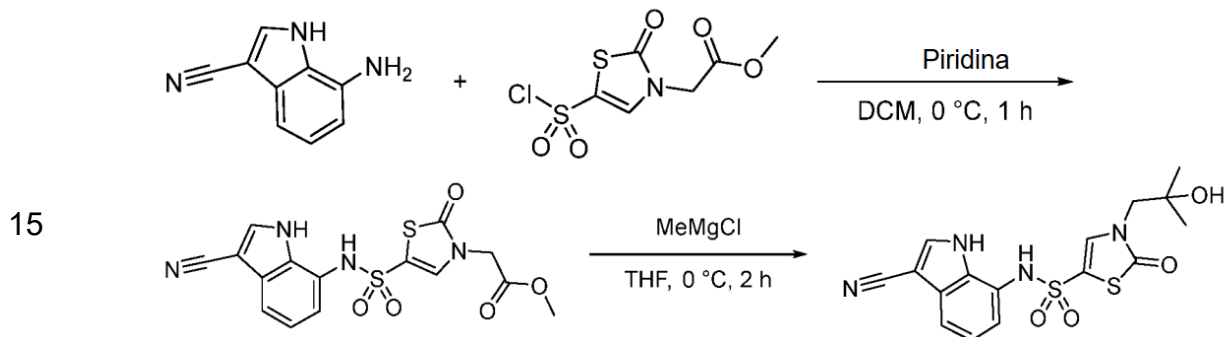
Preparación de 2-((5-(N-(3-ciano-1H-indol-7-il)sulfamoil)tiazol-2-il)oxi)acetato de metilo El 2-((5-(clorosulfonil)tiazol-2-il)oxi)acetato de metilo y el 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo (150 mg, 0.954 mmol, 1 eq.) se hicieron reaccionar en presencia de piridina en una solución de diclorometano a 0 °C durante 1 h para formar el producto intermedio sulfonamida. El producto intermedio se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0.1 % de FA), gradiente del 10 % al 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 393, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 12 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)tiazol-5-sulfonamida El producto intermedio sulfonamida anterior se hizo reaccionar con MeMgCl en THF a 0 °C durante 2 h para proporcionar el compuesto deseado. El compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las

siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0.1 % de FA), gradiente del 10 % al 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

5 LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 391, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 11.99 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.14 (s, 6H).

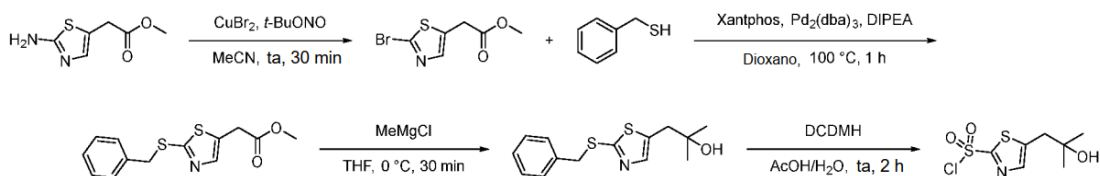
10 Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-sulfonamida



20 Se hicieron reaccionar 2-(5-(clorosulfonil)-2-oxotiazol-3(2H)-il)acetato de metilo y 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo (100 mg, 0.636 mmol, 1 eq.) de forma similar a como se ha descrito anteriormente. El producto intermedio se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0.1 % de FA), gradiente del 10 % al 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto deseado. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 391, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 11.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 0.96 (s, 6H).

Preparación de cloruros de sulfonilo intermedios

Preparación de cloruro de 5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-tiazol-2-sulfonilo



5 *Preparación de 2-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)acetato de metilo.* A una solución de 2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il) acetato de metilo (700 mg, 4.06 mmol, 1 eq.) y CuBr₂ (998 mg, 4.47 mmol, 1.1 eq.) en MeCN (35 ml), se añadió *t*-BuONO (628 mg, 6.09 mmol, 1.5 eq.) gota a gota a -10 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 236

10 *Preparación de 2-[2-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-5-il]acetato de metilo.* A una solución de 2-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)acetato de metilo (356 mg, 1.50 mmol, 1 eq.) y mercaptano de bencilo (224 mg, 1.81 mmol, 1.2 eq.) en dioxano (7 ml), se añadieron DIPEA (584 mg, 4.52 mmol, 3 eq.), XantPhos (87.3 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq.), y Pd₂(dba)₃ (69.0 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 280

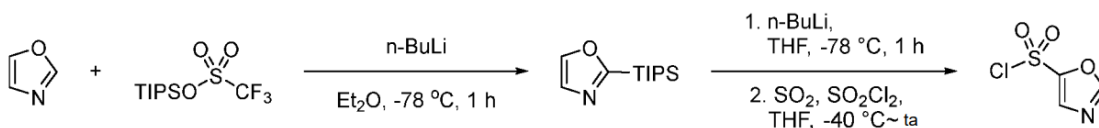
20 *Preparación de 1-[2-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-5-il]-2-metilpropan-2-ol.* A una solución de 2-[2-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-5-il]acetato de metilo (400 mg, 1.43 mmol, 1 eq.) en THF (8 ml), se añadió CH₃MgCl (1.5 ml, 4.29 mmol, 3.0 eq.) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó

30

mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES, m/z): $[M+1]^+$: 280

Preparación de cloruro de 5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-tiazol-2-sulfonilo. A una solución de 1-[2-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-5-il]-2-metilpropan-2-ol (202 mg, 0.72 mmol, 1 eq.) en AcOH (2 ml) y H₂O (2 ml), se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidine-2,4-diona (285 mg, 1.44 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Preparación de cloruro de oxazol-5-sulfonilo

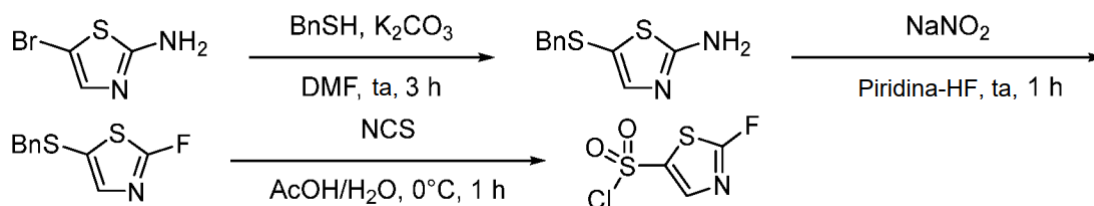


Preparación de 2-(triisopropilsilil)oxazol. A una solución de oxazol (1.0 g, 14.4 mmol, 1.0 eq.) en Et₂O (20 ml), se añadió *n*-BuLi (12.5 ml, 132 mmol, 1.1 eq, 2.5M) gota a gota a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (4.44 g, 14.4 mmol, 1.0 eq.) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES, m/z): $[M+1]^+$: 226

Preparación de cloruro de oxazol-5-sulfonilo. A una solución de 2-(triisopropilsilil)oxazol (2.0 g, 8.87 mmol, 1.0 eq.) en THF (40 ml), se añadió *n*-BuLi (4.2 ml, 9.76 mmol, 1.1 eq, 2.5 M) gota a gota a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadieron SO₂ y SO₂Cl₂ (2.39 g, 17.7 mmol, 2.0 eq.) gota a gota durante 3 min a -40 °C y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se

inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 168

5 Preparación de cloruro de 2-fluorotiazol-5-sulfonilo



10

Preparación de 5-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-2-amina. A una solución de 5-bromo-1,3-tiazol-2-amina (30.0 g, 167 mmol, 1.0 eq.) y mercaptano de bencilo (25.0 g, 201 mmol, 1.2 eq.) en DMF (300 ml), se añadió K₂CO₃ (34.7 g, 251 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 223.

15

Preparación de 5-(bencilsulfanil)-2-fluoro-1,3-tiazol. Una solución de 5-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-2-amina (10.0 g, 45.0 mmol, 1.0 eq.) en hidrófluoruro de piridina (100 ml) se agitó durante 1 h a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió NaNO₂ (3.7 g, 54.0 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 226.

20

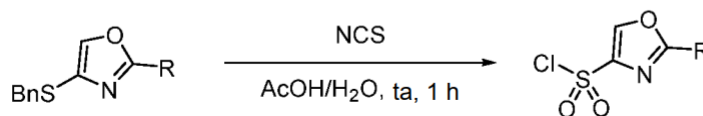
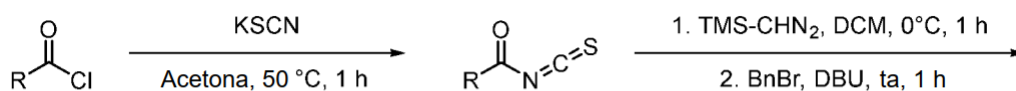
25

Preparación de cloruro de 2-fluorotiazol-5-sulfonilo. A una solución de 5-(bencilsulfanil)-2-fluoro-1,3-tiazol (900 mg, 4.0 mmol, 1.0 eq.) en AcOH (9 ml) y H₂O (4.5 ml), se añadió NCS (1600 mg, 12.0 mmol, 3.0 eq.) y la mezcla resultante se

30

agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 202.

Preparación de cloruros de 1,3-oxazol-4-sulfonilo 2-sustituidos



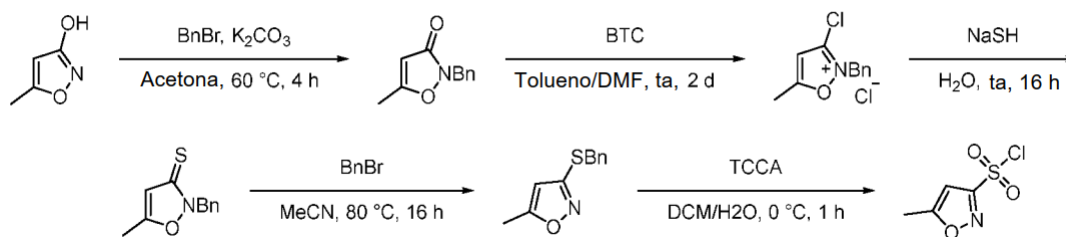
Preparación de isotiocianato de propanocarbonilo. A una solución de cloruro de propanoilo (6.0 g, 64.9 mmol, 1.0 eq.) en acetona (60 ml), se añadió tiocianato de potasio (6.3 g, 64.8 mmol, 1.0 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto que fue sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 116.

Preparación de 4-(bencilsulfanil)-2-etil-1,3-oxazol. A una solución de isotiocianato de propanocarbonilo (313-1) (7.3 g, 63.4 mmol, 1.0 eq.) en DCM (73 ml), se añadió TMS-CHN₂ (7.2 g, 63.4 mmol, 1.0 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadieron DBU (19.3 g, 126 mmol, 2.0 eq.) y BnBr (10.8 g, 63.4 mmol, 1.0 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 220.

Preparación de cloruro de 2-etil-1,3-oxazol-4-sulfonilo. A una solución de 4-(bencilsulfanil)-2-etil-1,3-oxazol (1.3 g, 5.9 mmol, 1.0 eq.) en AcOH (13 ml) y H₂O (6.5 ml), se añadió NCS (2.8 g, 20.7 mmol, 3.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó

durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 196.

Preparación de cloruro de 5-metilisoxazol-3-sulfonilo



Preparación de 2-bencil-5-metil-1,2-oxazol-3-ona. A una solución de 3-hidroxi-5-metilisoxazol (10.0 g, 101 mmol, 1 eq.) en acetona (200 ml), se añadieron bromuro de bencilo (19.0 g, 111 mmol, 1.1 eq.) y K₂CO₃ (20.9 g, 151 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, *m/z*): [M-Cl]⁺: 190

Preparación de cloruro de 2-bencil-3-cloro-5-metil-1,2-oxazol-2-io. A una solución de 2-bencil-1,2-oxazol-3-ona (7.20 g, 41.1 mmol, 1 eq.) en tolueno (216 ml) y trifosgeno (12.2 g, 41.1 mmol, 1 eq.), se añadió DMF (1.20 g, BTC al 10 % en peso) y la mezcla resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con tolueno. La torta de filtración se secó al vacío para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 208

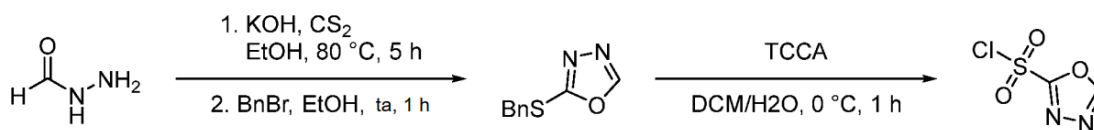
Preparación de 2-bencil-5-metil-1,2-oxazol-3-tiona. A una solución de bencil-3-cloro-5-metil-1,2-oxazol-2-io (6.80 g, 32.6 mmol, 1 eq.) en agua, se añadió NaSH (3.65 g, 65.2 mmol, 2.0 eq.) en H₂O (10 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante

se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro, se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+ 1]⁺: 206

Preparación de 3-(bencilsulfanil)-5-metil-1,2-oxazol. A una solución de 2-bencil-5-metil-1,2-oxazol-3-tiona (4.40 g, 21.4 mmol, 1 eq.) en MeCN (110 ml), se añadió bromuro de bencilo (3.67 g, 21.4 mmol, 1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 206

Preparación de cloruro de 5-metilisoxazol-3-sulfonilo. A una solución de 3-(bencilsulfanil)-5-metil-1,2-oxazol (400 mg, 1.94 mmol, 1 eq.) en DCM (2 ml) y H₂O (6 ml), se añadió ácido tricloroisocianúrico (679 mg, 2.92 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+anilina-Cl+1]⁺: 239

Preparación de cloruro de 1,3,4-oxadiazol-2-sulfonilo

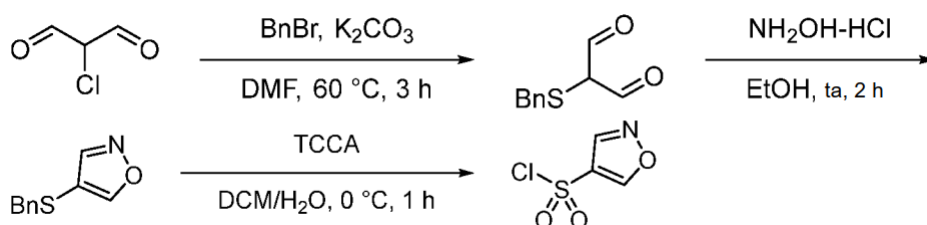


Preparación de 2-(benciltio)-1,3,4-oxadiazol. A una solución de N-formilhidrazina (5 g, 83.2 mmol, 1 eq.) y KOH (5.14 g, 91.5 mmol, 1.1 eq.) en EtOH (100 ml), se añadió CS₂ (6.97 g, 91.5 mmol, 1.1 eq.) gota a gota a 0 °C. y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió bromuro de bencilo (4.98 g, 29.1 mmol, 0.35 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 193.

Preparación de cloruro de 1,3,4-oxadiazol-2-sulfonilo. A una solución de 2-(bencilsulfanil)-1,3,4-oxadiazol (500 mg, 2.60 mmol, 1 eq.) en H₂O (15 ml) y DCM (5 ml), se añadió tricloro-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (906 mg, 3.90 mmol, 1.5 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Preparación de cloruro de isoxazol-4-sulfonilo



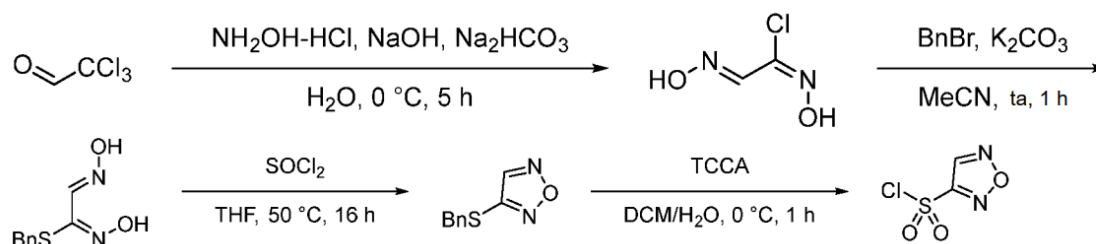
Preparación de 2-(bencilsulfanil)propanodiol. A una solución de 2-cloropropanodiol (8 g, 75.1 mmol, 1 eq.) en DMF (160 ml), se añadieron mercaptano de bencilo (11.2 g, 90.1 mmol, 1.2 eq.) y K₂CO₃ (31.1 g, 225 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 195

Preparación de 4-(bencilsulfanil)-1,2-oxazol. A una solución de 2-(bencilsulfanil)propanedial (2.50 g, 12.9 mmol, 1 eq.) en EtOH (50 ml), se añadió NH₂OH.HCl (0.89 g, 12.9 mmol, 1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 192

Preparación de cloruro de 1,2-oxazol-4-sulfonilo. A una solución de 4-(bencilsulfanil)-1,2-oxazol (1.50 g, 7.84 mmol, 1 eq.) en DCM (30 ml) y H₂O (90 ml), se añadió ácido tricloroisocianúrico (2.73 g, 11.8 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+anilina-Cl+1]⁺: 225

Preparación de cloruro de 1,2,5-oxadiazol-3-sulfonilo



Preparación de cloruro de (1E,2E)-N-hidroxi-2-(hidroxiimino)acetimidoilo. A una solución de NH₂OH·HCl (28.3 g, 407 mmol, 3 eq.) en H₂O (300 ml), se añadió NaHCO₃ (17.1 g, 203 mmol, 1.5 eq.) en H₂O (300 ml) y 2,2,2-tricloroacetaldehído (20.0 g, 135 mmol, 1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a 0 °C. A la mezcla, se añadió NaOH (21.7 g, 542 mmol, 4 eq.) en H₂O (200 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con H₂SO₄ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 123

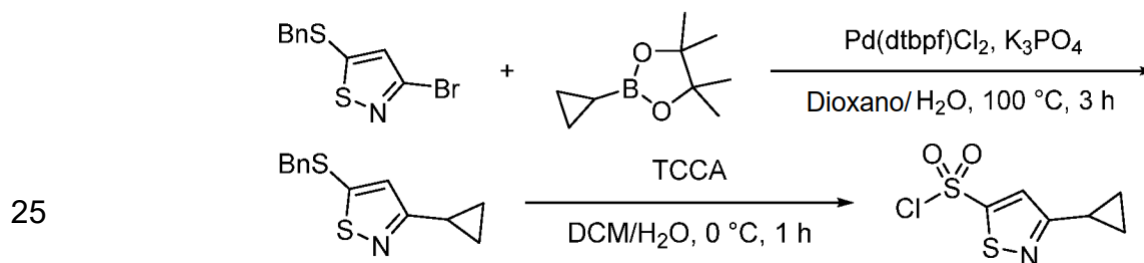
Preparación de (E)-N-[(2E)-2-(bencilsulfanil)-2-(hidroxiimino)etiliden]hidroxilamina. A una solución de cloruro de (1E,2E)-N-hidroxi-2-(hidroxiimino)etancarboximidoilo (3 g, 24.4 mmol, 1 eq.) en MeCN (60 ml), se

añadió mercaptano de bencilo (3.7 g, 29.3 mmol, 1.2 eq.) y K_2CO_3 (10.1 g, 73.4 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 211

5 *Preparación de 3-(bencilsulfanil)-1,2,5-oxadiazol.* A una solución de (E)-N-[(2E)-2-(bencilsulfanil)-2-(hidroxiimino)etiliden]hidroxilamina (2 g, 9.51 mmol, 1 eq.) en THF (20 ml), se añadió $SOCl_2$ (11.3 g, 95.1 mmol, 10 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante toda una noche. La reacción se inactivó con solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 193

15 *Preparación de cloruro de 1,2,5-oxadiazol-3-sulfonilo.* A una solución de 3-(bencilsulfanil)-1,2,5-oxadiazol (1.20 g, 6.24 mmol, 1 eq.) en DCM (7 ml) y H_2O (22 ml), se añadió ácido tricloroisocianúrico (1.45 g, 6.24 mmol, 1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 169

20 *Preparación de cloruro de 3-ciclopropilisotiazol-5-sulfonilo*

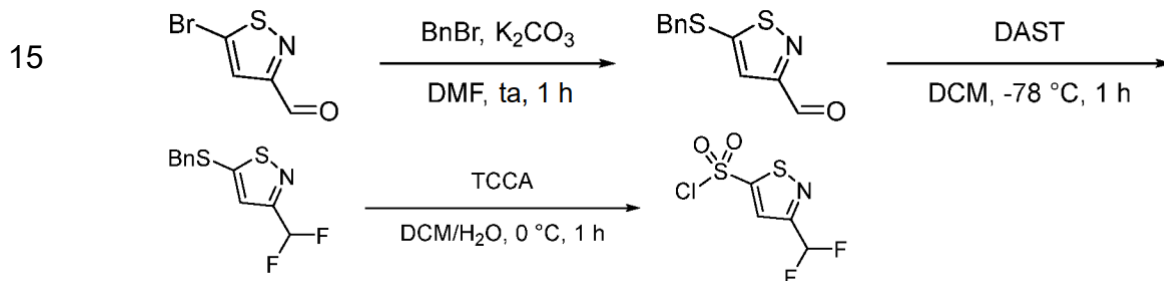


30 *Preparación de 5-(bencilsulfanil)-3-ciclopropil-1,2-tiazol.* A una solución de 5-(bencilsulfanil)-3-bromo-1,2-tiazol (400 mg, 1.39 mmol, 1 eq.) y 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (704 mg, 4.19 mmol, 3 eq.) en dioxano (3 ml) y H_2O (1 ml), se añadieron K_3PO_4 (889 mg, 4.19 mmol, 3 eq.) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (273 mg, 0.419

mmol, 0.3 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 248

5 *Preparación de cloruro de 3-ciclopropil-1,2-tiazol-5-sulfonilo.* A una solución de 5-(bencilsulfanil)-3-ciclopropil-1,2-tiazol (120 mg, 0.485 mmol, 1 eq.) en DCM (1.8 ml) y H₂O (0.6 ml), se añadió 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (169 mg, 0.728 mmol, 1.5 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 224

Preparación de cloruro de 3-(difluorometil)isotiazol-5-sulfonilo



20 *Preparación de 5-(bencilsulfanil)-1,2-tiazol-3-carbaldehído.* A una solución de 5-bromo-1,2-tiazol-3-carbaldehído (500 mg, 2.60 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml), se añadieron mercaptano de bencilo (388 mg, 3.12 mmol, 1.2 eq.), K₂CO₃ (1.07 g, 7.80 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 236

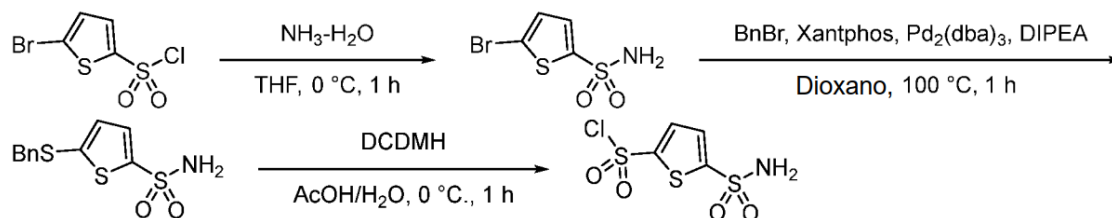
25 *Preparación de 5-(bencilsulfanil)-3-(difluorometil)-1,2-tiazol.* A una solución de 5-(bencilsulfanil)-1,2-tiazol-3-carbaldehído (300 mg, 1.27 mmol, 1 eq.) en DCM

30

(6 ml), se añadió DAST (226.0 mg, 1.40 mmol, 1.1 eq.) gota a gota a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 258

Preparación de cloruro de 3-(difluorometil)isotiazol-5-sulfonilo. A una solución de 5-(bencilsulfanil)-3-(difluorometil)-1,2-tiazol (240 mg, 0.933 mmol, 1 eq.) en DCM (1.5 ml) y H₂O (4.5 ml), se añadió 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (238 mg, 1.02 mmol, 1.1 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 234

Preparación de cloruro de 5-sulfamotiofen-2-sulfonilo



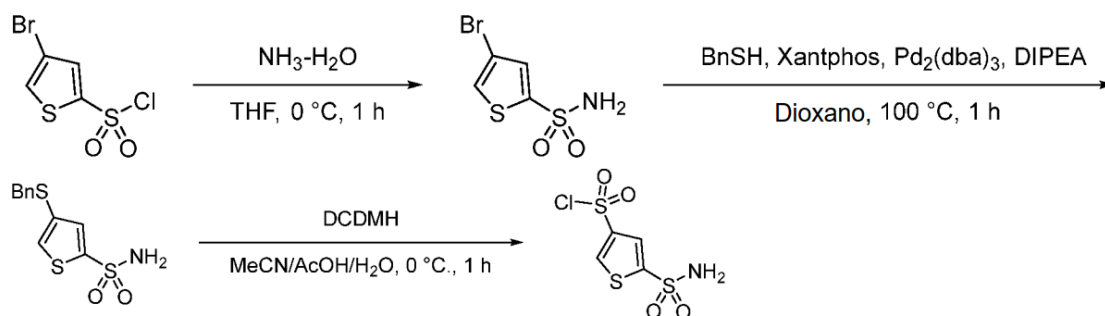
Preparación de 5-bromotiofen-2-sulfonamida. A una solución de cloruro de 5-bromotiofen-2-sulfonilo (500 mg, 1.91 mmol, 1 eq.) en THF (10 ml), se añadió NH₃·H₂O (100 mg, 2.86 mmol, 1.5 eq.) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 242.

Preparación de 5-(bencilsulfanil)tiofen-2-sulfonamida. A una solución de 5-bromotiofen-2-sulfonamida (460 mg, 1.90 mmol, 1 eq.) en dioxano (10 ml), se añadieron DIPEA (736 mg, 5.70 mmol, 3 eq.), mercaptano de bencilo (283 mg, 2.28 mmol, 1.2 eq.), XantPhos (109 mg, 0.19 mmol, 0.1 eq.), y Pd₂(dba)₃ (86.9 mg, 0.09 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera

de nitrógeno. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 286.

Preparación de cloruro de 5-sulfamoiltiofen-2-sulfonilo. A una solución de 5-(bencilsulfanil)tiofen-2-sulfonamida (320 mg, 1.12 mmol, 1 eq.) en AcOH (4 ml) y agua (2 ml), se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (331 mg, 1.68 mmol, 1.5 eq.) 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 262.

Preparación de cloruro de 5-sulfamoiltiofeno-3-sulfonilo



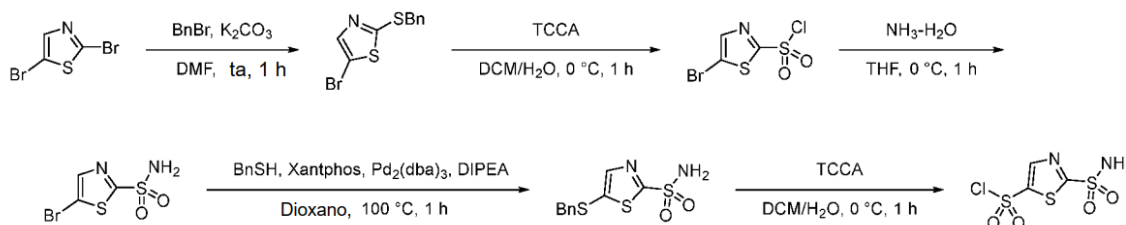
Preparación de 4-bromotiofen-2-sulfonamida. A una solución de cloruro de 4-bromotiofen-2-sulfonilo (800 mg, 3.06 mmol, 1 eq.) en THF (16 ml), se añadió $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (78.1 mg, 4.59 mmol, 1.5 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 242

Preparación de 4-(bencilsulfanil)tiofen-2-sulfonamida. A una solución de 4-bromotiofen-2-sulfonamida (796 mg, 3.28 mmol, 1 eq.) en dioxano (15 ml), se añadieron mercaptano de bencilo (490 mg, 3.94 mmol, 1.2 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (150 mg, 0.16 mmol, 0.05 eq.), XantPhos (190 mg, 0.33 mmol, 0.1 eq.), y DIPEA (1.27 g, 9.86 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C. El residuo en

bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para proporcionar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 286

Preparación de cloruro de 5-sulfamoiltiofen-3-sulfonilo. A una solución de 4-(bencilsulfanil)tiofen-2-sulfonamida (835 mg, 2.92 mmol, 1 eq.) en H₂O (0.4 ml), AcOH (0.5 ml) y MeCN (12.5 ml), se añadió DCDMH (864 mg, 4.38 mmol, 1.2 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 262

Preparación de cloruro de 2-sulfamoiltiazol-5-sulfonilo



Preparación de 2-(bencilsulfanil)-5-bromo-1,3-tiazol. A una solución de 2,5-dibromo-1,3-tiazol (4.1 g, 16.8 mmol, 1 eq.) y K₂CO₃ (4.67 g, 33.7 mmol, 2 eq.) en DMF (82 ml), se añadió mercaptano de bencilo (2.52 g, 20.2 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 286

Preparación de cloruro de 5-bromo-1,3-tiazol-2-sulfonilo. A una solución de 2-(bencilsulfanil)-5-bromo-1,3-tiazol (2.5 g, 8.73 mmol, 1 eq.) en DCM (12.5 ml) y H₂O (37.5 ml), se añadió ácido tricloroisocianúrico (3.04 g, 13.1 mmol, 1.5 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con DCM. Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺:262

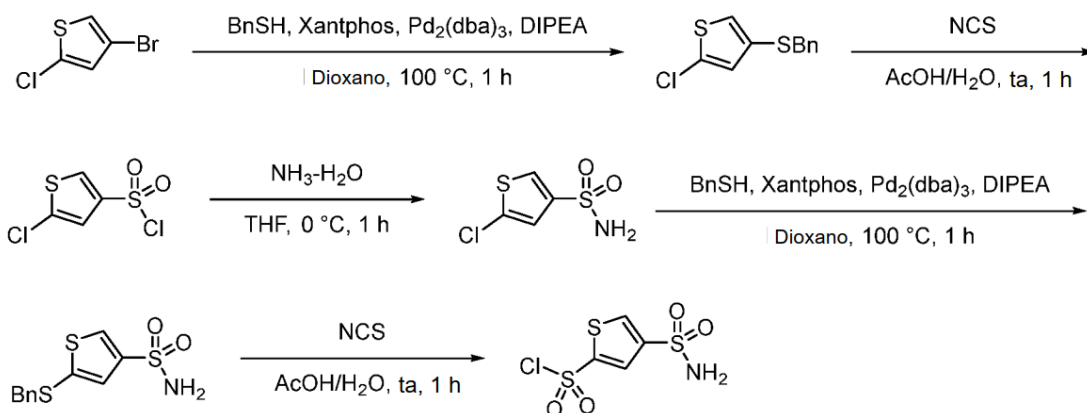
Preparación de 5-bromo-1,3-tiazol-2-sulfonamida. A una solución de cloruro de 5-bromo-1,3-tiazol-2-sulfonilo (1.71 g, 6.53 mmol, 1 eq.) en THF (30 ml), se añadió NH₃.H₂O (0.92 g, 26.1 mmol, 4 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺:243

Preparación de 5-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-2-sulfonamida. A una solución de 5-bromo-1,3-tiazol-2-sulfonamida (0.8 g, 3.29 mmol, 1 eq.) en dioxano (16 ml), se añadieron mercaptano de bencilo (0.49 g, 3.94 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (1.28 g, 9.87 mmol, 3 eq.), Xantphos (0.19 g, 0.329 mmol, 0.1 eq.) y Pd₂(dba)₃ (0.15 g, 0.165 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺:287

Preparación de cloruro de 2-sulfamoil-1,3-tiazol-5-sulfonilo. A una solución de 5-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-2-sulfonamida (740 mg, 2.58 mmol, 1 eq.) en DCM (12 ml) y H₂O (38 ml), se añadió ácido tricloroisocianúrico (898 mg, 3.87 mmol, 1.5 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺:263

Preparación de cloruro de 4-sulfamoiltiofeno-2-sulfonilo

5



10

Preparación de 4-(bencilsulfanil)-2-clorotiofeno. A una solución de 4-bromo-2-clorotiofeno (200 mg, 1.03 mmol, 1 eq.) en dioxano (4 ml), se añadieron mercaptano de bencilo (151 mg, 1.21 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (392 mg, 3.04 mmol, 3 eq.), XantPhos (58.6 mg, 0.101 mmol, 0.1 eq.), y Pd₂(dba)₃ (46.4 mg, 0.051 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 241

15

20

Preparación de cloruro de 5-clorotiofen-3-sulfonilo. A una solución de 4-(bencilsulfanil)-2-clorotiofeno (180 mg, 0.748 mmol, 1 eq.) en AcOH (3 ml) y H₂O (1 ml), se añadió NCS (300 mg, 2.24 mmol, 3 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 217

25

30

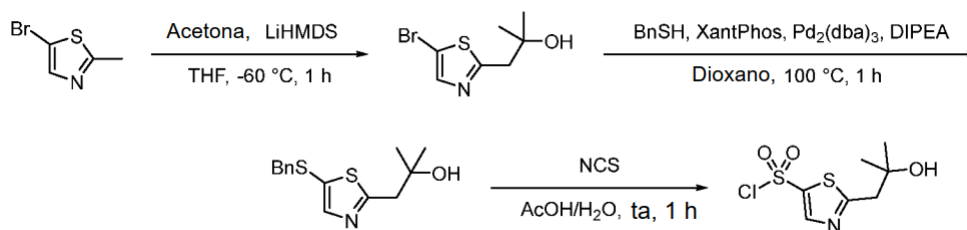
Preparación de 5-clorotiofen-3-sulfonamida. A una solución de cloruro de 5-clorotiofen-3-sulfonilo en THF (10 ml), se añadió NH₃·H₂O (10 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 198

Preparación de 5-(bencilsulfanil)tiofen-3-sulfonamida. A una solución de 5-clorotiofen-3-sulfonamida (100 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) en dioxano (2 ml), se añadió mercaptano de bencilo (75.4 mg, 0.607 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (196 mg, 1.52 mmol, 3 eq.), XantPhos (29.3 mg, 0.051 mmol, 0.1 eq.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 286

Preparación de cloruro de sulfamoiltiofen-2-sulfonilo. A una solución de 5-(bencilsulfanil)tiofen-3-sulfonamida (55 mg, 0.19 mmol, 1 eq.) en AcOH (1 ml) y H_2O (0.1 ml), se añadió NCS (77.2 mg, 0.58 mmol, 3 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 262

Preparación de cloruro de 2-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-5-sulfonilo



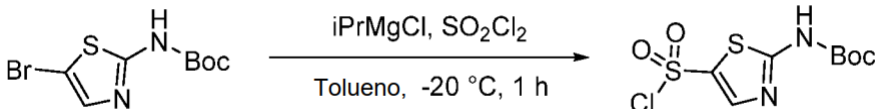
Preparación de 1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol. A una solución de 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol (10.0 g, 56.2 mmol, 1 eq.) en THF (100 ml), se añadió LiHMDS (73.0 ml, 73.0 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a -60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió acetona (3.91 g, 67.4

5

10

15

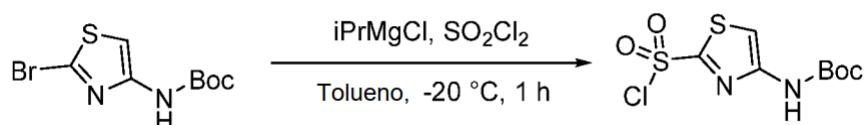
25



30

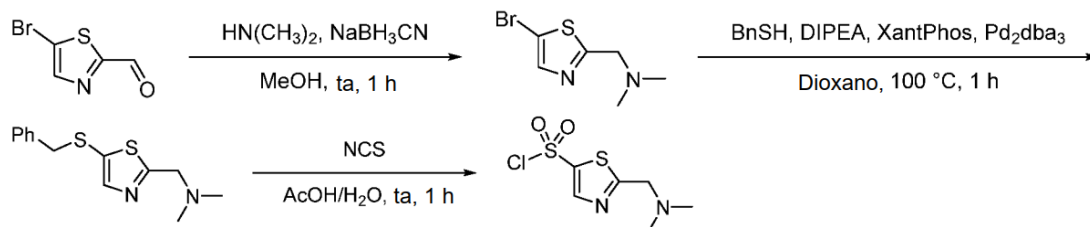
mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla, se añadió SO_2Cl_2 (1.21 g, 8.96 mmol, 2.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 299

Preparación de (2-(clorosulfonyl)thiazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo



Preparación de (2-(clorosulfonyl)thiazol-4-il)carbamato de tert-butilo. A una solución de N-(2-bromo-1,3-thiazol-4-il)carbamato *tert*-butilico (600 mg, 2.14 mmol, 1 eq.) en tolueno (12 ml), se añadió $\text{iPrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (2.98 ml, 3.86 mmol, 1.8 eq, 1.3M en THF), se añadió gota a gota a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió SO_2Cl_2 (725 mg, 5.37 mmol, 2.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 299

Preparación de cloruro de 2-((dimetilamino)metil)thiazol-5-sulfonyl



Preparación de 1-(5-bromotiazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina. A una solución de 5-bromo-1,3-thiazol-2-carbaldehído (400 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.) en MeOH (8 ml), se añadió dimetilamina (2 M en MeOH) (375 mg) y AcOH (0.5 ml) y la

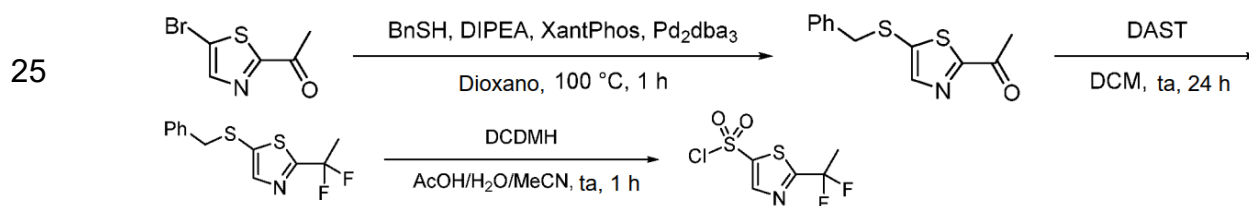
mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió NaBH_3CN (392 mg, 6.24 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se llevó a pH 9 con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM.

5 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}+1]^+$: 221

Preparación de 1-(5-(benciltio)tiazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina. A una solución de 1-(5-bromotiazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (300 mg, 1.35 mmol, 1.0 eq.) en dioxano (6 ml), se añadieron DIPEA (526 mg, 4.07 mmol, 3 eq.), mercaptano de bencilo (202 mg, 1.63 mmol, 1.2 eq.), XantPhos (78.5 mg, 0.136 mmol, 0.10 eq.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62.1 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}+1]^+$: 265

Preparación de cloruro de 2-((dimetilamino)metil)tiazol-5-sulfonilo. A una solución de 1-(5-(benciltio)tiazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (200 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) en AcOH (4 ml) y H_2O (0.4 ml), se añadió NCS (303 mg, 2.26 mmol, 3 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional.

Preparación de cloruro de 2-(1,1-difluoroetil)tiazol-5-sulfonilo



Preparación de 1-(5-(benciltio)tiazol-2-il)etan-1-ona. A una solución de 1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)etanona (500 mg, 2.42 mmol, 1.0 eq.) en dioxano (10 ml), se

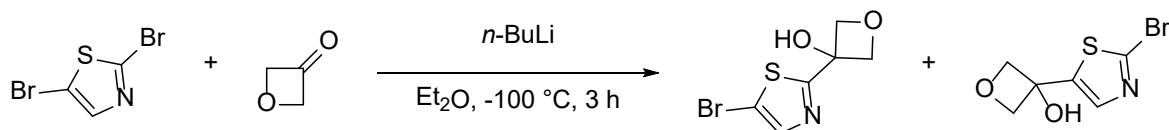
30

añadió DIPEA (940 mg, 7.27 mmol, 3 eq.), mercaptano de bencilo (331 mg, 2.66 mmol, 1.1.0 eq.), XantPhos (140 mg, 0.24 mmol, 0.10 eq.), y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (111 mg, 0.12 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}+1]^+$: 249

Preparación de 5-(benciltio)-2-(1,1-difluoroetil)tiazol. A una solución de 1-(5-(benciltio)tiazol-2-il)etan-1-ona (475 mg, 1.90 mmol, 1.0 eq.) en DCM (3 ml), se añadió DAST (2.4 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}+1]^+$: 272

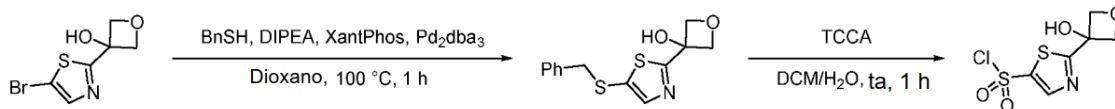
Preparación de cloruro de 2-(1,1-difluoroetil)tiazol-5-sulfonilo. A una solución de 5-(benciltio)-2-(1,1-difluoroetil)tiazol (435 mg, 1.60 mmol, 1.0 eq.) en MeCN (4.3 ml), AcOH (0.3 ml), H_2O (0.2 ml), se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (473 mg, 2.40 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}+1]^+$: 247

Preparación de cloruro de 2-(3-hidroxioxetan-3-il)tiazol-5-sulfonilo y cloruro de 5-(3-hidroxioxetan-3-il)tiazol-2-sulfonilo



Preparación de 3-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxetan-3-ol y 3-(2-bromotiazol-5-il)oxetan-3-ol. A una solución de 2,5-dibromo-1,3-tiazol (3 g, 12.3 mmol, 1.0 eq.) en Et_2O (150 ml), se añadió $n\text{-BuLi}$ (7.4 ml, 18.4 mmol, 1.5 eq, 2.5 M en hexano) a -

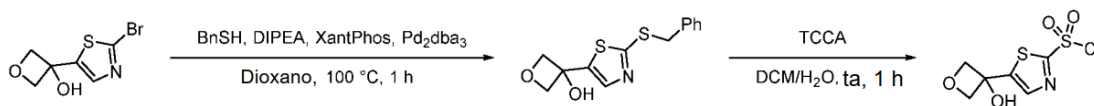
100 °C y la mezcla resultante se agitó a -100 °C durante 1 h. A la solución, se añadió oxetan-3-ona (1.36 g, 18.4 mmol, 1.5 eq.) en Et₂O (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a -100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar los productos. LCMS: (ES) m/z: [M+1]⁺: 236



Preparación de 3-(5-(benciltio)thiazol-2-yl)oxetan-3-ol. A una solución de 3-(5-bromo-1,3-thiazol-2-yl)oxetan-3-ol (750 mg, 3.17 mmol, 1.0 eq.) en dioxano (15 ml), se añadieron DIPEA (1.23 g, 9.5 mmol, 3 eq.), XantPhos (183 mg, 0.31 mmol, 0.10 eq.), Pd₂(dba)₃ (145 mg, 0.15 mmol, 0.05 eq.) y mercaptano de bencilo (473 mg, 3.81 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES) m/z: [M+1]⁺: 280

Preparación de cloruro de 2-(3-hidroxioxetan-3-yl)-1,3-thiazol-5-sulfonilo. A una solución de 3-(5-(benciltio)thiazol-2-yl)oxetan-3-ol (800 mg, 2.86 mmol, 1.0 eq.) en DCM (5 ml) y H₂O (15 ml), se añadió ácido tricloroisocianúrico (732 mg, 3.15 mmol, 1.1.0 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional.

Preparación de cloruro de 5-(3-hidroxioxetan-3-yl)thiazol-2-sulfonilo



Preparación de 3-(2-(benciltio)thiazol-5-yl)oxetan-3-ol. A una solución de 3-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)oxetan-3-ol (1 g, 4.23 mmol, 1.0 eq.) en dioxano (20 ml), se

añadieron XantPhos (0.25 g, 0.42 mmol, 0.10 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.19 g, 0.21 mmol, 0.05 eq.), DIPEA (1.64 g, 12.7 mmol, 3 eq.) y mercaptano de bencilo (0.63 g, 5.08 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc.

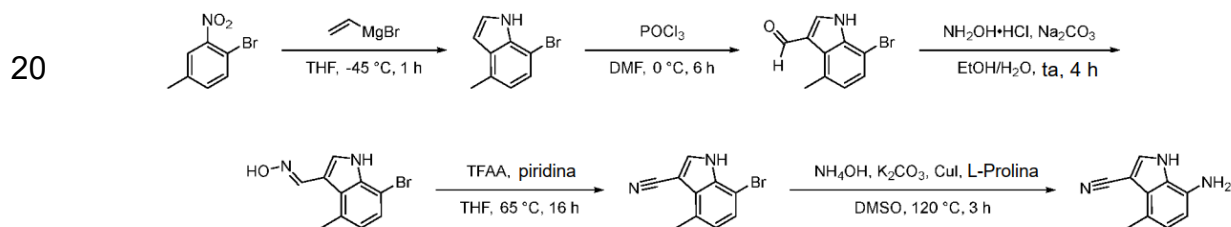
5 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}+1]^+$: 280

10 *Preparación de cloruro de 5-(3-hidroxioxetan-3-il)-1,3-tiazol-2-sulfonilo.* A una solución de 3-[2-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-5-il]oxetan-3-ol (1.05 g, 3.75 mmol, 1.0 eq.) en DCM (6.3 ml) y H_2O (18.9 ml), se añadió ácido tricloroisocianúrico (0.96 g, 4.13 mmol, 1.1.0 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional.

15

Preparación de indoles e indazoles intermedios

Preparación de 7-amino-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo



25 *Preparación de 7-bromo-4-metil-1H-indol.* A una solución de 1-bromo-4-metil-2-nitrobenceno (100 g, 462 mmol, 1 eq.) en THF (2 L), se añadió bromuro de vinilmagnesio (1.39 l, 1.39 mol, 1 M, 3 eq.) a -45 °C y la mezcla resultante se agitó a -45 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

30

Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de 7-bromo-4-metil-1H-indol-3-carbaldehído. A una solución de POCl₃ (26.7 ml, 286 mmol, 1.1 eq.) en DMF (250 ml), se añadió 7-bromo-4-metil-1H-indol (50 g, 238 mmol, 1 eq.) en DMF (250 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua para dar el producto en bruto que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): 239.9 [M+1].

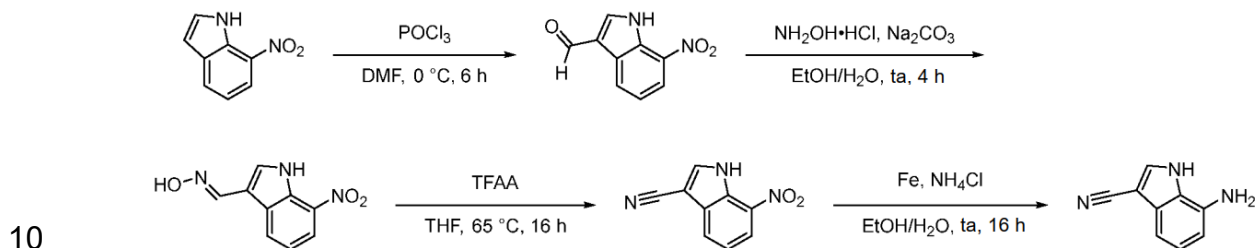
Preparación de (E)-7-bromo-4-metil-1H-indol-3-carbaldehído oxima. A una solución de 7-bromo-4-metil-1H-indol-3-carbaldehído (52 g, 218 mmol, 1 eq.) en EtOH (1 L), se añadió Na₂CO₃ (46.3 g, 437 mmol, 2 eq.) en H₂O (130 ml) y NH₂OH.HCl (30.3 g, 437 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): 255.0 [M+2H]⁺.

Preparación de 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo. A una solución de oxima de (E)-7-bromo-4-metil-1H-indol-3-carbaldehído (51 g, 201 mmol, 1 eq.) en THF (50 ml), se añadieron piridina (33 ml, 403 mmol, 2 eq.) y TFAA (143 ml, 403 mmol, 2 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): 232.9 [M-H]⁻.

Preparación de 7-amino-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo. A una solución de 7-bromo-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo (25 g, 106 mmol, 1 eq.) en DMSO (125 ml), se añadió K₂CO₃ (36.7 g, 266 mmol, 2.5 eq.), CuI (4.05 g, 22 mmol, 0.2 eq.), L-proline (2.45 g, 22 mmol, 0.2 eq.), y solución acuosa de NH₄OH (500 ml) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo

con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS (ES, m/z): 169.9 [M-H]⁺

5 Preparación de 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo



15 *Preparación de 7-nitro-1H-indol-3-carbaldeído.* A una solución de POCl₃ (34.6 ml, 320 mmol, 1.1 eq.) en DMF (50 ml), se añadió 7-nitro-1H-indol (50 g, 308 mmol, 1 eq.) en DMF (500 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron a presión reducida para dar el producto en bruto que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): 190.98 [M+1]⁺.

20 *Preparación de (E)-7-nitro-1H-indol-3-carbaldeído oxima.* A una solución de 7-nitro-1H-indol-3-carbaldeído (60 g, 315 mmol, 1 eq.) en EtOH (1 l), se añadió Na₂CO₃ (100 g, 945 mmol, 3 eq.) en H₂O (240 ml), NH₂OH·HCl (54.7 g, 687 mmol, 2.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): 205.98 [M+1]⁺.

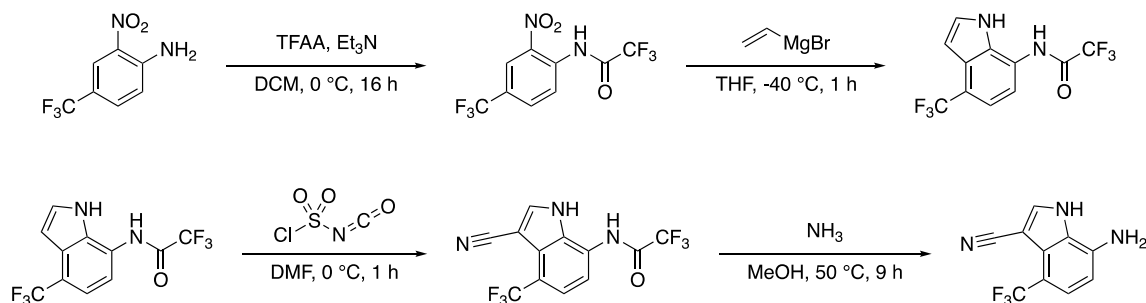
25 *Preparación de 7-nitro-1H-indol-3-carbonitrilo.* A una solución de oxima de (E)-7-nitro-1H-indol-3-carbaldeído (60 g, 292 mmol, 1 eq.) en THF (1.2 L), se añadió piridina (70 ml, 877 mmol, 3 eq.) y TFAA (143 ml, 1024 mmol, 3.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

30

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): 185.97 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Preparación de 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo. A una solución de 7-nitro-1H-indol-3-carbonitrilo (50 g, 267 mmol, 1 eq.) en EtOH (500 ml) y H_2O (500 ml), se añadió hierro en polvo (37.24 g, 667 mmol, 3 eq.) y NH_4Cl (71.4 g, 1336 mmol, 5 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS (ES, m/z): 157.98 $[\text{M}+1]^+$.

Preparación de 7-amino-4-(trifluorometil)-1H-indol-3-carbonitrilo



Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida. A una solución de 2-nitro-4-(trifluorometil)anilina (13.5 g, 65.5 mmol, 1 eq.) (SM1) y Et_3N (19.9 g, 196 mmol, 3 eq.) en DCM (270 ml), se añadió TFAA (27.5 g, 131 mmol, 2 eq.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

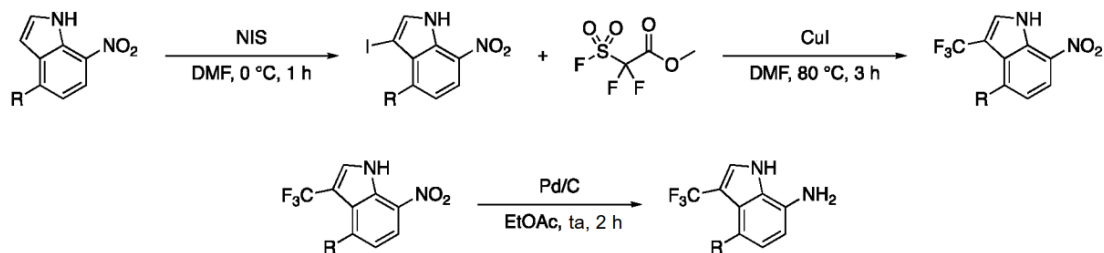
Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-[4-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]acetamida. A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida (22.7 g, 75.13 mmol, 1 eq.) en THF (450 ml), se añadió bromuro de vinilmagnesio (451 ml, 451 mmol, 6 eq, 1 M en THF) gota a gota a -40 °C bajo atmósfera de nitrógeno y la

mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 297

Preparación de N-[3-ciano-4-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]-2,2,2-trifluoroacetamida. A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[4-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]acetamida (3.70 g, 12.5 mmol, 1 eq.) en DMF (75 ml), se añadió isocianato de clorosulfonilo (5.30 g, 37.5 mmol, 3 eq.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua y los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua para proporcionar el producto en bruto que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 322

Preparación de 7-amino-4-(trifluorometil)-1H-indol-3-carbonitrilo. A una solución de N-[3-ciano-4-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (4.30 g, 13.4 mmol, 1 eq.) en MeOH (50 ml), se añadió NH₃(g) en MeOH (50.0 ml, 3 M) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 9 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 226

Preparación de análogos de 3-(trifluorometil)-1H-indol-7-amina



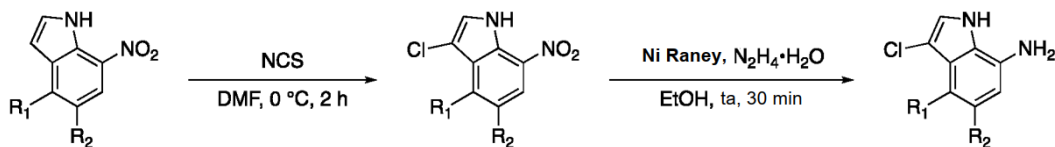
Preparación de 3-yodo-4-metil-7-nitro-1H-indol. A una solución de 4-metil-7-nitro-1H-indol (650 mg, 3.70 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml), se añadió NIS (875 mg, 3.88 mmol, 1.05 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y los sólidos precipitados se

recogieron por filtración y se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar el producto que se utilizó sin purificación adicional.

Preparación de 4-metil-7-nitro-3-(trifluorometil)-1H-indol. A una solución de 3-yodo-4-metil-7-nitro-1H-indol (940 mg, 3.12 mmol, 1 eq.) y 2,2-difluoro-2-sulfoacetato de metilo (3 g, 15.6 mmol, 5 eq.) en DMF (20 ml), se añadió CuI (118 mg, 0.62 mmol, 0.2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el producto.

Preparación de 4-metil-3-(trifluorometil)-1H-indol-7-amina. A una solución de 4-metil-7-nitro-3-(trifluorometil)-1H-indol (476 mg, 1.95 mmol, 1 eq.) en EtOAc (50 ml), se añadió Pd/C (10 % en peso) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para obtener el producto.

Preparación de análogos de 3-cloro-1H-indol-7-amina

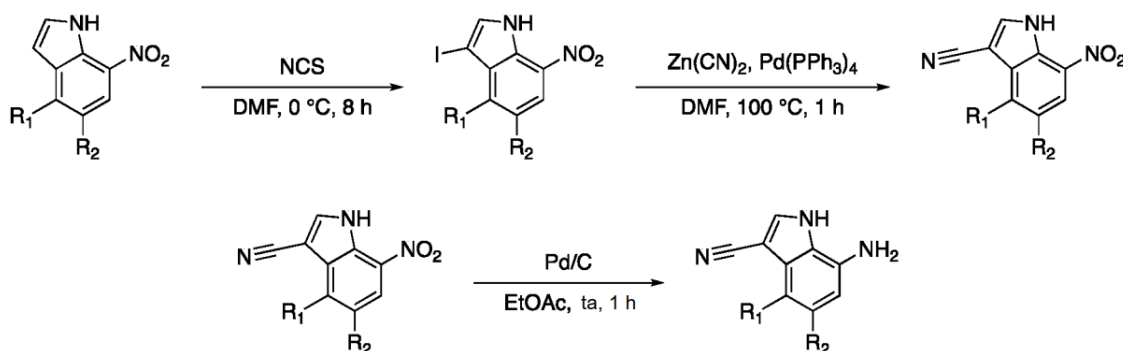


Preparación de 3-cloro-4-fluoro-7-nitro-1H-indol. A una solución de 4-fluoro-7-nitro-1H-indol (1 g, 5.55 mmol, 1 eq.) en DMF (20 ml), se añadió NCS (815 mg, 6.10 mmol, 1.1 eq.) en DMF (1 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron al vacío para proporcionar el producto que se utilizó sin purificación adicional.

Preparación de 3-cloro-4-fluoro-1H-indol-7-amina. A una solución de 3-cloro-4-fluoro-7-nitro-1H-indol (1.1 g, 5.12 mmol, 1 eq.) en EtOH (55 ml), se añadió y Ni de Raney (440 mg, 5.12 mmol, 1 eq.) y hidrato de hidrazina (330 mg, 10.2 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 30 min. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con EtOH, y se secaron al vacío para proporcionar el producto que se utilizó sin purificación adicional.

Preparación de análogos del 7-amino-1*H*-indol-3-carbonitrilo



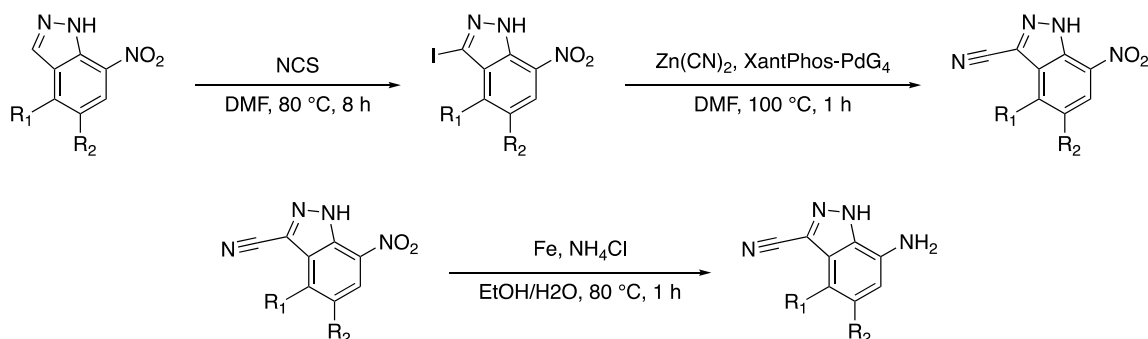
15 *Preparación de 4-fluoro-3-yodo-7-nitro-1H-indol.* A una solución de 4-fluoro-7-nitro-1*H*-indol (1 g, 5.55 mmol, 1 eq.) en DMF (20 ml), se añadió y NIS (1.4 g, 6.10 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La reacción se inactivó con agua y los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron al vacío para proporcionar el producto que se utilizó sin purificación adicional.

20 *Preparación de 4-fluoro-7-nitro-1H-indol-3-carbonitrilo.* A una solución de 4-fluoro-3-yodo-7-nitro-1*H*-indol (1.5 g, 4.90 mmol, 1 eq.) en DMF (20 ml), se añadieron Zn(CN)₂ (345 mg, 2.94 mmol, 0.6 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (566 mg, 0.49 mmol, 0.1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante

25 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

30 *Preparación de 7-amino-4-fluoro-1H-indol-3-carbonitrilo.* Una solución de 4-fluoro-7-nitro-1*H*-indol-3-carbonitrilo (308 mg, 1.5 mmol, 1 eq.) y Pd/C (10 % en peso) en EtOAc (10 ml de v) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto, que se utilizó sin purificación adicional.

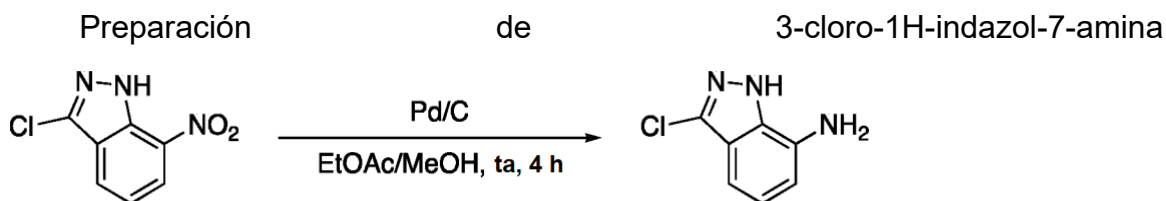
Preparación de análogos de 7-amino-1H-indazol-3-carbonitrilo



Preparación de 3-yodo-7-nitro-1H-indazol. A una solución de 7-nitroindazol (4 g, 24 mmol, 1 eq.) en DMF (80 ml), se añadió y NIS (6.6 g, 29 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 290

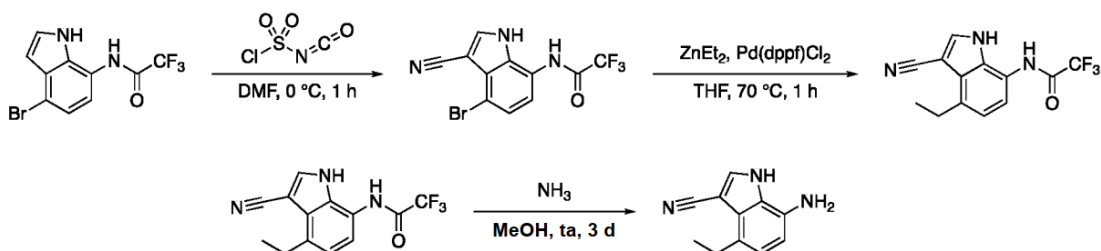
Preparación de 7-nitro-1H-indazol-3-carbonitrilo. A una solución de 3-yodo-7-nitro-1H-indazol (4.2 g, 14.5 mmol, 1 eq.) en DMF (80 ml), se añadieron $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.02 g, 8.71 mmol, 0.6 eq.) y XantPhos-Pd-G4 (1.29 g, 1.45 mmol, 0.1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 189

Preparación de 7-amino-1H-indazol-3-carbonitrilo. A una solución de 7-nitro-1H-indazol-3-carbonitrilo (2.8 g, 14.8 mmol, 1 eq.) en EtOH (70 ml) y H₂O (14 ml), se añadieron NH_4Cl (7.96 g, 148 mmol, 10 eq.) y Fe (8.31 g, 148 mmol, 10 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró, y los sólidos se lavaron con EtOH y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 159



5 *Preparación de 3-cloro-1H-indazol-7-amina.* A una solución de 3-cloro-7-nitro-1H-indazol (1 g, 5.06 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 ml) y EtOAc (10 ml), se añadió Pd/C (0.20 g, 20 % en peso) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para dar el producto. LCMS: (ES, m/z): $[M+1]^+$: 168

Preparación de 7-amino-4-etil-1H-indol-3-carbonitrilo



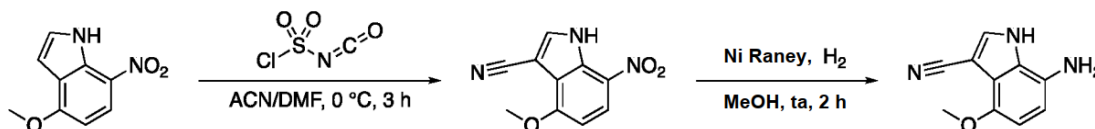
15 *Preparación de N-(4-bromo-3-ciano-1H-indol-7-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.* A una solución de N-(4-bromo-1H-indol-7-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (2.50 g, 8.14 mmol, 1) en DMF (50 ml), se añadió isocianato de clorosulfonilo (3.50 g, 24.4 mmol, 3 eq.) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 332

25 *Preparación de N-(3-ciano-4-etil-1H-indol-7-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.* A una solución de N-(4-bromo-3-ciano-1H-indol-7-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (1 g, 3 mmol, 1 eq.) en THF (20 ml), se añadieron dietilzinc (1.12 g, 9 mmol, 3 eq.) y Pd(dppf)Cl₂ (0.11 g, 0.15 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C

durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 282

Preparación de 7-amino-4-etil-1H-indol-3-carbonitrilo. A una solución de N-(3-ciano-4-etil-1H-indol-7-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (750 mg, 2.7 mmol, 1 eq.) en MeOH (5 ml), se añadió NH_3 (g) en MeOH (7.5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar el producto en bruto que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 186

Preparación de 7-amino-4-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo

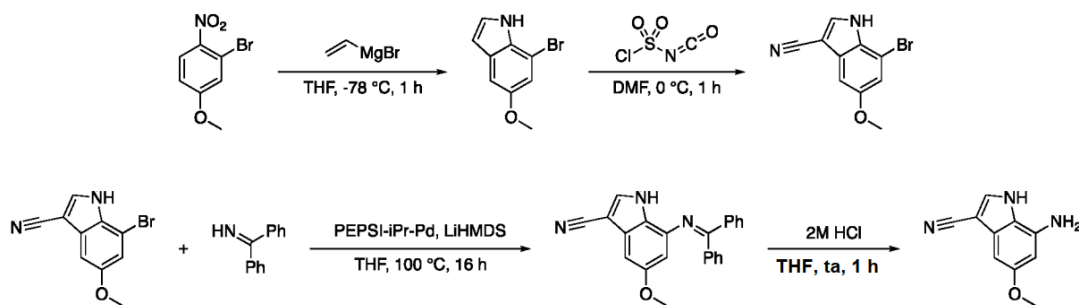


Preparación de 4-metoxi-7-nitro-1H-indol-3-carbonitrilo. A una solución de 4-metoxi-7-nitro-1H-indol (500 mg, 2.6 mmol, 1 eq.) en ACN (10 ml) y DMF (5 ml), se añadió isocianato de clorosulfonio (1.10 g, 7.81 mmol, 3 eq.) gota a gota en porciones a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 218.

Preparación de 7-amino-4-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo. A una solución de 4-metoxi-7-nitro-1H-indol-3-carbonitrilo (450 mg, 2.1 mmol, 1 eq) en MeOH (100 ml) se añadió Ni Raney (500 mg, 100 % en peso) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. El residuo se concentró a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 188

Preparación de 7-amino-4-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo

5



10

Preparación de 7-bromo-5-metoxi-1H-indol. A una solución de 2-bromo-4-metoxi-1-nitrobenceno (10 g, 43 mmol, 1 eq.) en THF (200 ml), se añadió bromuro de vinilmagnesio (57.3 ml, 172 mmol, 4 eq, 3 M en THF) gota a gota a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 226

15

20

Preparación de 7-bromo-5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo. A una solución de 7-bromo-5-metoxi-1H-indol (5 g, 22.1 mmol, 1 eq.) en DMF (100 ml), se añadió isocianato de clorosulfonio (6.26 g, 44.2 mmol, 2 eq.) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para dar el producto. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 251

25

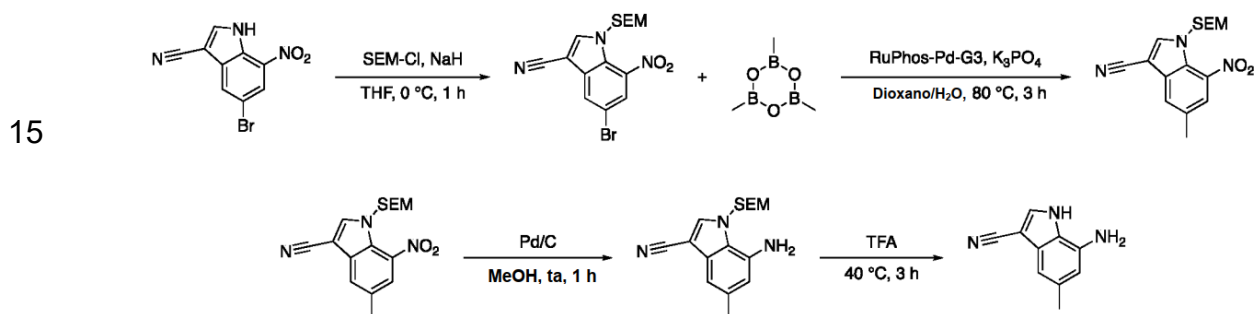
30

Preparación de 7-((difenilmetileno)amino)-5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo. A una solución de 7-bromo-5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo (2.6 g, 10.3 mmol, 1 eq.) en THF (50 ml), se añadieron difenilmetanimina (3.75 g, 20.7 mmol, 2 eq.), PEPPSI-iPr-Pd (1.01 g, 1.03 mmol, 0.1 eq.) y LiHMDS (31 ml, 31.1 mmol, 3 eq, 1 M en THF) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante toda una noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl y se

extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 352

5 *Preparación de 7-amino-5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo.* A una solución de 7-((difenilmetileno)amino)-5-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo (3.5 g, 9.96 mmol, 1 eq.) en THF (35 ml), se añadió HCl (35 ml, 70 mmol, 7 eq, 2 M en THF) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa para dar el producto. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 188

Preparación de 7-amino-5-metil-1H-indol-3-carbonitrilo



20 *Preparación de 5-bromo-7-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-3-carbonitrilo.* A una solución de 5-bromo-7-nitro-1H-indol-3-carbonitrilo (4.5 g, 16.9 mmol, 1 eq.) en THF (90 ml), se añadieron NaH (0.49 g, 20.3 mmol, 1.2 eq.) y SEM-Cl (3.67 g, 21.9 mmol, 1.3 eq.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 396.

25 *Preparación de 5-metil-7-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indol-3-carbonitrilo.* A una solución de 5-bromo-7-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-3-carbonitrilo (6.2 g, 15.6 mmol, 1 eq.) en dioxano (100 ml) y H₂O (25 ml), se

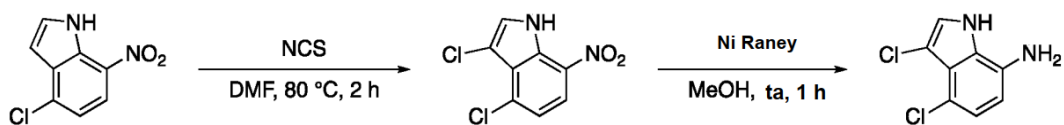
30

añadieron K_3PO_4 (9.96 g, 46.9 mmol, 3 eq.), RuPhos-Pd-G3 (650 mg, 0.8 mmol, 0.05 eq.) y trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (5.89 g, 47 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 322.

Preparación de 7-amino-5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indol-3-carbonitrilo. A una solución de 5-metil-7-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indol-3-carbonitrilo (3.9 g, 11.7 mmol, 1 eq.) en MeOH (160 ml), se añadió 10% Pd/C (0.63 g, 50 % en peso) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 302.

Preparación de 7-amino-5-metil-1H-indol-3-carbonitrilo. Una solución de 7-amino-5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)indol-3-carbonitrilo (2.5 g, 8.29 mmol, 1 eq.) en TFA (50 ml) se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla del residuo en bruto se llevó a pH 8 con solución saturada de $NaHCO_3$ y los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 172.

Preparación de 3,4-dicloro-1H-indol-7-amina

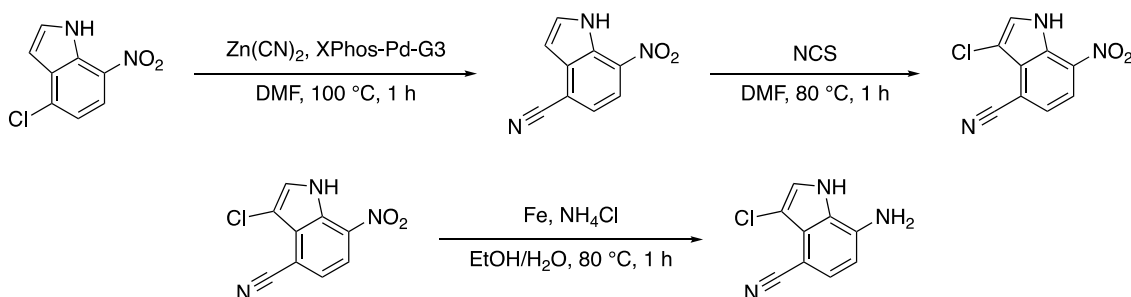


Preparación de 3,4-dicloro-7-nitro-1H-indol. A una solución de 4-cloro-7-nitro-1H-indol (2 g, 10.1 mmol, 1 eq.) en DMF (40 ml), se añadió NCS (1.49 g, 11.1 mmol, 1.1 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C. La reacción se inactivó con agua. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron

con agua para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 231

Preparación de 3,4-dicloro-1H-indol-7-amina. A una solución de 3,4-dicloro-7-nitro-1H-indol (2.05 g, 8.87 mmol, 1 eq.) en MeOH (50 ml), se añadió Ni de Raney (20 % en peso) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 201

Preparación de 7-amino-3-cloro-1H-indol-4-carbonitrilo

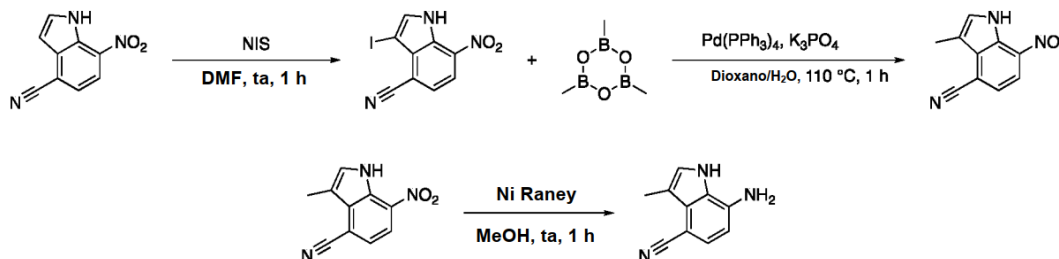


Preparación de 7-nitro-1H-indol-4-carbonitrilo. A una solución de 4-cloro-7-nitro-1H-indol (8.1 g, 41.2 mmol, 1 eq.) en DMF (160 ml), se añadieron Zn(CN)_2 (5.81 g, 49.4 mmol, 1.2 eq.) y XPhos-Pd-G3 (3.49 g, 4.12 mmol, 0.1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES, m/z): $[M-1]^-$:186

Preparación de 3-cloro-7-nitro-1H-indol-4-carbonitrilo. A una solución de 7-nitro-1H-indol-4-carbonitrilo (1.02 g, 5.45 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml), se añadió NCS (0.80 g, 6 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES, m/z): $[M-1]^-$:220

Preparación de 3-amino-3-cloro-1H-indol-4-carbonitrilo. A una solución de 3-cloro-7-nitro-1H-indol-4-carbonitrilo (1.2 g, 5.4 mmol, 1 eq.) en EtOH (18 ml) y H₂O (6 ml), se añadió NH₄Cl (2.90 g, 54.2 mmol, 10 eq.), Fe (3.02 g, 54.2 mmol, 10 eq.) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺:192

Preparación de 7-amino-3-metil-1H-indol-4-carbonitrilo



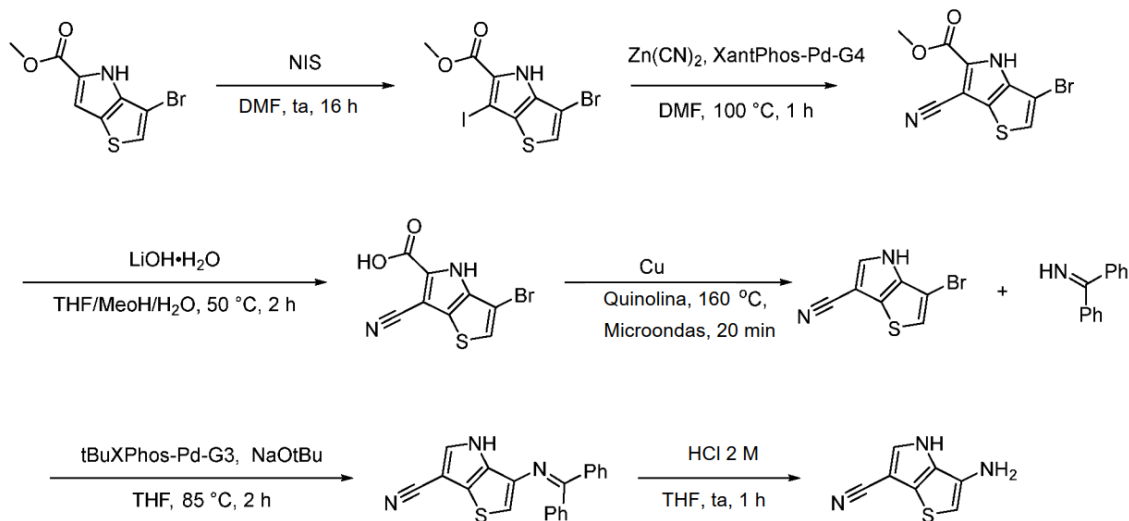
Preparación de 3-yodo-7-nitro-1H-indol-4-carbonitrilo. A una solución de 7-nitro-1H-indol-4-carbonitrilo (1 g, 5.3 mmol, 1 eq.) en DMF (25 ml), se añadió NIS (1.32 g, 5.88 mmol, 1.1 eq.) en porciones a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el producto en bruto, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS: (ES, *m/z*): [M-1]⁻: 312

Preparación de 3-metil-7-nitro-1H-indol-4-carbonitrilo. A una solución de 3-yodo-7-nitro-1H-indol-4-carbonitrilo (1.53 g, 4.89 mmol, 1 eq.) en dioxano (24 ml) y H₂O (6 ml), se añadieron K₃PO₄ (3.1 g, 15 mmol, 3 eq.), Pd(PPh₃)₄ (0.56 g, 0.48 mmol, 0.1 eq.) y trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (6.14 g, 48.8 mmol, 10 eq.) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Los sólidos precipitados se recogieron por

filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el producto en bruto, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS: (ES, m/z): [M-1]⁻: 200

Preparación de 7-amino-3-metil-1H-indol-4-carbonitrilo. A una solución de 3-metil-7-nitro-1H-indol-4-carbonitrilo (1.20 g, 6 mmol, 1 eq.) en MeOH (60 ml), se añadió Ni de Raney (0.48 g, 40 % en peso) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES, m/z): [M+1]⁺: 172

Preparación de 3-amino-4H-tieno[3,2-b]pirrol-6-carbonitrilo



Preparación de 3-bromo-6-yodo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo.

A una solución de 3-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo (5 g, 19.2 mmol, 1.0 eq.) en DMF (100 ml), se añadió NIS (4.76 g, 21.1 mmol, 1.1.0 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES) m/z : [M-1]⁻: 386

Preparación de 3-bromo-6-ciano-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo. A una solución de 3-bromo-6-yodo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de

metilo (7 g, 18.1 mmol, 1.0 eq.) en DMF (40 ml), se añadieron $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.28 g, 10.8 mmol, 0.6 eq.), XantPhos-Pd-G4 (1.61 g, 1.81 mmol, 0.10 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}-1]^-$: 285

Preparación de ácido 3-bromo-6-ciano-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico. A una solución de 3-bromo-6-ciano-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo (3.4 g, 11.9 mmol, 1.0 eq.) en THF (28 ml), MeOH (14 ml) y H_2O (20 ml), se añadió LiOH- H_2O (8.01 g, 190 mmol, 16 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con EtOAc y se llevó a pH 3 con HCl 2 M (ac.). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua para dar el producto, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}+1]^+$: 271

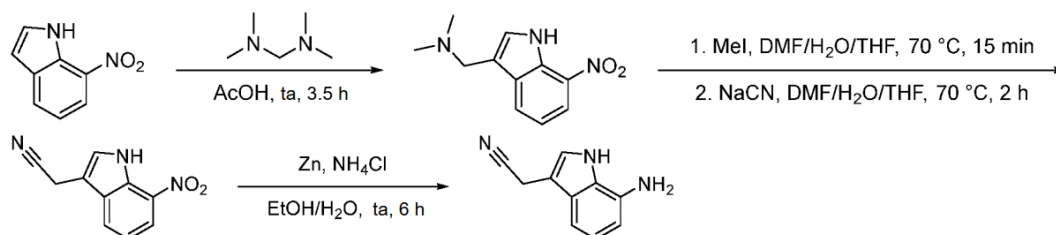
Preparación de 3-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-6-carbonitrilo. A una solución de ácido 3-bromo-6-ciano-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (744 mg, 2.74 mmol, 1.0 eq.) en quinoline (40 ml), se añadió Cu (34.9 mg, 0.549 mmol, 0.2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 160 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}+1]^+$: 227

Preparación de 3-[(difenilmetiliden)amino]-4H-tieno[3,2-b]pirrol-6-carbonitrilo. A una solución de 3-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-6-carbonitrilo (300 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq.) en THF (6 ml), se añadieron t-BuXPhos-Pd-G3 (104 mg, 0.132 mmol, 0.10 eq.), t-BuONa (380 mg, 3.96 mmol, 3 eq.) y difenilmetanimina (478 mg, 2.64 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 85 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc.

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}+1]^+$: 328

Preparación de 3-amino-4H-tieno[3,2-b]pirrol-6-carbonitrilo. A una solución de 3-[(difenilmetiliden)amino]-4H-tieno[3,2-b]pirrol-6-carbonitrilo (1.3 g, 3.97 mmol, 1.0 eq.) en THF (13 ml), se añadió HCl 2.0 M (ac.) (13 ml, 26 mmol, 6.5 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}+1]^+$: 164.

Preparación de 2-(7-amino-1H-indol-3-il)acetonitrilo



Preparación de N,N-dimetil-1-(7-nitro-1H-indol-3-il)metanamina. A una solución de [(dimetilamino)metil]dimetilamina (1.39 g, 13.6 mmol, 1.1 eq.) en AcOH (30 ml), se añadió 7-nitroindol (2.0 g, 12.3 mmol, 1.0 eq.) en AcOH (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3.5 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES) m/z: $[\text{M}-1]^-$: 220

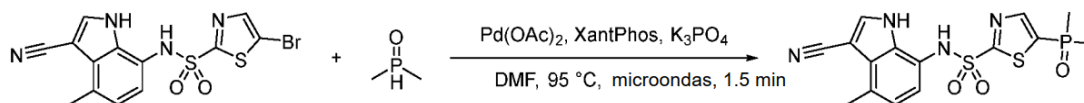
Preparación de 2-(7-nitro-1H-indol-3-il)acetonitrilo. A una solución de N,N-dimetil-1-(7-nitro-1H-indol-3-il)metanamina (300 mg, 1.36 mmol, 1.0 eq.) en DMF (0.3 ml), H_2O (0.3 ml) y THF (15 ml), se añadió y MeI (485 mg, 3.42 mmol, 2.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió NaCN (335 mg, 6.84 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con THF y se

concentró a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES) m/z: [M-1]⁻: 202

Preparación de 2-(7-amino-1H-indol-3-il)acetonitrilo. A una solución de 2-(7-nitro-1H-indol-3-il)acetonitrilo (250 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq.) en EtOH (7.5 ml) y H₂O (2.5 ml), se añadieron NH₄Cl (664 mg, 12.4 mmol, 10 eq.) y Zn (812 mg, 12.4 mmol, 10 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOH y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES) m/z: [M-1]⁻: 172

Ejemplo 3: Preparación de compuestos finales específicos

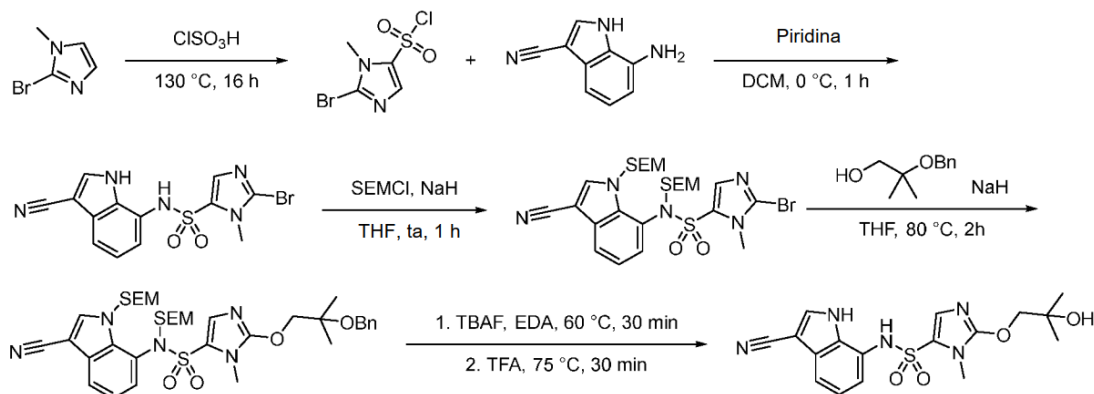
Preparación de N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-5-(dimetilfosforil)thiazol-2-sulfonamida (Compuesto 111)



Preparación de N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-5-(dimetilfosforil)thiazol-2-sulfonamida. A una solución de 5-bromo-N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-1,3-thiazol-2-sulfonamida (200 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) y (metilfosfonoil)metano (197 mg, 2.51 mmol, 5 eq.) en DMF (10 ml), se añadieron Pd(OAc)₂ (11.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.), XantPhos (29.0 mg, 0.050 mmol, 0.1 eq.) y K₃PO₄ (160.29 mg, 0.754 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 1.5 min de irradiación de microondas. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): [M+1]⁺: 395, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.83 (d, J = 14.1 Hz, 6H).

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-metil-1H-imidazol-5-sulfonamida (Compuesto 394)

5



10

Preparación de cloruro de 2-bromo-1-metilimidazol-4-sulfonilo. Una solución de 2-bromo-1-metilimidazol (2 g, 12.4 mmol, 1 eq.) en HSO_3Cl (16.0 ml) se agitó durante la noche a 130 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 259, ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 7.76 (s, 1H), 3.69 (s, 3H).

15

20

Preparación de 2-bromo-N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1-metilimidazol-4-sulfonamida. A una mezcla agitada de 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo (350 mg, 2.22 mmol, 1 eq.) en THF (10 ml), se añadieron cloruro de 2-bromo-1-metilimidazol-4-sulfonilo (636 mg, 2.45 mmol, 1.10 eq.) y piridina (528 mg, 6.70 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS $[\text{M}+1]^+$: 380

25

30

Preparación de 2-bromo-N-(3-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-il)-1-metil-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-sulfonamida. A una mezcla agitada de 2-bromo-N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1-metilimidazol-4-sulfonamida (1 g, 2.63 mmol, 1 eq.) en THF (20.0 ml), se añadió NaH (158 mg, 6.58 mmol, 2.50 eq.) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a

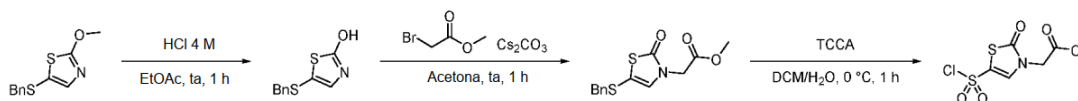
temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla, se añadió SEM-Cl (965 mg, 5.79 mmol, 2.20 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: N/A

Preparación de 2-(2-(benciloxi)-2-metilpropoxi)-N-(3-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-il)-1-metil-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-sulfonamida. A una solución de 2-(benciloxi)-2-metilpropan-1-ol (281 mg, 1.56 mmol, 2 eq.) en THF (10.0 ml), se añadió NaH (37.5 mg, 1.56 mmol, 2 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió 2-bromo-N-(3-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-il)-1-metil-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-sulfonamida (500 mg, 0.780 mmol, 1 eq.) en THF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS [M+1]⁺: 740

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-2-(2-hidrox-2-metilpropoxi)-1-metil-1H-imidazol-5-sulfonamida. A una solución de 2-(2-(benciloxi)-2-metilpropoxi)-N-(3-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-il)-1-metil-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-sulfonamida (200 mg, 0.33 mmol, 1 eq.) en TBAF (2 ml, 1 M en THF), se añadió 1,2-etilendiamina (29.6 mg, 0.49 mmol, 1.50 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Al residuo en bruto se añadió TFA (6 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 0.5 h a 75 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el compuesto del título. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 390, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 11.92 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 – 7 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.14 (s, 6H).

5 Preparación de 2-(5-(clorosulfonil)-2-oxotiazol-3(2H)-il)acetato de metilo



10 *Preparación de 5-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-2-ol.* A una solución de 5-(bencilsulfanil)-2-metoxi-1,3-tiazol (1 g, 4.21 mmol, 1 eq.) en EtOAc (10 ml), se añadió HCl 4 M (10 ml, 40 mmol, 10 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 224

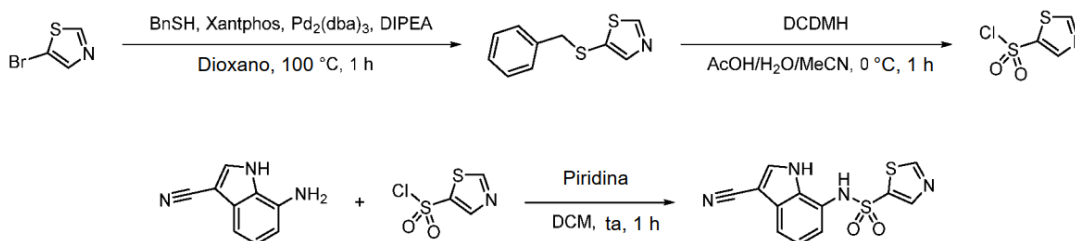
15 *Preparación de 2-[5-(bencilsulfanil)-2-oxo-1,3-tiazol-3-il]acetato de metilo.* A una solución de 5-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol-2-ol (860 mg, 3.85 mmol, 1 eq.) en acetona (20 ml), se añadieron 2-bromoacetato de metilo (706 mg, 4.62 mmol, 1.2 eq.) y Cs_2CO_3 (1.88 g, 5.77 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 296

25 *Preparación de 2-[5-(clorosulfonil)-2-oxo-1,3-tiazol-3-il]acetato de metilo.* A una solución de 2-[5-(bencilsulfanil)-2-oxo-1,3-tiazol-3-il]acetato de metilo (900 mg, 3.04 mmol, 1 eq.) en DCM (5 ml) y H_2O (16 ml), se añadió 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (778 mg, 3.35 mmol, 1.5 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el

producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 272

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)tiazol-5-sulfonamida (Compuesto 50)

5



10

Preparación de 5-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol. A una solución de 5-bromo-1,3-tiazol (30 g, 184 mmol, 1 eq.) en dioxano (600 ml), se añadieron mercaptano de bencilo (27 g, 219 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (71 g, 552 mmol, 3 eq.), XantPhos (10.6 g, 18.3 mmol, 0.10 eq.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.37 g, 9.15 mmol, 0.05 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto (38 g, 92 %). LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 208

15

20

Preparación de cloruro de tiazol-5-sulfonilo. A una solución de 5-(bencilsulfanil)-1,3-tiazol (30 g, 145 mmol, 1 eq.) en MeCN (300 ml), AcOH (17 ml) y H_2O (13 ml), se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (43 g, 217 mmol, 1.50 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS ES, m/z : $[M+ \text{Anilina}+1]^+$: 240

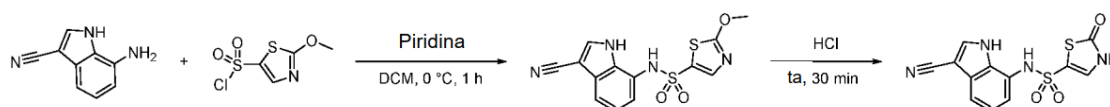
25

30

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1,3-tiazol-5-sulfonamida. A una solución de 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo (15 g, 95.4 mmol, 1 eq.) en DCM (300 ml), se añadieron piridina (23 g, 286 mmol, 3 eq.) y cloruro de 1,3-tiazol-5-sulfonilo (21 g, 115 mmol, 1.2 eq.) en DCM (150 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó

durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el compuesto del título (10 g, 34 %). LCMS ES, m/z : [M+1]⁺: 305, ¹H RMN-PH-ROP-2021-03-259-0: (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 12.01 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H). ¹³C RMN-PH-ROP-2021-03-259-0: (75 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 161.28, 147.82, 136.72, 135.54, 131.25, 129.04, 122.52, 122.33, 119.33, 117.69, 116.35, 85.42.

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-sulfonamida (Compuesto 353)



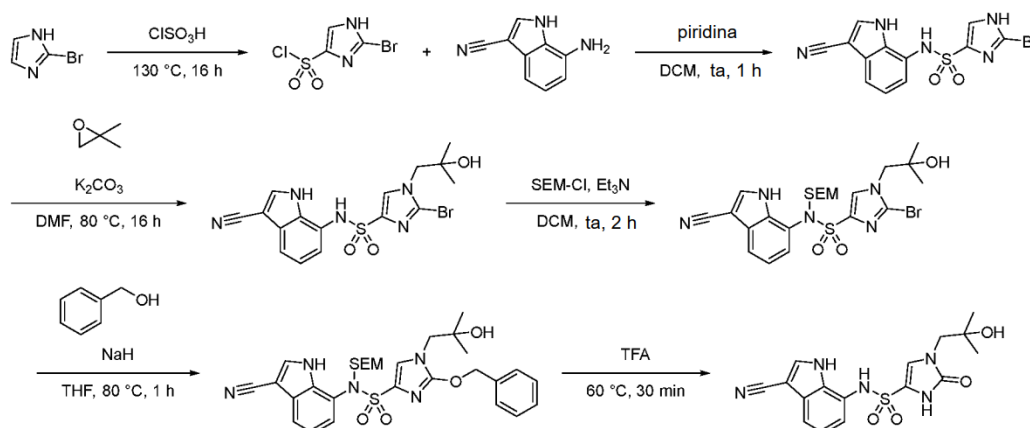
Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-2-metoxitiazol-5-sulfonamida. A una solución de 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo (200 mg, 1.27 mmol, 1 eq.) y piridina (301 mg, 3.81 mmol, 3 eq.) en DCM (4 ml), se añadió cloruro de 2-metoxi-1,3-tiazol-5-sulfonilo (326 mg, 1.52 mmol, 1.2 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES, m/z): [M+1]⁺: 335, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 11.98 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-sulfonamida. Se agitó una solución de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-2-metoxi-1,3-tiazol-5-sulfonamida (150 mg, 0.449 mmol, 1 eq.) en HCl conc. (3 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 7 con solución

saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 319, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 11.84-12.33 (s, 2H), 10.30 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 3.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.20 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H).

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-sulfonamida (Compuesto 408)

10



15

Preparación de cloruro de 2-bromo-1H-imidazol-4-sulfonilo. Una solución de 2-bromo-1H-imidazol (8 g, 54.4 mmol, 1.0 eq.) en HSO_3Cl (80 ml) se agitó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES) m/z : $[\text{M}+1]^+$: 245

20

Preparación de 2-bromo-N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1H-imidazol-4-sulfonamida. A una solución de 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo (1 g, 6.36 mmol, 1.0 eq.) y piridina (1.51 g, 19.0 mmol, 3 eq.) en DCM (10 ml), se añadió cloruro de 2-bromo-1H-imidazol-4-sulfonilo (2.34 g, 9.54 mmol, 1.5 eq.) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en

25

30

bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES) m/z: [M+1]⁺: 366

Preparación de 2-bromo-N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazol-4-sulfonamida. A una solución de 2-bromo-N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1H-imidazol-4-sulfonamida (1 g, 2.73 mol, 1.0 eq.) en DMF (20 ml), se añadió K₂CO₃ (1.13 g, 8.19 mmol, 3 eq.) y 2,2-dimetiloxirano (0.39 g, 5.46 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto.

. LCMS: (ES) m/z: [M+1]⁺: 438, RMN de H: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.93 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 0.99 (s, 6H).

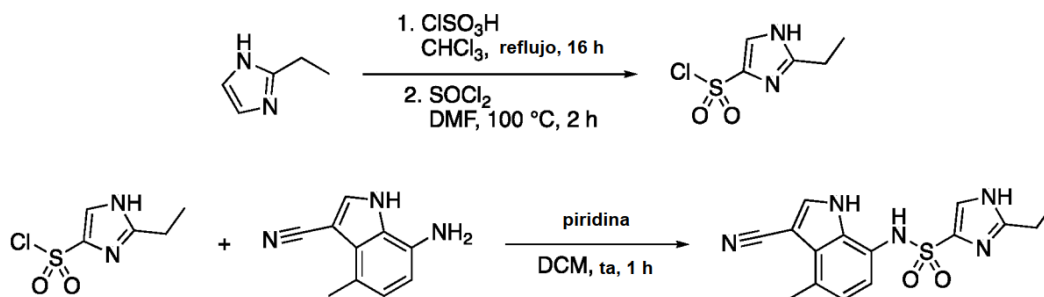
Preparación de 2-bromo-N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]imidazol-4-sulfonamida. A una solución de 2-bromo-N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)imidazol-4-sulfonamida (460 mg, 1.05 mol, 1.0 eq.) en DCM (20 ml), se añadieron Et₃N (318 mg, 3.15 mmol, 3 eq.) y SEM-Cl (524 mg, 3.15 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES) m/z: [M+1]⁺: 568

Preparación de 2-(benciloxi)-N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidroimidazol-4-sulfonamida. A una solución de alcohol bencílico (608 mg, 5.63 mmol, 5 eq.) en THF (10 ml), se añadió NaH (135 mg, 5.63 mmol, 5 eq.) y 2-bromo-N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]imidazol-4-sulfonamida (640 mg, 1.12

mmol, 1.0 eq.) en THF (10 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES) m/z: [M+1]⁺: 598

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-3H-imidazol-4-sulfonamida. Una solución de 2-(benciloxi)-N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidroimidazol-4-sulfonamida (130 mg, 0.217 mmol, 1.0 eq.) en TFA (4 ml) se agitó durante 30 min a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES) m/z: [M+1]⁺: 376, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.97 – 11.92 (m, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 0.96 (s, 6H).

Preparación de N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-2-etil-1H-imidazol-4-sulfonamida (Compuesto 8)

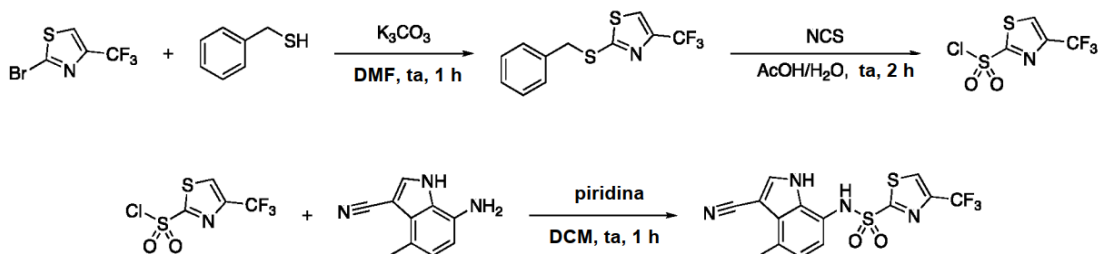


Preparación de cloruro de 2-etil-1H-imidazol-4-sulfonilo. A una solución de 2-etil-1H-imidazol (20 g, 208 mmol, 1.0 eq.) en CHCl₃ (1.6 l), se añadió ácido clorosulfónico (80 ml) y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió SOCl₂ (600 ml), DMF (3 gotas, catalizador) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se

extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 195

Preparación de *N*-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)-2-etil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida. A una solución de 7-amino-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo (7 g, 40.9 mmol, 1 eq.) y piridina (7.32 g, 122 mmol, 3 eq.) en DCM (100 ml), se añadió cloruro de 2-etil-1*H*-imidazol-4-sulfonilo (9.56 g, 49.0 mmol, 1.2 eq.) en DCM (40 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 330, ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.41 (s, 1H), 12.16 – 12.11 (m, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.65 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

Preparación de *N*-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-sulfonamida (Compuesto 12)



Preparación de 2-(bencilsulfanil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol. A una solución de 2-bromo-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol (15.0 g, 64.6 mmol, 1.0 eq.) en DMF (300 ml), se añadió mercaptano de bencilo (9.64 g, 77.5 mmol, 1.2 eq.) y K₂CO₃ (13.4 g, 96.9 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 276

Preparación de cloruro de 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-sulfonilo. A una solución de 2-(bencilsulfanil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol (13.0 g, 47.2 mmol, 1.00 eq.) en AcOH (260 ml) y H₂O (26 ml), se añadió NCS (25.2 g, 188 mmol, 4.0 eq.) en porciones y la mezcla resultante se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente.

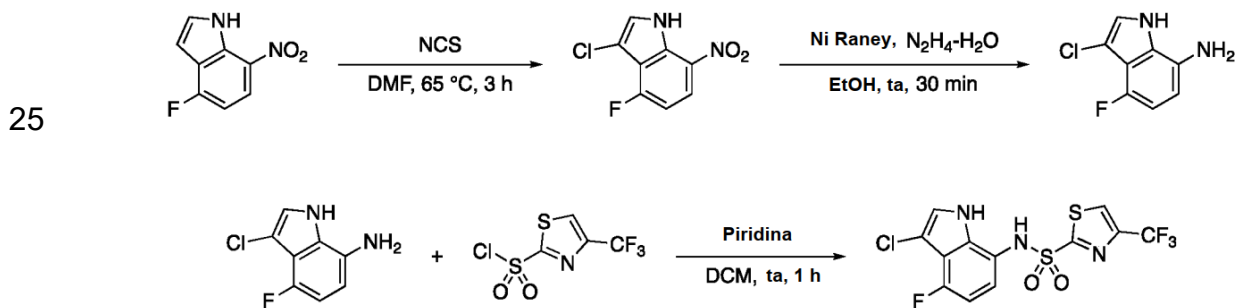
5 La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto (12 g, 87 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 252

10 *Preparación de N-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-sulfonamida.* A una solución de 7-amino-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo (7 g, 40.9 mmol, 1.0 eq.) en DCM (140 ml), se añadió piridina (16.2 g, 204 mmol, 5.0 eq.) y cloruro de 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-sulfonilo (11.3 g, 44.9 mmol, 1.1 eq.) en DCM (5 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 387, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, *ppm*) δ 12.23 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

15

20

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-1H-indol-7-il)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-sulfonamida (Compuesto 159)



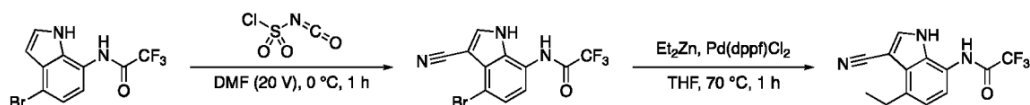
Preparación de 3-cloro-4-fluoro-7-nitro-1H-indol. A una solución de 4-fluoro-7-nitro-1H-indol (1 g, 5.55 mmol, 1 eq.) en DMF (20 ml), se añadió NCS (815 mg,

6.10 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a 65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo en bruto se purificó mediante valoración con agua. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 214.

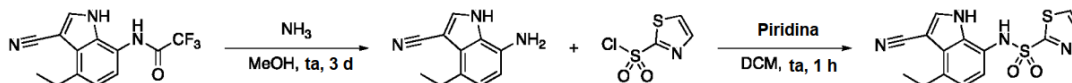
Preparación de 3-cloro-4-fluoro-1H-indol-7-amina. A una solución de 3-cloro-4-fluoro-7-nitro-1H-indol (1.1 g, 5.12 mmol, 1 eq.) en EtOH (55 ml), se añadieron Ni de Raney (1.1 g, 100 % en peso) y hidrato de hidrazina (0.40 g, 10.2 mmol, 2.0 eq, solución del 80 %) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, la torta del filtro se lavó con EtOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 185.

Preparación de N-(3-cloro-4-fluoro-1H-indol-7-il)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-sulfonamida. A una solución de 3-cloro-4-fluoro-1H-indol-7-amina (150 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq.) en DCM (3 ml), se añadieron piridina (146 mg, 2.43 mmol, 3.0 eq.) y cloruro de 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-sulfonilo (245 mg, 0.97 mmol, 1.2 eq.) en DCM (0.5 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 400, ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 11.69 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H).

Preparación de N-(3-ciano-4-etil-1H-indol-7-il)-1,3-tiazol-2-sulfonamida (Compuesto 216)



5



Preparación de N-(4-bromo-3-ciano-1H-indol-7-il)-2,2,2-trifluoroacetamida. A una solución de N-(4-bromo-1H-indol-7-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (2.50 g, 8.14 mmol, 1.0 eq.) en DMF (50 ml), se añadió isocianato de clorosulfonio (3.50 g, 24.4 mmol, 3.00 eq.) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 332

15

Preparación de N-(3-ciano-4-etil-1H-indol-7-il)-2,2,2-trifluoroacetamida. A una solución de N-(4-bromo-3-ciano-1H-indol-7-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (1.00 g, 3.01 mmol, 1.0 eq.) en THF (20 ml), se añadieron dietilzinc (1.12 g, 9.03 mmol, 3.0 eq.) y Pd(dppf)Cl₂ (0.11 g, 0.15 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 282

20

Preparación de 7-amino-4-etil-1H-indol-3-carbonitrilo. A una solución de N-(3-ciano-4-etil-1H-indol-7-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (750 mg, 2.66 mmol, 1.0 eq.) y NH₃ (g) en MeOH (8 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3 days a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 186

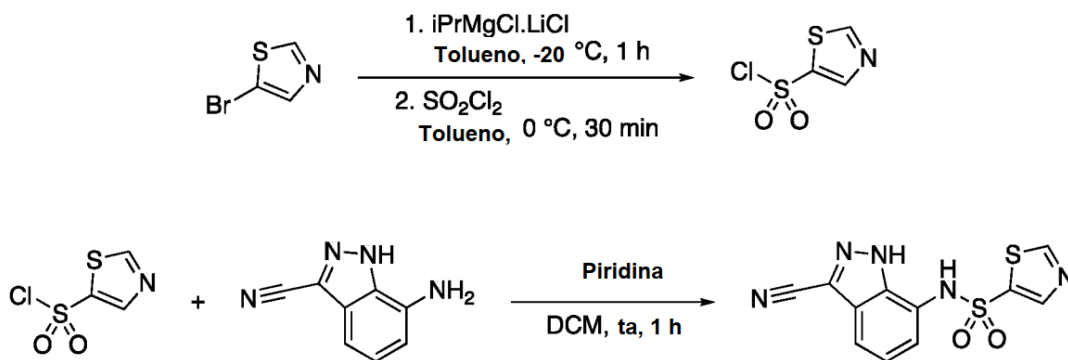
25

Preparación de N-(3-ciano-4-etil-1H-indol-7-il)-1,3-tiazol-2-sulfonamida. A una solución de 7-amino-4-etil-1H-indol-3-carbonitrilo (200 mg, 1.08 mmol, 1.0 eq.) en DCM (2 ml), se añadieron piridina (257 mg, 3.24 mmol, 3.0 eq.) y cloruro de 1,3-tiazol-2-sulfonilo (238 mg, 1.29 mmol, 1.2 eq.) en DCM (2 ml) gota a gota a 0 °C y

30

la mezcla resultante se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 333, ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 12.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.98 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Preparación de N-(3-ciano-1H-indazol-7-il)-1,3-tiazol-5-sulfonamida (Compuesto 244)

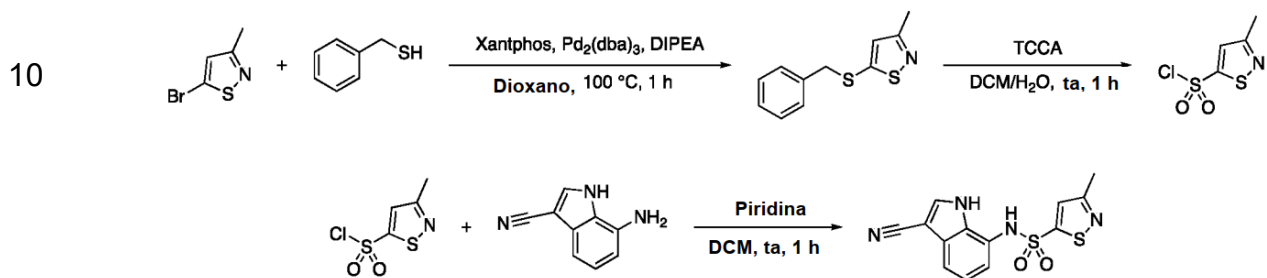


Preparación de cloruro de 1,3-tiazol-5-sulfonilo. A una solución de 5-bromo-1,3-tiazol (1.5 g, 9.14 mmol, 1.0 eq.) en tolueno (15 ml), se añadió $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (9.1 ml, 11.9 mmol, 1.3 eq, 1.3 M en THF) gota a gota a -20°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción, se añadió SO_2Cl_2 (1.11 ml, 13.7 mmol, 1.5 eq.) en tolueno (15 ml) gota a gota a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 184.

Preparación de N-(3-ciano-1H-indazol-7-il)-1,3-tiazol-5-sulfonamida. A una solución de 7-amino-1H-indazol-3-carbonitrilo (150 mg, 0.94 mmol, 1.0 eq.) en DCM (3 ml), se añadió piridina. (225 mg, 2.84 mmol, 3.0 eq.) y cloruro de 1,3-tiazol-5-sulfonilo (348 mg, 1.89 mmol, 2.0 eq.) gota a gota a 0°C y la mezcla resultante se

agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 306, ^1H RMN-PH-ROP-2021-03-340-0: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 14.38 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H).

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-3-metil-1,2-tiazol-5-sulfonamida (Compuesto 256)



Preparación de 5-(bencilsulfanil)-3-metil-1,2-tiazol. A una solución de 5-bromo-3-metil-1,2-tiazol (15 g, 84.2 mmol, 1.0 eq.) en dioxano (300 ml), se añadieron mercaptano de bencilo (12.5 g, 101 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (32.5 g, 252 mmol, 3.0 eq.), XantPhos (4.87 g, 8.42 mmol, 0.1 eq.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.86 g, 4.21 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto. LCMS: (ES, m/z): $[M+1]^+$: 222

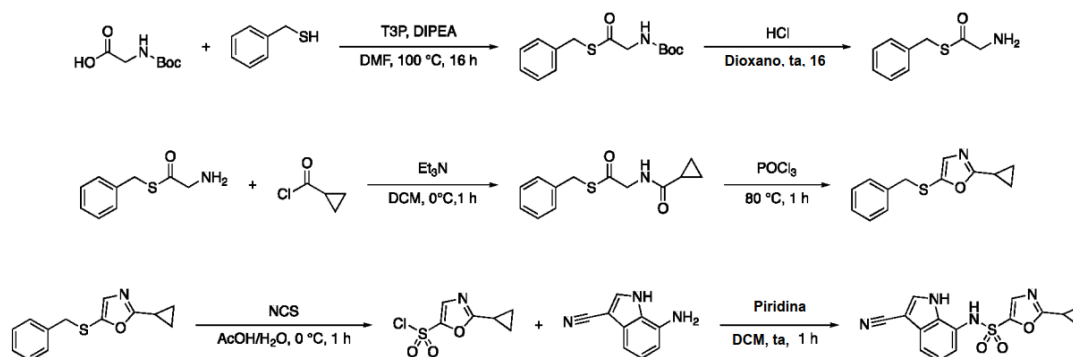
25 *Preparación de cloruro de 3-metil-1,2-tiazol-5-sulfonilo.* A una solución de 5-(bencilsulfanil)-3-metil-1,2-tiazol (18 g, 85.8 mmol, 1.0 eq.) en DCM (108 ml) y H_2O (324 ml), se añadió ácido tricloroisocianúrico (29.9 g, 129 mmol, 1.5 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, la torta del filtro se lavó con DCM y el filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

30

Na₂SO₄anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional.

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-3-metil-1,2-tiazol-5-sulfonamida. A una solución de 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo (9.0 g, 57.2 mmol, 1.0 eq.) en DCM (180 ml), se añadieron piridina (13.6 g, 172 mmol, 3.0 eq.) y cloruro de 3-metil-1,2-tiazol-5-sulfonilo (12.4 g, 63.0 mmol, 1.1 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 319, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 12.07 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-2-ciclopropil-1,3-oxazol-5-sulfonamida (Compuesto 107)



Preparación de N-[2-(bencilsulfanil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo. A una solución de (terc-butoxicarbonil)glicina (60 g, 0.34 mol, 1.0 eq.) en DMF (1.2 l), se añadieron DIPEA (133 g, 1.03 mol, 3.0 eq.), mercaptano de bencilo (51.0 g, 0.41 mol, 1.2 eq.) y T3P (327 g, 0.51 mol, 1.5 eq, solución de EtOAc al 50 %) y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro,

se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 282

Preparación de 2-aminoetantioato de S-bencilo. Se agitó durante una noche a temperatura ambiente una solución de N-[2-(bencilsulfanil)-2-oxoetil]carbamato de *terc*-butilo (200 g, 0.71 mol, 1.0 eq.) en HCl/dioxano (4 l, 4 M, 4.0 5.7 eq.). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 182

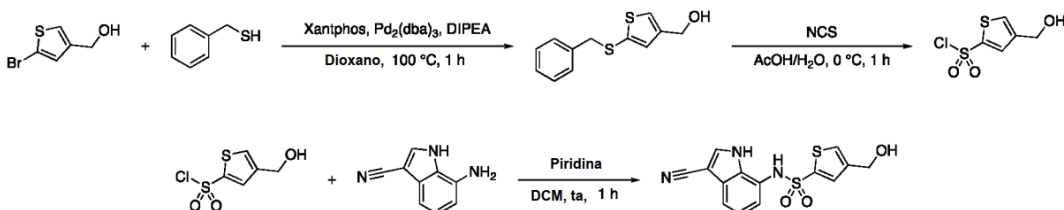
Preparación de N-[2-(bencilsulfanil)-2-oxoetil]ciclopropanocarboxamida. A una solución de 2-aminoetanotioato de S-bencilo (98 g, 0.34 mol, 1.0 eq.) en DCM (1 l), se añadieron Et₃N (104 g, 1.03 mol, 3.0 eq.) y cloruro de ciclopropanecarbonilo (42.7 g, 0.41 mol, 1.2 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 250

Preparación de 5-(bencilsulfanil)-2-ciclopropil-1,3-oxazol. Se agitó una solución de N-[2-(bencilsulfanil)-2-oxoetil]ciclopropanocarboxamida (22.7 g, 0.091 mol, 1.0 eq.) y POCl₃ (230 ml) durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 232

Preparación de cloruro de 2-ciclopropil-1,3-oxazol-5-sulfonilo. A una solución de 5-(bencilsulfanil)-2-ciclopropil-1,3-oxazol (20 g, 86 mmol, 1.0 eq.) (450-2) en AcOH (265 ml) y H₂O (135 ml), se añadió NCS (40.4 g, 303 mol, 3.5 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES, m/z): $[M+1]^+$: 207

Preparación de *N*-(3-ciano-1*H*-indol-7-il)-2-ciclopropil-1,3-oxazol-5-sulfonamida. A una solución de 7-amino-1*H*-indol-3-carbonitrilo (8.0 g, 51 mmol, 1.0 eq.) en DCM (120 ml), se añadieron piridina (120 ml) y cloruro de 2-ciclopropil-1,3-oxazol-5-sulfonilo (12.7 g, 61 mmol, 1.2 eq.) en DCM (20 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 329, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 12.09 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 2.19 (tt, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 1.13 (dt, *J* = 8.4, 3.5 Hz, 2H), 0.98 – 0.89 (m, 2H).

Preparación de *N*-(3-ciano-1*H*-indol-7-il)-4-(hidroximetil)tiofen-2-sulfonamida (Compuesto 306)



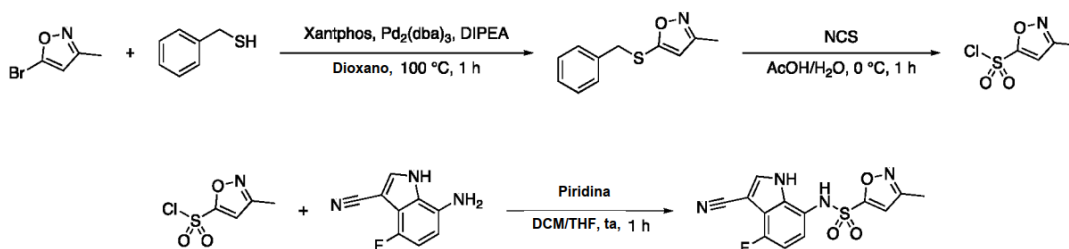
Preparación de [5-(bencilsulfanil)tiofen-3-il]metanol. A una solución de (5-bromotiofen-3-il) metanol (600 mg, 3.1 mmol, 1.0 eq.) en dioxano (12 ml), se añadieron XantPhos (179 mg, 0.311 mmol, 0.1 eq.), dioxano (12 ml), DIPEA (1.20 g, 9.32 mmol, 3 eq.), mercaptano de bencilo (462 mg, 3.73 mol, 1.2 eq.) y Pd₂(dba)₃ (142 mg, 0.155 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 237

Preparación de cloruro de 4-(hidroximetil) tiofen-2-sulfonilo. A una solución de [5-(bencilsulfanil)tiofen-3-il]methanol (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq.) en AcOH (10 ml) y H₂O (1 ml), se añadió NCS (847 mg, 6.34 mmol, 3.0 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 213

Preparación de N-(3-ciano-1H-indol-7-il)-4-(hidroximetil) tiofen-2-sulfonamida. A una solución de 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo (150 mg, 0.95 mmol, 1.0 eq.) en DCM (4 ml), se añadió piridina (226 mg, 2.86 mmol, 3.0 eq.) y cloruro de 4-(hidroximetil)tiofen-2-sulfonilo (243 mg, 1.14 mmol, 1.2 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M-1]⁻: 332, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 11.97 – 11.90 (m, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 5.27 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

Preparación de N-(3-ciano-4-fluoro-1H-indol-7-il)-3-metil-1,2-oxazol-5-sulfonamida (Compuesto 354)

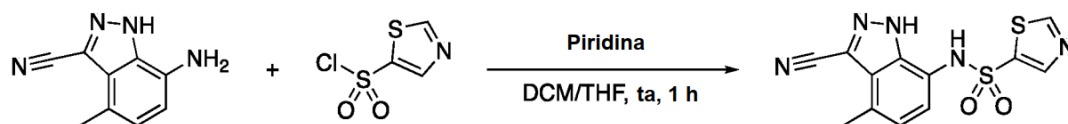


Preparación de 5-(benciltio)-3-metilisoxazol. A una solución de 5-bromo-3-metilisoxazol (200 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq.) en dioxano (4 ml), se añadieron mercaptano de bencilo (184 mg, 1.48 mmol, 1.2 eq.), Pd₂(dba)₃ (114 mg, 0.12 mmol, 0.1 eq.), XantPhos (142 mg, 0.24 mmol, 0.2 eq.) y DIPEA (319 mg, 2.40 mmol, 2.0 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa para dar el producto. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 192

Preparación de cloruro de 3-metilisoxazol-5-sulfonilo. A una solución de 5-(benciltio)-3-metilisoxazol (110 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) en MeCN (1.1 ml), AcOH (0.11 ml) y H₂O (0.11 ml), se añadió NCS (85.8 mg, 0.64 mmol, 1.2 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 182

Preparación de N-(3-ciano-4-fluoro-1H-indol-7-il)-3-metil-1,2-oxazol-5-sulfonamida. A una solución de cloruro de 3-metil-1,2-oxazol-5-sulfonilo (124 mg, 0.68 mmol, 2.0 eq.) en THF (1.2 ml), se añadió 7-amino-4-fluoro-1H-indol-3-carbonitrilo (60 mg, 0.343 mmol, 1.0 eq.) y piridina (81.3 mg, 1.03 mmol, 3.0 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 321, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 12.56 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). ¹⁹F RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ -124.8.

Preparación de N-(3-ciano-4-metil-1H-indazol-7-il)-1,3-tiazol-5-sulfonamida (Compuesto 342)



A una solución de 7-amino-4-metil-1H-indazol-3-carbonitrilo (300 mg, 1.74 mmol, 1.0 eq.) en THF (3 ml) y DCM (3 ml), se añadieron piridina (689 mg, 8.71 mmol, 5.0 eq.) y cloruro de 1,3-tiazol-5-sulfonilo (383 mg, 2.09 mmol, 1.2 eq.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa para dar el producto. LCMS (ES, *m/z*): [M+1]⁺: 320, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 14.36 (s, 1H),

10.60 (s, 1H), 9.38 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.68 – 2.64 (m, 3H).

Tabla B: Procedimientos sintéticos para los compuestos divulgados en el presente documento

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
1	A	LCMS: m/z $[M+H]^+$ 395.2. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.12 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)
2	A	LCMS: m/z $[M+H]^+$ 319.1. 1H NMR-400 MHz, DMSO- d_6 : δ 12.05 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).
3	A	LCMS: m/z $[M-H]^-$ 351.2. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.85 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)
4	A	LCMS: m/z $[M+H]^+$ 369.2. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.11 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 3H), 7.68-7.59 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)
5	A	LCMS: m/z $[M-H]^-$ 395.2. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.00 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 2.55 (s, 3H)
6	A	LCMS: m/z $[M-H]^-$ 342.2. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.13 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	7	A	LCMS (ES) m/z: 353.10 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.08 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.97 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.73 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 2.62 (s, 3H).
10	8	F	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 330 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.41 (s, 1H), 12.16 – 12.11 (m, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
15	9	A	LCMS (ES) m/z: 333.05 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.04 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J= 4 Hz), 7.8 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.69 (s, 1H, J= 8 Hz), 2.59 (s, 2H), 2.49 (s a, 3H).
20	10	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 358 1H RMN: (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.20 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
25	11	A	LC-MS (ES) m/z: 411.00 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm)- δ 12.14 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.65 (d, 1H, J =7.6 Hz), 2.60 (s, 3H,), 2.42 (s, 3H)

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	12	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 387 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.17 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).
10	13	A	LC-MS (ES) m/z: 397 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.15 (s, 1H), 10.87 (s, 1 H), 8.22 (s, 2H), 6.87 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.62 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 2.6 (s, 3H).
15	14	C	LCMS (ES) m/z: 413.15 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.05 (s 1H), 10.69 (s 1H), 8.20 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.77 (s, 1H, J= 8Hz), 3.91 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).
20	15	C	LCMS (ES) m/z: 410.15 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.05 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.69 (d, 2H, J= 6 Hz), 8.09 (s a, 1H), 7.70 – 7.55 (m, 2H), 6.81 (s a, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).
25	16	C	LCMS (ES) m/z: 410.20 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.08 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 – 8.63 (m, 1H), 8.20 (d, 1H, J= 4 Hz), 8.01 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.55 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.79 (d, 1H, J= 8 Hz), 2.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
17	C	LCMS (ES) m/z: 399.10 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 13.17 (s 1H), 12.05 (s 1H), 10.68 (s 1H), 8.20 (d, 1H, J= 3.22 Hz), 8.09 (s a, 1H), 7.83 (s a, 1H), 6.85 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.87 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).
18	C	LCMS (ES) m/z: 399.05 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.1 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.72 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 3.89 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
19	A	LC-MS (ES) m/z:333.1 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)- δ 12.07 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.66 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.65 (d, 1H, J= 8 Hz), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s,3H).
20	C	LCMS (ES) m/z: 395.90 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.10 (s, 1H), 10.84 (s, 1 H), 9.13 (s, 1H), 8.62 – 8.59 (m, 2H), 8.2 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 8.17 (s, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 6.83 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.76 (d, 1H, J= 8 Hz), 2.58 (s, 3H).
21	B	LCMS (ES) m/z: 411.10 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.11 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.36 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 8.21 (s, 1H), 7.92 – 7.90 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, J= 8Hz), 6.81 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 2.76 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
22	B	LCMS (ES) m/z: 385.10 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)- δ 13.1 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.85 (s a, 1H), 6.84 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.73 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.65 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).
23	B	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 404 1H RMN: (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.99 (s, 1H) , 10.35 (s a, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.16 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.59 (s, 3H).
24	A	LCMS (ES) m/z: 385.15 [M-H] ⁻ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.13 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 6.9 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.70 (s, 1H, J= 7.6 Hz).
25	A	LC-MS (ES) m/z: 384.0 [M-H] ⁻ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)- δ 12.2 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.87 (d, 1H, J =7.6 Hz), 6.70 (d, 1H, J =7.6 Hz,), 2.61 (s, 3H).
26	C	LCMS (ES) m/z: 385.10 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 13.10 (s, 1H), 12.1 (s, 1 H), 10.75 (s, 1H), 8.18 (d, 2H, J= 4.8 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.73 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.58 (s, 3H).
27	A	LCMS (ES) m/z: 303.05 [M-H] ⁻ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.07 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 8.03 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.08 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 6.83 (d, 1H, J=7.6 Hz).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
28	B	LCMS (ES) m/z: 399.15 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 13.15 (s, 1H), 12.03 (s, 1 H), 10.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s a, 1H), 7.83 (s a, 1H), 6.86 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.79 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).
29	B	LCMS (ES) m/z: 411.0 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.07 (s, 1H), 10.79 (s, 1 H), 9.25 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 6.87 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.81 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 3.31 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).
30	B	LCMS (ES) m/z: 397.15 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.1 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 2H,), 2.58 (s, 3H).
31	E	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 391 1H RMN: (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ 12.11 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).
32	C	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 396 1H RMN: (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.13 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.03 – 8.93 (m, 1H), 8.69 – 8.60 (m, 2H), 8.26 – 8.14 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
33	B	LC-MS (ES) m/z: 371.10 [M+H] ⁺ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)- δ 13.09 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s a, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s a, 1H), 7.48 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J= 7.6 Hz).
34	A	LCMS (ES) m/z: 370.95 [M-H] ⁻ , 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.12 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.56 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.16 (t, 1H, J=7.6 Hz), 6.88 (d, 1H, J= 7.2 Hz).
35	E	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 391 1H RMN: (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.09 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 3H), 2.60 (s, 3H).
36	C	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 396 1H RMN: (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.17 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 – 8.63 (m, 2H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).
37	D	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 396 1H RMN: (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (dt, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.07 (m, 1H), 7.96 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 38	F	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 316 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.45 (s, 1H), 12.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
10 39	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 344.20, 1H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.38 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.81 (s, 2H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.22 (d, 6H, J= 6.8 Hz).
15 40	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 396.95, 1HNMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm)-δ 12.12 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 6.87 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 2.60 (s, 3H).
20 41	E	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 363 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.05 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.70 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).
25 42	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 319.05, 1H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 11.98 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 8.16 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.67 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.61 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
43	A	LCMS (ES) m/z: [M-H] ⁻ : 329.05, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)- δ 12.01 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 6.89 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.62 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.62 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).
44	E	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 363 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.59 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).
45	C	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 397 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.12 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.95 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.18 (s, 2H), 6.84 – 6.72 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).
46	B	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 397.10, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.10 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.36 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 8.93 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 6.84 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.77 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 2.59 (s, 3H).
47	A	LCMS (ES) m/z: [M-H] ⁻ : 384.95, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)-δ 12.0 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.81 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.54 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 2.58 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
48	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 333.1, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)-δ 11.97 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.89 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 6.71(d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.67 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).
49	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 373.10, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)-δ 12.06 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 3.2Hz), 7.49 (d, 1H, J= 7.6Hz), 7.09 (t, 1H, J= 8Hz), 6.75 (d, 1H, J= 7.2Hz).
50	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 305.05, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.98 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.15 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 6.85 (d, 1H, J= 8.0 Hz).
51	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 319.05, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.96 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.16 (t, 1H, J= 8 Hz), 6.90 (s, 1H, J= 8.0 Hz), 2.67 (s, 3H).
52	C	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 385.15, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)-δ 13.26 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.29 (s a, 1H), 8.21 – 8.19 (m, 2H), 7.90 (s a, 1H), 6.84 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.72 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.58 (s, 3H).
53	C	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 399.10, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)- δ 12.04 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 8.07 (s, 1H,), 7.73 (s, 1H,), 7.49 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.14 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 6.97 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 3.90 (s, 3H,). 2.53 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
54	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 317.15, ¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm)-δ 12.01 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.90 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.70 (d, 1H, J= 8 Hz), 2.62 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
55	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 397.0, ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm)- δ 12.14 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.53 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.14 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 6.84 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 2.42 (s, 3H).
56	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 317.10, ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.04 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.16 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 6.77 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 2.21 (s, 3H,), 2.03 (s, 3H).
57	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 363 ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.56 (s, 1H), 12.18 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).
58	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 376 ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.13 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	59	G
10	60	G
15	61	G
20	62	A
25	63	A

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
64	A	LCMS (ES) m/z: [M-H] ⁻ : 302.95, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)-δ 11.94 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.26 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.21 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J= 7.6 Hz,), 7.06 (t 1H, J= 8 Hz), 6.83 (d, 1H, J= 7.2 Hz).
65	A	LCMS (ES) m/z: [M-H] ⁻ : 380.85, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)-δ 12.17 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J= 3.2, Hz,), 8.23 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.14 (t, 1H, J = 8.0 Hz,), 6.79 (d, 1H, J= 7.2 Hz,).
66	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 333.05,1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 10.78 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 8.17 (d, 1H J= 2.8 Hz), 6.83 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.47 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).
67	C	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 397 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.23 (s, 4H), 8.70 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).
68	C	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 397 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.17 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.08 (s, 0H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 69	C	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 385 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.24 (s, 1H), 12.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).
10 70	C	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 385 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.28 (s, 1H), 12.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 – 8.19 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).
15 71	C	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 386 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.11 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).
20 72	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 362 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

25

30

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 73	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 418 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.10 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
10 74	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 406 1H RMN-PH-ROP-03-151-0 (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.15 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).
15 75	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 420 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.06 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 – 8.10 (m, 2H), 6.87 – 6.73 (m, 2H), 3.46 (d, J = 2.9 Hz, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
20 76	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 432 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.08 (dd, J = 18.2, 3.2 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.51 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.63 – 3.37 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.94 – 1.72 (m, 2H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 77	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] +: 430 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.10 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.31 – 3.19 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.69 – 1.46 (m, 4H), 1.37 (s, 2H).
10 78	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] +: 431 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.84 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 16.7 Hz, 4H), 3.02 (d, J = 74.1 Hz, 4H), 2.52 (d, J = 1.8 Hz, 3H).
15 79	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] +: 445 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.61 (s, 6H).
20 80	G	LCMS (ES) m/z: [M+1]+: 363 1H RMN(400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).
25		

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
81	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 343.10, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.18 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 6.89 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 6.86 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.61 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.81-0.78 (m, 2H).
82	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 347.10, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.90 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 6.81 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.66 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
83	A	LCMS (ES) m/z: [M-H] ⁻ : 375.00, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.21 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 6.90 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.66 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 2.62 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 2H).
84	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 349.10, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)- δ 11.97 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 7.52 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.78 (d, 1H, J= 8 Hz), 4.06 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
85	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 347.10, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.95 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.93 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.72 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 3.01 (q, 2H, J= 7.6 Hz), 2.61 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, J= 8 Hz).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
86	A	LCMS (ES) m/z: [M-H] ⁻ : 315.00, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.03 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.67 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.61 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
87	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 329.20, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.18 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.56 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.17 (t, 1H, J= 7.6Hz), 6.89 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H).
88	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 333.10, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.91 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.44 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.10 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 6.84 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
89	A	LCMS (ES) m/z: [M-H] ⁻ : 360.90, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.21 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.17 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 6.83 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 1.96-1.89 (m, 1H,), 1.11-1.07 (m, 2H,), 0.97-0.95 (m, 2H).
90	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 335.00, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.96 (s, 1H), δ 10.35 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.17 (t, 1H, J= 8 Hz), 6.96 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 4.05 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
91	A	LCMS (ES) m/z: [M+H] ⁺ : 333.05, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.94 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.15 (t, 1H, J= 8 Hz), 6.90 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.99 (q, 2H, J= 7.6 Hz), 1.24 (t, 3H, J= 7.6 Hz).
92	A	LCMS (ES) m/z: [M-H] ⁻ : 301.00, 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.0 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.51 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.15 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 6.86 (d, 1H, J= 7.6 Hz),2.13 (s, 3H).
93	A	LCMS (ES) m/z: 333.10 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.90 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J=2.8 Hz), 6.80 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.64(d, 1H, J= 8 Hz), 2.57 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
94	A	LCMS (ES) m/z: 357.05 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.18 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.15 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.60 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.61 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).
95	A	LC-MS (ES) m/z: 366.95 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm)-δ 12.02 (s a, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.42 (t, 1H, J= 54 Hz), 6.79(d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.56 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.58 (s, 3H).

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	96	A	LCMS (ES) m/z: 359.15 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm)-δ 14.35 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.83 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).
10	97	A	LCMS (ES) m/z: 343.10 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.06 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.51 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 6.65 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.61 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.96-0.95 (m, 2H).
15	98	A	LCMS (ES) m/z: 314.95 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.07 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.53 (s,1H), 6.87 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 2.61 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).
20	99	A	LCMS (ES) m/z: 413.05 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO- d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.05 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.67 (d, 1H J = 8.0 Hz), 2.63 (s, 3H) 2.19 (s, 3H).
25	100	A	LCMS (ES) m/z: 359.15 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO- d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.07 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.55 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.64 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.60 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	101	A	LCMS (ES) m/z: 319.00 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.03 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.80 (s a, 1H), 7.49 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.11 (t, 1H, J= 8 Hz), 6.89 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 2.48 (s, 3H).
10	102	A	LC-MS(ES) m/z: 279.00 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm)-δ 12.86 (s, 1H), 10.83 (s a, 1H), 8.03 (s, 3H), 7.50 (s a, 1H), 6.95 (m, 2H).
15	103	A	LCMS (ES) m/z: 306.15 M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 11.91 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J =2. 8 Hz), 7.43 (d, 1H, J= 8Hz), 7.08 (t, 1H, J = 8 Hz), 6.82 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.38 (s, 3H).
20	104	A	LCMS (ES) m/z: 343.00 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.18 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.74 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 1.13 (s, 9H).
25	105	A	LC-MS(ES) m/z: 355.00 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm)-δ 12.01 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.54-7.27 (m, 2H), 7.07 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 6.77 (d, 1H, J= 7.6 Hz).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	106	A
10	107	A
15	108	A
20	109	A
25	110	A

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 111	I	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 395 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.83 (d, J = 14.1 Hz, 6H).
10 112	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 432 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 13.1 Hz, 8H), 2.61 (s, 3H).
15 113	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 332 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.56 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H).
20 114	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 323 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.49 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H).
25 115	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 332 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.22 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.17 – 8.06 (m, 2H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 10.7, 2.4 Hz, 1H).

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	116	A	LCMS (ES) m/z: 336.90 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.11 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.53 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.14 (t, 1H, J= 8 Hz), 6.88 (d, 1H, J=7.6 Hz), 1.23 (s, 1H).
10	117	A	LCMS (ES) m/z: 366.95 [M-H] ⁻ , 1H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.08 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.38 (t, 1H, J= 53.6 Hz), 6.89 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.68 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.62 (s, 3H).
15	118	A	LCMS (ES) m/z: 331.15 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.06 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.55 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 2.83 (q, 2H, J= 7.6 Hz), 2.61 (s, 3H) 1.21 (t, 3H, J= 8 Hz).
20	119	A	LCMS (ES) m/z: 329.00 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.88 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.66 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.63 (q 2H, J= 7.6 Hz), 2.61 (s, 3H), 1.14 (t, 3H, J= 7.2 Hz).
25	120	A	LCMS (ES) m/z: 352.90 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.09 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.55 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 54 Hz), 7.17 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 6.85 (d, 1H, J= 7.6 Hz).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
121	A	LCMS (ES) m/z: 413.65 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.06 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.15 (t, 1H, J= 8 Hz), 6.86 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.82 (q, 3H, J= 7.6 Hz), 1.19 (t, 3H, J= 7.6 Hz).
122	A	LCMS (ES) m/z: 315.00 [M-H] ⁻ , 1HNMR (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.02 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.22 (s a, 1H), 7.50 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.85 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.60 (q, 2H, J = 14.8 Hz), 1.11 (t, 3H, J= 7.6 Hz).
123	A	LCMS (ES) m/z: 316.95 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.90 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.96 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 2.63 (q, 2H, J = 7.6Hz), 1.18 (t,3H).
124	A	LCMS (ES) m/z: 349.05 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 13.02 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.09 (s,1H), 7.64 (d, 1H, J= 5.6 Hz), 6.99 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 6.88 (d, 1H, J= 7.2 Hz).
125	A	LCMS (ES) m/z: 302.95 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 13.27 (s, 1H), 12.47 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.14 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 7.08 (t, 1H, J = 8 Hz), 2.65 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.19(t, 3H, J = 7.6Hz).

5

10

15

20

25

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
126	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 376 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.91 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.63 – 2.58 (m, 3H).
127	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 390 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
128	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 418 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
129	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 406 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.51 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).

30

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 130	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 416 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.14 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.89 (dp, J = 26.4, 6.8 Hz, 4H).
10 131	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 445 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.86 – 6.73 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 4H), 2.66 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
15 132	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 323 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.11 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.35 – 8.25 (m, 1H), 8.14 (ddd, J = 12.1, 6.1, 3.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 1H).
20 133	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 314 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.18 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H).
25 134	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 373 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.23 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.86 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
135	A	LCMS (ES) m/z: 345.15 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.19 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.08 (s, 1H), 6.88 (d, 1H J= 7.6Hz), 6.61 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 3.05 - 2.99 (m, 1H,), 2.61 (s, 3H) 1.18 (6H, d, J= 6.8 Hz).
136	A	LCMS (ES) m/z: 336.90 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.08 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.18 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 6.90 (d, 1H, J= 8 Hz).
137	A	LCMS (ES) m/z: 315.05 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 13.23 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.14 (d,1H, J= 3.2 Hz), 8.11 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.52, (d 1H, J= 8 Hz), 7.11, (t 1H, J=7.6 Hz), 7.00, (d 1H, J=7.2 Hz).
138	A	LCMS (ES) m/z: 331.15 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.19 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.16 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.10 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 2.98-3.05 (m, 1H), 1.18 (d, 6H, J = 6.8 Hz).
139	H	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 427 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.18 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.90 – 6.77 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.69 – 2.51 (m, 6H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.76 – 0.58 (m, 2H), 0.47 – 0.35 (m, 2H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
140	H	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 388 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.32 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.59 (d, J = 7.4 Hz, 5H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
141	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 362 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).
142	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 420 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.05 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.43 (dq, J = 9.8, 5.1 Hz, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
143	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 432 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.13 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.48 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.7, 3.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.90 – 3.42 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.95 (ddd, J = 27.5, 18.1, 13.9 Hz, 2H).

5

10

15

20

25

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
144	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 430 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.10 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.62 (s, 2H), 1.58 – 1.50 (m, 4H).
145	G	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 431 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD, ppm) δ 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.84-6.80 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 2H), 3.86-3.85 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.33-3.32 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.67 (s, 3H).
146	F	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 343 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.42 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
147	F	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 334 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.52 (s, 1H), 12.45 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 2.66 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

30

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	148	A
10	149	A
15	150	A
20	151	A
25	152	A

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 391
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.60 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 400
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.40 – 11.33 (m, 2H), 8.86 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 391
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.26 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 382
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: 333.10 [M+H]⁺, 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, ppm) δ 11.96 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 8.07 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.63 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.71 (s, 3 H), 2.57 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
153	A	LCMS (ES) m/z: 319.05 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.96 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.21 (d,1H, J = 2.8 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.08 (t, 1H, J= 8 Hz), 6.84 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.69 (s, 3H).
154	A	LCMS (ES) m/z: 380.90 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 13.36 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 8.4), 7.12 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 6.95 (d, 1H, J= 7.6 Hz).
155	C	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 385 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.52 (s, 1H), 12.12 – 12.05 (m, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).
156	F	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 343 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.50 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
157	F	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 334 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.53 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 2.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 158	F	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 325 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.42 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 6.98 (q, J = 3.8, 3.0 Hz, 2H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (q, J = 8.7, 7.6 Hz, 3H).
10 159	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 400 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.69 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H).
15 160	A	LCMS (ES) m/z: 333.10 [M+H] ⁺ , 1HNMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.03 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.12 (t, 1H, J= 8 Hz), 6.88 (d, 1H, J=7.6 Hz), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
20 161	A	LCMS (ES) m/z: 358.15 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 11.90 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.74 (dd, 2H, J= 8.0 Hz, 7.6 Hz), 3.74 (d, 2H, J= 6.8 Hz). 2.55 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 0.68 (d, 6H, J= 6.8 Hz).
25 162	A	LCMS (ES) m/z: 344.15 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 11.92 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.76 (q, 2H, J= 8.0 Hz), 3.89 (t, 2H, J= 6.8 Hz). 2.55 (s, 3H), 1.67-1.58 (m, 2H), 0.67 (t, 3H, J= 7.6 Hz).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	163	A
10	164	A
15	165	F
20	166	A
25	167	A
30	168	A

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 357
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.59 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.97 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 362
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.79 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

LCMS (ES) m/z: 317.10 [M+H]⁺, 1HNMR (DMSO-d₆, 400 MHz, ppm) δ 14.49 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.25 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 7.15 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 2.65 (q, 2H, J= 7.6 Hz), 1.20 (t, 3H, J= 7.6 Hz).

LCMS (ES) m/z: 316.2 [M+H]⁺, 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, ppm) δ 12.47 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.65 (s, 1H), 6.79 (q, 2H, J= 8.0 Hz), 2.56 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

LCMS (ES) m/z: 330.2 [M+H]⁻, 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, ppm) δ 11.92 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.96 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 2.55 (s, 3H), 1.27 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

LCMS (ES) m/z: 344.3 [M+H]⁺, 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, ppm) δ 11.98 (s a, 1H), 9.78 (s a, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.76 (s, 2H) 4.42-4.37 (m, 1H), 2.55 (s, 3H) 1.33 (d, 6H, J= 6.4 Hz).

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	169	A	LCMS (ES) m/z: 358.15 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.11 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.81 (q, 2H, J= 11.2 Hz), 3.56 (s, 3H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.20 (d, 6H, J= 6.8 Hz).
10	170	A	LCMS (ES) m/z: 350.05 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 11.90 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.84 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.77 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 3.57 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).
15	171	A	LCMS (ES) m/z: 330.10 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.0 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
20	172	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 357 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.53 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.32 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H).
25	173	A	LCMS (ES) m/z: 306.2 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 14.42 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 8.12 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.75 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.26 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.01 (d, 1H, J=7.6 Hz).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
174	A	LCMS (ES) m/z: 314.3 [M-H]-, 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.00 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.65 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).
175	A	LCMS (ES) m/z: 330.15 [M-H]-, 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.96 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.60 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 4.12 (q, 2H, J= 14.4 Hz), 2.58 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J= 7.2 Hz).
176	A	LCMS (ES) m/z: 344.3 [M-H]-, 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.93 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.20 (s a, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.66 (d,1H, J= 7.6 Hz),4.13 (q, 2H, J= 13.6 Hz), 2.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, J= 6.8 Hz).
177	A	LCMS (ES) m/z: 408.2 [M+H]+, 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.92 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.82 (q, 2H, J= 7.6 Hz), 3.47 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (3, 3H).
178	A	LCMS (ES) m/z: 350.2 [M+H]+, 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.05 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.29 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.66 (d, 1H, J= 8 Hz), 3.65 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).
179	A	CMS (ES) m/z: 316.2 [M+H]+,1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 12.10 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.69 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 3.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
180	A	LCMS (ES) m/z: 350.2 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 11.88 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.83 – 6.79(m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).
181	A	LCMS (ES) m/z: 347.1 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 13.27 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.16 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 7.05 (d, 1H, J= 7.2 Hz).
182	A	LCMS (ES) m/z: 349.1 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 13.33 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.14 (t, 1H, J= 8 Hz), 7.04 (d, 1H, J= 7.2 Hz).
183	A	LCMS (ES) m/z: 339.95 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, ppm) δ 14.48 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.29 (t, 1H, J= 8 Hz), 7.08 (d, 1H, J= 7.6 Hz).
184	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 357 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.47 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H).
185	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 348 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.80 – 11.68 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 3.1, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	186	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 348 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.68 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H).
10	187	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 332 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.47 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.34 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H).
15	188	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 346 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.46 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.7, 8.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.59 (s, 1H).
20	189	A	LCMS (ES) m/z: 345.3 [M-H] ⁻ , 1HNMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 11.78 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
25	190	A	LCMS (ES) m/z: 316.2 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 11.93 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.81 (a, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	191	A	LCMS (ES) m/z: 344.3 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.04 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.65 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.88 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 2.56 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J= 7.2 Hz).
10	192	A	LCMS (ES) m/z: 330.2 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 11.96 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J= 2Hz), 7.17 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, J= 8Hz), 6.65 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 3.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).
15	193	A	LCMS (ES) m/z: 358.3 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.13 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.59 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.77 (d, 1H, J= 8 Hz), 2.55 (s, 3H), 1.22(s, 9H).
20	194	A	LCMS (ES) m/z: 364.2 [M+H] ⁺ , 1H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 11.92 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 6.85 – 6.81 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
25	195	A	LCMS (ES) m/z: 384.3 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 11.88 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 7.23 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, J= 8 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.98 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.21-1.16 (m, 4H), 0.47 - 0.42 (m, 2H), 0.39 - 0.36 (m, 2H).

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	196	A	LCMS (ES) m/z: 353.00 [M+H] ⁺ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 2.46 (s, 3H).
10	197	A	LCMS (ES) m/z: 337.2 [M-H] ⁻ , 1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, ppm) δ 12.18 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.13 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.8 (d, 1H, J = 7.2 Hz).
15	198	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 360 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.70 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.34 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).
20	199	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 323 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.39 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.37 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H).
25	200	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 328 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.07 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	201	A
10	202	A
15	203	A
20	204	A
25	205	B

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	206	C
10	207	A
15	208	A
20	209	A

25

30

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
210	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 345 ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.00 – 11.93 (m, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 1H), 2.46 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 1.17 (dt, J = 8.0, 3.4 Hz, 2H), 1.13 – 0.96 (m, 2H).
211	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 333 ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ11.99 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
212	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 380 ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ11.56 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 0H), 6.80 (dd, J = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H).
213	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 304 ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 11.30 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 214	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 303 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.09 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H).
10 215	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 303 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.02 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H).
15 216	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 333 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
20 217	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 331 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.03 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.00 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
25 218	B	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 408 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.29 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 4.9 Hz, 4H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 219	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] -: 335 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.06 – 12.01 (m, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.67 (s, 1H).
10 220	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 335 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.99 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.22 (q, J = 2.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.18 (td, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 4.06 (d, J = 2.7 Hz, 3H).
15 221	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 349 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.99 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).
20 222	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 391 1H RMN (300 MHz, CD3OD, ppm) δ 7.95 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.17 (s, 6H).
25 223	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 323 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.19 – 12.12 (m, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	224	A
10	225	A
15	226	A
20	227	A
25	228	A
30		

LC-MS (ES) m/z: [M-1]⁻: 335
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.15 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

LC-MS (ES) m/z: [M+1]⁺: 345
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ11.92 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 1.15 (dt, J = 8.2, 3.4 Hz, 2H), 0.97 – 0.89 (m, 2H).

LC-MS (ES) m/z: [M-1]⁻: 315
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.17 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.99 – 6.80 (m, 3H), 2.70 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

LC-MS (ES) m/z: [M-1]⁻: 327
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ11.98 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.25 – 2.05 (m, 1H), 1.10 (dt, J = 8.1, 3.3 Hz, 2H), 1.05 – 0.89 (m, 2H).

LC-MS (ES) m/z: [M-1]⁻: 357
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ11.87 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 3H), 2.45 (dt, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 1.26 – 1.07 (m, 2H), 1.06 – 0.87 (m, 2H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 229	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 331 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.63 – 2.57 (m, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
10 230	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 343 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.99 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.26 – 2.05 (m, 1H), 1.11 (dt, J = 8.0, 3.3 Hz, 2H), 1.01 – 0.90 (m, 2H).
15 231	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 391 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.06 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.05 (s, 6H).
20 232	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 333 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.95 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 233	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 347 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ11.95 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
10 234	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 321 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.39 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H).
15 235	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 330 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ11.47 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H).
20 236	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 314 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ11.31 – 10.89 (m, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H).
25 237	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 317 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.16 – 11.87 (m, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.76 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	238	A
10	239	A
15	240	A
20	241	A
25	242	A

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	243	A
10	244	A
15	245	A
20	246	A
25	247	A
30	248	A

LC-MS (ES) m/z: [M+1]⁺: 315
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ13.19 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H).

LC-MS (ES) m/z: [M+1]⁺: 306
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ10.77 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H).

LC-MS (ES) m/z: [M+1]⁺: 320
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ14.32 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H).

LC-MS (ES) m/z: [M+1]⁺: 306
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ14.38 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H).

LC-MS (ES) m/z: [M+1]⁺: 324
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ14.81 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 9.8, 8.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H).

LC-MS (ES) m/z: [M+1]⁺: 338
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ14.78 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	249	A
10	250	A
15	251	A
20	252	A
25	253	A
30		

LC-MS (ES) m/z: [M-1]-: 346
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ11.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 3.1, 15Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

LC-MS (ES) m/z: [M-1] -: 301
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.14 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.57 – 2.48 (m, 3H).

LC-MS (ES) m/z: [M-1]-: 287
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.17 – 12.12 (m, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H).

LC-MS (ES) m/z: [M+1]+: 337
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.26 – 12.13 (m, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 3.4, 2.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).

LC-MS (ES) m/z: [M+1]+: 356
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.90 – 1.76 (m, 4H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	254	A
10	255	A
15	256	A
20	257	A
25	258	A

LC-MS (ES) m/z: [M-1]⁻: 304
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.12 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

LC-MS (ES) m/z: [M-1]⁻: 304
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.21 – 12.14 (m, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H).

LC-MS (ES) m/z: [M+1]⁺: 319
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.08 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

LC-MS (ES) m/z: [M+1]⁺: 333
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.11 – 12.04 (m, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

LC-MS (ES) m/z: [M-1]⁻: 317
 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.03 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	259	A
10	260	A
15	261	A
20	262	A
25	263	A

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 264	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 344 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ11.55 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 2.84 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
10 265	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 324 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ1.21 – 11.12 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
15 266	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 302 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ11.91 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H).
20 267	A	LC-MS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 302 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ11.94 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 5.2, 3.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H).
25		

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 268	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 318 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.94 – 11.89 (m, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).
10 269	A	LC-MS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 318 1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.98 – 11.91 (m, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).
15 270	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 288 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.33 (s, 1H), 11.85 – 11.44 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H).
20 271	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 302 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.32 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.03 – 6.58 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).
25 272	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 330 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.78 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 3.1, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	273	A
10	274	A
15	275	A
20	276	A
25	277	A

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	278	A
10	279	A
15	280	A
20	281	A
25	282	A

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	283	A
10	284	A
15	285	A
20	286	A
25	287	A

5

10

15

20

25

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
288	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 335 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.03 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.68-6.55 (m, 2H), 3.87 (s, 3H).
289	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 335 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.14 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.13 – 8.10 (m, 3H), 6.61-6.53 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).
290	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 317 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ12.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.59 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).
291	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 333 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ11.95 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.58 (q, J = 8.4, 7.8 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
292	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 311 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ11.08 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 1H), 3.63 (s, 3H).

30

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	293	A
10	294	A
15	295	A
20	296	A
25	297	A

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	298	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 333 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.83 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 6.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).
10	299	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 335 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.87 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.18 – 8.07 (m, 3H), 6.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.58 – 6.49 (m, 1H), 3.75 (s, 3H).
15	300	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 337 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.36 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H).
20	301	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 337 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.36 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H).
25	302	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 339 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.47 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.17 – 8.09 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	303	A
10	304	A
15	305	A
20	306	A
25	307	A
30		

LCMS (ES) m/z: [M-1]⁻: 321
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.54 – 12.49 (m, 1H), 10.88 – 10.84 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 333
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.35 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

LCMS (ES) m/z: [M-1]⁻: 331
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.15 (d, J = 16.6 Hz, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

LCMS (ES) m/z: [M-1]⁻: 332
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.97 – 11.90 (m, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.6 Hz, 2H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 316
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.05 (s, 1H), 10.11 – 9.95 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 308	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 305 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.02 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.23 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H).
10 309	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 317 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.96 – 11.88 (m, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.20 – 8.06 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).
15 310	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 349 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.00 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.38 (s, 3H).
20 311	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 332 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.95 – 11.90 (m, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 5.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 5.8, 1.1 Hz, 2H).

25

30

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 312	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 349 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.10 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H).
10 313	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 317 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.98 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).
15 314	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 317 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).
20 315	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 317 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).
25 316	I	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 319 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.79 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.79 – 5.69 (m, 1H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	317	I
10	318	A
15	319	A
20	320	A
25	321	A

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 322	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 348 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.89 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.57 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H).
10 323	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 337 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.43 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).
15 324	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 347 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.08 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).
20 325	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 353 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.44 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).
25 326	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 319 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.01 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	327	A
10	328	A
15	329	A
20	330	A
25		

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 331	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 346 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.95 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 14.4, 1.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H).
10 332	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 346 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.97 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H).
15 333	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 363 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.98 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 6.6 Hz, 5H).
20 334	I	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 320 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.01 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.79 (s, 2H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	335	A
10	336	A
15	337	A
20	338	A
25	339	A

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 320
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ14.35 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

LCMS (ES) m/z: [M-1]⁻: 322
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ14.80 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.8, 8.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 338
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ14.83 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 9.8, 8.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 319
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.04 – 11.99 (m, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.23 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

LCMS (ES) m/z: [M-1]⁻: 333
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.12 – 12.07 (m, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 340	A	LCMS (ES) m/z: [M-1]-: 335 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.46 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO) δ -213.61.
10 341	A	LCMS (ES) m/z: [M+1]+: 334 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 14.41 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H).
15 342	A	LCMS (ES) m/z: [M+1]+: 320 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 14.36 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.38 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.68 – 2.64 (m, 3H).
20 343	A	LCMS (ES) m/z: [M+1]+: 340 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 14.73 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H).
25 344	A	LCMS (ES) m/z: [M+1]+: 383 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	345	A
10	346	A
15	347	A
20	348	A
25	349	A

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	350	A
10	351	A
15	352	A
20	353	
25	354	A

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 383
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.14 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M-1]⁻: 371
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.53 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.37 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M-1]⁻: 371
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.64 – 12.55 (m, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.51 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 25.4, 3.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M-1]⁻: 319
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ11.84-12.33 (s, 2H), 10.30 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 3.1, 1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.20 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 321
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.56 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). 19F RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ -124.8.

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 355	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 345 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.07 – 12.01 (m, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.23 (tt, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 1.06 – 0.90 (m, 2H), 0.90 – 0.79 (m, 2H).
10 356	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 301 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.21 – 12.16 (m, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).
15 357	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 318 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 14.47 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
20 358	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 397 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).
25 359	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 371 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 12.29 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 360	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 333 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.08 (m, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
10 361		LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 391 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 0.96 (s, 6H).
15 362	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 317 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.99 – 11.93 (m, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).
20 363	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 372 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.03 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 1.44 (s, 6H).
25 364	A	ES, m/z: [M+1] ⁺ : 313 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.27 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	365	A
10	366	A
15	367	A
20	368	A
25	369	A
30		

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 357
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.32 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 334
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.95 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 13.4, 1.3 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 4.7 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 324
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 13.71 (s, 1H), δ 12.23 (s, 1H), 9.20 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.79 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 303
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.98 – 11.91 (m, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 302
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.36 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	370	A
10	371	A
15	372	A
20	373	A
25	374	A
30		

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 305
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.34 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.63 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 394
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 13.32 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 385
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 14.48 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 384
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 334
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.04 – 11.99 (m, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.7 Hz, 1H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 375		LCMS (ES) m/z: [M-1]-: 391 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.14 (s, 6H).
10 376	A	LCMS (ES) m/z: [M+1]+: 312 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.21 – 11.15 (m, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
15 377	A	
20 378	A	LCMS (ES) m/z: [M+1]+: 397 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.6 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 10.9 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 1.44 (s, 6H).
25 379	A	LCMS (ES) m/z: [M+1]+: 339 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.65 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.35 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 380	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 317 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.10 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
10 381	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 303 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.12 – 12.06 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
15 382		LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 393 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.00 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).
20 383	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 337 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.32 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).
25 384	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 337 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.70 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	385	A
10	386	A
15	387	A
20	388	A
25	389	A
30		

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 337
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.71 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 392
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 3H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 392
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.16 – 11.09 (m, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 305
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.41 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H).

LCMS (ES) m/z: [M+1]⁺: 303
 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.41 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	390	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 317 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.01 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.43 – 2.39 (m, 3H).
10	391	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 393 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H).
15	392	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 393 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.23 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H).
20	393	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 319 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.07 – 11.02 (m, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).
25	394	H	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 390 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.92 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 – 7.00 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.14 (s, 6H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	395	A
10	396	A
15	397	A
20	398	A
25	403	A

	Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5	404	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 393 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.24 (s, 1H), 10.58 – 10.53 (m, 1H), 8.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H).
10	405	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 346 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.50 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H).
15	406	A	LCMS (ES) m/z: [M-1] ⁻ : 370 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.18 (tt, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 1.12 (dt, J = 8.3, 3.4 Hz, 2H), 0.98 – 0.90 (m, 2H).
20	407	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 349 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.58 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H).
25	408	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 376 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.97 – 11.92 (m, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.39(s, 2H), 0.96 (s, 6H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
409	I	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 319 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.89 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H).
410	I	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 319 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.82 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H).
411	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 362 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.95 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.24 (s, 6H).
412	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 386 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 2H), 4.73 – 4.64 (m, 2H).
413	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 386 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11.16 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 7.0 Hz, 4H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
5 414	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 391 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 2H), 4.75 – 4.67 (m, 2H), 2.61 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
10 415	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 391 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 2.63 – 2.56 (m, 3H).
15 416	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 383 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.28 – 8.19 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.17 (t, J = 19.2 Hz, 3H).
20 417	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 360 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 14.30 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 1.25 – 1.08 (m, 2H), 1.04 (dt, J = 4.8, 3.3 Hz, 2H).
25 418	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 346 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 14.31 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 1H), 1.26 – 1.10 (m, 2H), 1.13 – 0.97 (m, 2H).

Compuesto	Procedimiento general	Informe analítico
419	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 311 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) ? 11.89 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.80 (s, 1H).
420	A	LCMS (ES) m/z: [M+1] ⁺ : 319 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) ? 10.88 – 10.83 (m, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.31 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 2H).

Ejemplo 3: Ensayo de degradación dirigida de RBM39

Las colas moleculares potencian la formación productiva de un complejo entre la proteína RBM39 y DCAF15, la subunidad de reconocimiento de sustrato de un complejo E3 ubiquitina ligasa, que se cree que conduce a la posterior ubiquitinación y degradación proteosómica de la proteína RBM39. Para confirmar la degradación dependiente de la ubiquitina y proteosómica de la RBM39 por los compuestos divulgados en el presente documenteo, se cultivaron células OVCA3 durante 6 h con compuestos a 1 μ M y con y sin MG132 (un degradador proteasómico) a 5 μ M e inhibidor de la NEDDilación Pevonedistat (MLN4924) a 0.3 μ M. Se cargaron 50 μ g de proteína por muestra por carril del gel SDS PAGE y las proteínas se transfirieron a una membrana de PVDF utilizando el sistema de secado iBlot2 Protocolo de microondas de alta potencia: 10 min a 2.5 A, hasta 25 V. Las membranas se bloquearon en TBST/5 % de BSA durante 1 h a temperatura ambiente con agitación a 100 rpm. Membrana y se sondaron con RBM39 y β -actina:1-en-4000) en TBST/5 % leche con agitación a 100 rpm anticuerpo de conejo a una dilución de 1:1000 y se sondaron con anticuerpo secundario fluorescente conjugado con 800 nm y Anti-B-Actina (CST, n.º 3700 anticuerpo de ratón a una dilución de 1:4000) como control de carga. Las membranas se lavaron con 1x TBST durante 4 x 5 min a TA, se incubaron con anticuerpo secundario anti-IgG de conejo

unido a HRP (dilución 1 en 10,000) y anticuerpo IRDye 680 anti-ratón (dilución 1 en 10,000), después se diluyeron en TBST/5 % de leche durante 1 h a temperatura ambiente. Las membranas se lavaron en TBST durante 5 min × 4 veces. Se analizaron las bandas de la proteína de control de carga y de la proteína diana después de enjuagar la membrana una vez con TBS, y se cuantificó la señal de la banda.

Ejemplo 4: Ensayo CellTiter-Glo para evaluar el impacto de los degradadores RBM39 en la viabilidad y proliferación celular *in vitro*:

Se utilizó un ensayo CellTiter-Glo para evaluar la citotoxicidad de los compuestos sobre la proliferación celular en las estirpes celulares OVCAR3, SK-N-SH, SK-N-AS, Kelly, IMR32, SK-N-BE-2C. Las células se recogieron en medio de cultivo celular y se contaron. Las células se diluyeron con medio de cultivo hasta las densidades celulares indicadas en la tabla siguiente, y se añadieron 50 µl de suspensión celular en cada pocillo de la placa de cultivo celular de 384 pocillos, excepto para la célula de control bajo. Para el pocillo de control bajo, se añadieron 50 µl de solución salina tamponada con fosfato.

N.º	Estirpe celular	Células/pocillo
1	SK-N-SH	4000
2	SK-N-AS	6000
3	Kelly	4000
4	IMR32	5000/10,000
5	SKNBE2C	2000
6	OVCAR3	2000/4000/8000

Se cubrieron las placas y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos sin agitarlas, después se incubaron durante toda la noche a 37 °C y 5 % de CO₂ para la fijación de las células. Los compuestos de ensayo se disolvieron para hacer una solución madre de DMSO 10 mM. Se colocó una alícuota de 10 µl de solución madre en una placa LDV 384 y se realizó una dilución triple de 11 puntos mediante la transferencia de 4 µl de compuesto en 8 µl de DMSO.

A continuación, se transfirieron 50 nl de compuesto diluido a la placa celular a una concentración final de 10 μ M. Se preparó un control alto con 50 nl de DMSO. Las placas se centrifugaron a temperatura ambiente a 1000 rpm durante 1 minuto.

Tras el tratamiento con compuestos durante 72 horas, se retiró la placa de la incubadora y se equilibró a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se añadieron 40 μ l del reactivo CellTiter-Glo a cada pocillo (en proporción 1:1 al medio de cultivo), se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 30 minutos y se procedió a su lectura.

Ejemplo 5: Ensayo de formación del complejo DCAF15 y RBM39:

Se utilizó un ensayo TR-FRET para evaluar el efecto de los compuestos divulgados en el presente documento sobre la interacción entre RBM39 y el complejo DCAF15. Los compuestos de ensayo se disolvieron para formar una solución madre de DMSO 10 mM. Se transfirió una alícuota de 45 μ l de la solución madre a una placa 384 pp, y se realizó una dilución triple de 8 puntos mediante la transferencia de 15 μ l de solución de compuesto en 30 μ l de DMSO. A continuación, se centrifugaron las placas a temperatura ambiente a 1000 rpm durante 1 minuto.

Se transfirió una alícuota de 30 nl del compuesto diluido a una placa de 384 pocillos, que se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se prepararon las soluciones 1, 2 y 3 como se describe en las tablas siguientes. Se añadió una alícuota de 5 μ l de la solución 2 a cada pocillo, seguida de 5 μ l de la solución 3 para iniciar la reacción. El volumen final de cada pocillo fue de 10 μ l. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos y después se leyeron.

Solución 1

N.º	Componente	Concentración final
1	HEPES, pH 7.5	25 mM
2	NaCl	100 mM
3	BSA	0.1 mg/ml
4	Tween 20	0.005 %

5	TCEP	0.5 mM
---	------	--------

Solución 2

N.º	Componente	Concentración final
1	RBM39-Flag	50 nM
2	Anticuerpo anti-FLAG marcado con APC	50 nM

Solución 3

N.º	Componente	Concentración final
1	His-DCAF15-DDA1-DDB1	10 nM
2	Anticuerpo anti-His marcado con europio	0.5 nM

A continuación, se preparó una RBM39 (R150-D331) 3x Flag para usar en el ensayo TR-FRET:

RBM39(R150-D331) 3xFlag, con la etiqueta GST eliminada	220332-QXJ220623
--	------------------

La proteína RBM39 recombinante comprende el R1R2 de RBM39 (aa 150 a 331; UniProt: Q14498). La secuencia codificante se subclonó en el vector pGEX4T-1-RBM39-flag, expresada como una proteína de fusión GST con un sitio de escisión N-terminal de la proteasa TEV. Se añadió una etiqueta 3xFlag al extremo C-terminal de R1R2 utilizada en un ensayo FRET. Los resultados del ensayo FRET se muestran en la tabla siguiente.

Compuesto	CE ₅₀ (nM)
2	1025.9
3	429.1
7	106.5
8	786.9

Compuesto	CE ₅₀ (nM)
9	436.3
10	75.7
11	108.1
12	384.0

Compuesto	CE ₅₀ (nM)
13	297.6
24	269.0
25	1087.4
27	2797.4

5	Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)
	32	135.6	68	708.0	99	517.9
	34	301.4	69	420.7	100	363.8
	36	353.8	70	337.6	102	>30000
	37	427.4	71	532.1	103	8785.4
10	38	4190.8	72	431.5	104	127.7
	39	520.0	73	738.2	105	299.1
	40	275.0	74	1448.7	107	325.3
	41	363.1	75	2177.2	108	1972.3
	42	55.2	76	3315.3	109	2069.1
15	43	>30000	77	827.9	110	729.2
	44	904.2	78	3247.1	111	1633.8
	45	394.2	79	9709.4	112	1364.0
	47	97.0	81	55.6	113	1619.6
	48	124.9	82	1441.1	114	3262.1
20	49	189.7	83	104.7	116	2133.8
	50	965.7	84	174.7	117	99.6
	51	164.4	85	95.9	118	168.3
	55	302.0	86	2070.6	120	359.2
	57	>30000	87	276.7	121	916.8
25	58	1080.7	89	173.7	123	>30000
	59	801.9	90	389.1	126	959.6
	60	1356.9	91	76.6	127	959.3
	61	1790.4	93	1518.8	128	649.9
	63	1167.5	94	45.2	129	1816.7
30	64	3443.6	95	104.3	130	1132.5
	65	1082.2	97	105.2	131	3795.9
	67	520.1	98	196.3	132	6651.5

5	Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)	Compuesto	CE ₅₀ (nM)
	133	2668.0	149	896.6	187	228.0
	134	1762.5	150	1254.5	198	47.0
	135	47.0	151	343.9	199	963.7
	136	510.7	152	280.9	200	207.0
10	138	422.8	153	940.5	201	391.3
	139	6067.5	157	1844.0	202	241.1
	140	6617.6	158	432.7	203	583.4
	141	918.7	159	449.6	204	130.2
	142	1956.8	160	673.5	205	631.7
15	143	2150.0	161	978.2	215	419.7
	144	1564.4	162	591.4	254	3921.2
	146	505.2	163	892.9	255	1161.9
	147	2034.4	185	1014.8		
	148	1311.0	186	257.5		

Ejemplo 6: Ensayo de transferencia Western para evaluar la CI₅₀ de los compuestos sobre la degradación de RBM39:

Se utilizó un ensayo de transferencia Western para evaluar el efecto de los compuestos divulgados en el presente documento sobre RBM39 en las estirpes celulares OVCAR3.

Las células se recogieron en medio de cultivo celular y se contaron. Las células se diluyeron con medio de cultivo para densidades celulares inferiores y se añadieron 2 ml de suspensión celular a cada pocillo de una placa de cultivo celular de 6 pocillos. Se taparon las placas y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos sin agitar, después se incubaron a 37°C y 5 % de CO₂ durante toda la noche para la fijación de las células.

Los compuestos de ensayo se disolvieron para formar una solución madre de DMSO 10 mM, diluyendo los compuestos hasta una concentración final 1000X. Se añadió una alícuota de 2 µl de compuesto diluido a la placa celular. Para el

control del vehículo, se usó una alícuota de 2 µl de DMSO. Se agitó suavemente la placa para mezclar.

Tras el tratamiento con el compuesto, se aspiró el medio y se lavaron las placas con solución salina helada tamponada con fosfato. Se añadió tampón de lisis 1x RIPA fresco y helado suplementado con inhibidores de proteasa y fosfatasa a las células en placa helada o fría, y se pipetearon las células para lisarlas. A continuación, la placa se incubó de 5 a 15 minutos en hielo con agitación, después se centrifugó a 4 °C y 15,000 rpm durante 10 minutos, y se recogió el sobrenadante.

El lisado celular se mezcló con colorante de carga y agente reductor, se calentó durante 10 min a 95 °C, y se centrifugó brevemente (10-15 s) a 13,000 rpm a temperatura ambiente. A continuación, una muestra de 50 µg de proteína en se cargó en un gel en tampón MOPS 1X, y las muestras se hicieron funcionar a 125 V durante 120 minutos. Las muestras se transfirieron mediante un sistema de transferencia en seco a una membrana de PVDF. Protocolo de microondas de alta potencia: 10 min a 2.5 A, hasta 25 V.

A continuación, las membranas se bloquearon en TBST/5 % de BSA durante 1 h a temperatura ambiente con agitación a 100 rpm, después se hibridaron durante 16-20 h a 4 °C con anticuerpos primarios (RBM39:dilución 1 en 1000; β-actina:1 en 4000) en TBST/5 % de leche con agitación a 100 rpm. Las membranas se lavaron con 1x TBST durante 4 x 5 min a temperatura ambiente, y se incubaron con anticuerpo secundario anti-IgG de conejo unido a HRP (dilución 1 en 10,000) y anticuerpo IRDye 680 anti-ratón (dilución 1 en 10,000), y se diluyeron en TBST/5 % de leche durante 1 h a temperatura ambiente.

La membrana se lavó en TBST, 5 min × 4 veces, se detectaron las bandas de proteína de control de carga y de proteína diana tras enjuagar la membrana una vez con TBS, y se cuantificó la señal de banda.

Ejemplo 7: Estudios de eficacia *in vivo* sobre el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto subcutáneo:

de evalúa la eficacia *in vivo* de los compuestos en un modelo de xenoinjerto derivado de la estirpe celular OVCAR3, (estirpe celular de cáncer de ovario humano,

cat n.º HTB n.º 161 ATCC) para evaluar la eficacia *in vivo*. Los compuestos están formulados con 40 % de PEG400/5 % de Tween80/55 % de HP-b-CD (10 % p/v). Se inoculan 1×10^7 células OVCAR3 en 0.1 ml de PBS mezclado con Matrigel (1:1 en volumen) por vía subcutánea en el costado derecho de ratones BALB/c atímicos hembra de 6-8 semanas de vida para el desarrollo tumoral. Cuando los xenoinjertos alcanzan aproximadamente un tamaño de $\sim 100\text{-}150 \text{ mm}^3$, los ratones portadores de tumores se agrupan aleatoriamente en grupos de estudio ($n = 10$). La aleatorización se realiza según el método de "distribución igualada". La fecha de aleatorización se indica como día 0. Los ratones portadores de tumores se tratan por sonda oral con vehículo (40 % de PEG400/5 % de Tween80/55 % de HP-b-CD (10 % p/v) o compuesto a 10, 30 y 100 mg/kg dos veces al día durante 25 días. El tamaño de los tumores se mide dos veces por semana en dos dimensiones con un calibre y el volumen se expresa en mm^3 mediante la fórmula " $V = (L \times A \times A)/2$ ", donde V es el volumen tumoral, L es la longitud del tumor (la dimensión tumoral más larga) y A es la anchura del tumor (la dimensión tumoral más larga perpendicular a L). Tanto la dosis como las mediciones del volumen tumoral y del peso corporal se realizan en una cabina de flujo laminar.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.