INHIBIDORES DE LA PROTEASA PRINCIPAL DE SARS-COV2

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

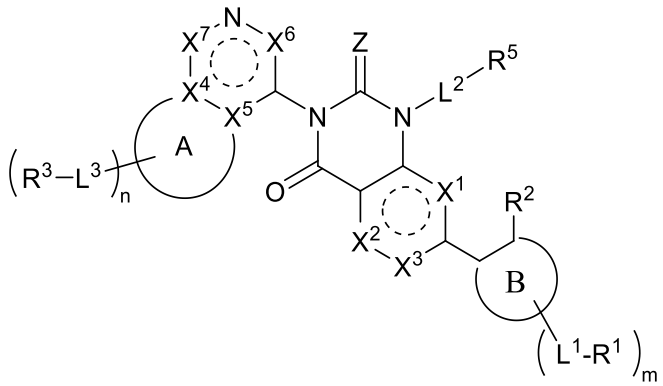
Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 63/370.629 presentada el 5 de agosto de 2022, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 63/375.522 presentada el 13 de septiembre de 2022, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 63/476.359 presentada el 20 de diciembre de 2022, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 63/482.750 presentada el 1 de febrero de 2023, la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 63/486.156 presentada el 21 de febrero de 2023, y la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 63/508.350 presentadas el 15 de junio de 2023, cada una de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

Los coronavirus, denominados así por sus picos similares a la corona en sus superficies, infectan principalmente a murciélagos, cerdos y mamíferos pequeños. Estos mutan fácilmente y pueden saltar de animales a humanos y de un ser humano a otro. En los últimos años, se han convertido en un factor creciente en brotes de enfermedades infecciosas en todo el mundo. Existe la necesidad de compuestos y métodos para tratar infecciones virales, por ejemplo infecciones por coronaviridae. La presente descripción aborda estas y otras necesidades.

SUMARIO

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (**I**):



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

el anillo B es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada L^1 es independientemente un enlace, -O-, -(alquilo C_{1-6})O-, -O(alquilo C_{1-6})-, -alquilo C_{1-6}-O(alquilo C_{1-6})-, -C(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})(R^L)NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)-, -N(R^L)-$S(O)_2$-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, o –(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-;

cada R^1 es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6}, -CN, -$C(O)NH_2$, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heterociclilo de 4 a 10 miembros,

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{1a};

alternativamente, dos R^1 tomados junto con los átomos del anillo 

a los que se unen forman heterociclilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{1a} es independientemente alquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, -NH_2, -O(alquilo C_{1-6}), -O (cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(arilo $C_6)_2$, -N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(arilo C_6), -C(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -C(O)N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -C(O)N(arilo $C_6)_2$, -C(O)N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -

NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHS(O)(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(S(O)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -$S(O)_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(arilo C_6), -$S(O)_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo $C_{1-6})_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b};

cada R^{1b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O (alquinilo C_{2-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC (O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH (alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -

$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -$S(O)_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(arilo C_6), -$S(O)_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6}) $_2$;

m es un entero de 0 a 3;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, ciclopropilo, alcoxi C_{1-3}, -O(haloalquilo C_{1-3}), -O(ciclopropilo), halógeno, o -CN;

X^1 es S, N, o C(R^{x1});

X^2 es S, N, o C(R^{x2});

X^3 es N o C(R^{x3}), siempre que X^1 y X^2 no son S;

alternativamente, X^3 es un enlace, en donde X^1 y X^2 es S;

cada R^{x1}, R^{x2}, y R^{x3} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, O haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, ciclopropilo, o O-ciclopropilo;

el anillo 

tomado junto con X^4 y X^5 es arilo C_6, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo C_{5-10}, o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en donde cada X^4 y X^5 es independientemente N o C;

alternativamente, el anillo 

está ausente, en donde X^4 es N o C-L^{x4}-R^{x4}, y X^5 es N o C-L^{x5}-R^{x5};

cada L^{x4} y L^{x5} es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -N(R^L)$S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)-, o -N(R^L)C(O)-;

cada R^{x4} y R^{x5} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10

miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -O(alquilo C_{1-6}), o -Ocicloalquilo C_{3-8};

en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{4a};

cada R^{4a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -

NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b};

cada R^{4b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O (arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada L^3 es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -N(R^L)$S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)-, o -N(R^L)C(O)-;

cada R^3 es independientemente un enlace, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, o -Ocicloalquilo C_{3-8};

en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{3a};

cada R^{3a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -

NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b};

cada R^{3b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH (alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada R^L es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-8};

n es un entero de 0 a 3;

cada X^6 y X^7 es independientemente N o CH,

en donde no más de dos de X^4, X^5, X^6, y X^7 son N;

L^2 es un enlace, alquilo C_1-C_6,-(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})O(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}) (R^{L2})NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^{L2})$S(O)_2$-, o -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^{L2}) (alquilo C_{1-6})-;

R^{L2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

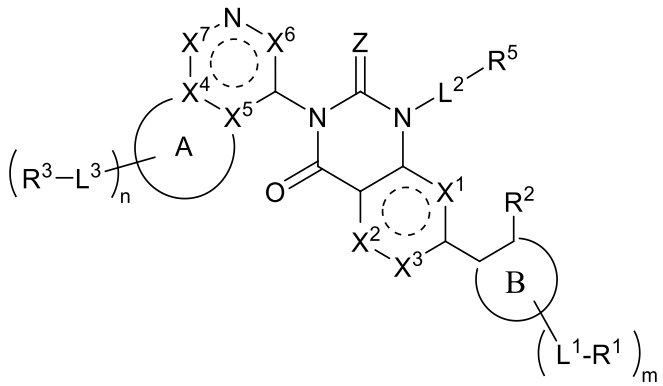
R^5 es hidrógeno, -CN, -OR^{5a}, -C(O)NR^{5a}_2, -NR^{5a}C(O)R^{5a}, -NR^{5a}_2, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heterociclilo de 4 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{5b};

cada R^{5a} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

cada R^{5b} es independientemente halógeno, ciclopropilo, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, -OCF_3, o -OCF_2H; y

Z es O o S.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (**I**):



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

el anillo  es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada L^1 es independientemente un enlace, -O-, -(alquilo C_{1-6})O-, -O(alquilo C_{1-6})-, -alquilo C_{1-6}-O(alquilo C_{1-6})-, -C(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})(R^L)NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)-, -N(R^L)-$S(O)_2$-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, o –(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-;

cada R^1 es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6}, -CN, -$C(O)NH_2$, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heterociclilo de 4 a 10 miembros,

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{1a};

cada R^{1a} es independientemente alquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, -NH_2, -O(alquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(arilo C_6)$_2$, -N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -

N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(arilo C_6), -C(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -C(O)N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -C(O)N(arilo $C_6)_2$, -C(O)N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHS(O)(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(S(O)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -$S(O)_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(arilo C_6), -$S(O)_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo $C_{1-6})_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b};

cada R^{1b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10

miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O (alquinilo C_{2-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC (O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH (alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -$S(O)_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(arilo C_6), -$S(O)_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo $C_{1-6})_2$;

m es un entero de 0 a 3;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, ciclopropilo, alcoxi C_{1-3}, -O(haloalquilo C_{1-3}), -O(ciclopropilo), halógeno, o -CN;

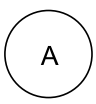
X^1 es S, N, o C(R^{x1});

X^2 es S, N, o C(R^{x2});

X^3 es N o C(R^{x3}), siempre que X^1 y X^2 no son S;

alternativamente, X^3 es un enlace, en donde X^1 y X^2 es S;

cada R^{x1}, R^{x2}, y R^{x3} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, O haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, ciclopropilo, o O-ciclopropilo;

el anillo 

tomado junto con X^4 y X^5 es arilo C_6, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo C_{5-10}, o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en donde cada X^4 y X^5 es independientemente N o C;

alternativamente, el anillo  está ausente, en donde X^4 es N o C-L^{x4}-R^{x4}, y X^5 es N o C-L^{x5}-R^{x5};

cada L^{x4} y L^{x5} es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})N(R^L)S(O)$_2$-, -N(R^L)S(O)$_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)-, o -N(R^L)C(O)-;

cada R^{x4} y R^{x5} es independientemente un hidrógeno, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -O(alquilo C_{1-6}), o -Ocicloalquilo C_{3-8};

en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{4a};

cada R^{4a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, -NH_2, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH_2, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -

C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(haloalquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo $C_{1-6})_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b};

cada R^{4b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O (arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -

NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada L^3 es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -N(R^L)$S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)-, o -N(R^L)C(O)-;

cada R^3 es independientemente un enlace, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, o -Ocicloalquilo C_{3-8};

en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{3a};

cada R^{3a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, -NH_2, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10

miembros), -C(O)NH_2, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)$_2$(alquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$(haloalquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -S(O)$_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b};

cada R^{3b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C $_{6-10}$), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10

miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH (alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada R^L es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-8};

n es un entero de 0 a 3;

cada X^6 y X^7 es independientemente N o CH,

en donde no más de dos de X^4, X^5, X^6, y X^7 son N;

L^2 es un enlace, alquilo C_1-C_6,-(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})O(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}) (R^{L2})NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^{L2})$S(O)_2$-, o -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^{L2}) (alquilo C_{1-6})-;

R^{L2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^5 es hidrógeno, -CN, -OR^{5a}, -C(O)NR^{5a}_2, -NR^{5a}_2cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heterociclilo de 4 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{5b};

cada R^{5a} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

cada R^{5b} es independientemente halógeno, ciclopropilo, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, -OCF_3, o -OCF_2H; y

Z es O o S.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un

compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección viral en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción se relaciona generalmente con métodos y compuestos para tratar o prevenir infecciones virales, por ejemplo infecciones por coronaviridae.

Definiciones

Como se usa en la presente especificación, se pretende que las siguientes palabras, frases y símbolos tengan generalmente los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique de cualquier otra manera.

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado de línea recta o ramificada. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_1-C_{20}), 1 a 8 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_1-C_8), 1 a 6 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_1-C_6), o 1 a 3 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_1-C_3). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se

limitan a, metilo (Me, -CH_3), etilo (Et, -CH_2CH_3), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -$CH(CH_3)_2$), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -$C(CH_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butil (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butil (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), y 3,3-dimetil-2-butilo (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$.

“Alquenilo” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 2 átomos de carbono y al menos un enlace doble. El alquenilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_2, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{2-7}, C_{2-8}, C_{2-9}, C_{2-10}, C_3, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_4, C_{4-5}, C_{4-6}, C_5, C_{5-6} y C_6. Los grupos alquenilo pueden tener cualquier número adecuado de enlaces dobles, que incluyen, pero no se limitan a, 1, 2, 3, 4, 5 o más. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, vinilo (etenilo), propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, isopentenilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,5-hexadienilo, 2,4-hexadienilo, o 1,3,5-hexatrienilo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

“Alquinilo” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 2 átomos de carbono y al menos un enlace triple. El alquinilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_2, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{2-7}, C_{2-8}, C_{2-9}, C_{2-10}, C_3, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_4, C_{4-5}, C_{4-6}, C_5, C_{5-6}, y C_6. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, butadiinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, isopentinilo, 1,3-pentadiinilo, 1,4-pentadiinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 1,3-hexadiinilo, 1,4-hexadiinilo, 1,5-hexadiinilo, 2,4-hexadiinilo, o 1,3,5-hexatriinilo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

“Alcoxi” se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno que conecta el grupo alquilo al punto de unión: alquilo-O-. Como ocurre con el grupo alquilo, los grupos alcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C_{1-6}. Los grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi, etc. Los grupos alcoxi pueden sustituirse además con una variedad de sustituyentes descritos en la presente descripción. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

“Alcoxialquilo” se refiere a un grupo alcoxi enlazado a un grupo alquilo que se enlaza al resto del compuesto de tal manera que el grupo alquilo es divalente. El alcoxialquilo puede tener cualquier número adecuado de carbonos, tal como de 2 a 6 (alcoxialquilo C_{2-6}), 2 a 5 (alcoxialquilo C_{2-5}), 2 a 4 (alcoxialquilo C_{2-4}), o 2 a 3 (alcoxialquilo C_{2-3}). Alcoxi y alquilo son como se definió anteriormente donde el alquilo es divalente, y puede incluir, pero sin limitarse a, metoximetilo (CH_3OCH_2-), metoxietilo ($CH_3OCH_2CH_2$-) y otros.

“Alcoxi-alcoxi” se refiere a un grupo alcoxi enlazado a un segundo grupo alcoxi que se enlaza al resto del compuesto. El alcoxi es como se definió

anteriormente, y puede incluir, pero no se limita a, metoxi-metoxi (CH_3OCH_2O-), metoxi-etoxi ($CH_3OCH_2CH_2O$-) y otros.

“Halo” o “halógeno”, como se usa en la presente descripción, hace referencia a fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

El término “oxo”, como se usa en la presente descripción, pretende significar un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono como un sustituyente mediante un enlace doble (=O).

“Hidroxilo” e “hidroxi” se usan indistintamente y se refieren a –OH.

“Haloalquilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un alquilo como se define en la presente descripción, en donde uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se reemplazan independientemente con un sustituyente halo, que puede ser igual o diferente. Por ejemplo, haloalquilo C_{1-4} es un alquilo C_{1-4} en donde uno o más átomos de hidrógeno del alquilo C_{1-4} se han reemplazado con un sustituyente halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, fluoroclorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

“Haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi donde algunos o todos los átomos de hidrógeno se sustituyen con átomos de halógeno. Como para un grupo alquilo, los grupos haloalcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C_{1-6}. Los grupos alcoxi pueden sustituirse con 1, 2, 3, o más halógenos. Cuando todos los hidrógenos se reemplazan con un halógeno, por ejemplo, con flúor, los compuestos están persustituidos, por ejemplo, perfluorados. Los haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2,-trifluoroetoxi, perfluoroetoxi, etc.

“Cicloalquilo” hace referencia a un anillo de carbono único saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C_{3-20}), por ejemplo, de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo, de 3 a 10 átomos anulares o de 3 a 8 átomos anulares o de 3 a 6 átomos anulares o de 3 a 5 átomos anulares o de 3 a 4 átomos anulares. El término “cicloalquilo” incluye, además, sistemas de múltiples anillo de carbono condensados, saturados y parcialmente insaturados (p. ej., sistemas de anillos que consisten en 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, el cicloalquilo incluye carbociclos multicíclicos tales como carbociclos bicíclicos (p. ej., carbociclos bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono anulares tales como biciclo[3.1.0]hexano y biciclo[2.1.1]hexano), y carbociclos policíclicos (p. ej., carbociclos tricíclicos y tetracíclicos con hasta 20 átomos de carbono anulares). Los anillos de un sistema múltiple de anillos condensado pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y en puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Algunos ejemplos no limitantes de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

“Alquilo-cicloalquilo” hace referencia a un radical que tiene un componente alquilo y un componente cicloalquilo, donde el componente alquilo une el componente cicloalquilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para enlazarse al componente cicloalquilo y al punto de unión. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_{1-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. El componente cicloalquilo es como

se define en la presente descripción. Los grupos alquilo-cicloalquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, metil-ciclopentilo y metil-ciclohexilo.

"Heterociclilo" o "heterociclo" o "heterocicloalquilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un único anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado o un sistema de anillos múltiples que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (es decir, al menos un heteroátomo anular seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre) en donde el sistema de anillos múltiples incluye al menos anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo. El sistema de anillos múltiples también puede incluir otros anillos aromáticos y anillos no aromáticos. A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterociclilo tiene de 3 a 20 átomos anulares, por ejemplo, de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo, de 3 a 10 átomos anulares o de 3 a 8 átomos anulares o de 3 a 6 átomos anulares o de 3 a 5 átomos anulares o de 4 a 6 átomos anulares o de 4 a 5 átomos anulares. Por lo tanto, el término incluye anillos simples saturados o parcialmente insaturados (p. ej., anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de 1 a 6 átomos de carbono anulares y de 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Opcionalmente, los heteroátomos pueden oxidarse para formar –N(-OH)-, =N(-O-)-, -S(=O)- o –S(=O)2-. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple (p. ej., heterociclilo bicíclico) pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y en puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, acetidina, aziridina, imidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, tietano, piperazina, piperidina, pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, quinuclidina, 2-

oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-ilo, 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-ilo, 2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 4-azaspiro[2.4]heptanilo, 5-azaspiro[2.4]heptanilo y lo similar.

"Alquilo-heterocicloalquilo" se refiere a un radical que tiene un componente alquilo y un componente heterocicloalquilo, donde el componente alquilo enlaza el componente heterocicloalquilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para enlazarse al componente heterocicloalquilo y al punto de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_{0-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente heterocicloalquilo es como se definió anteriormente. Los grupos alquilo-heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

"Arilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un anillo aromático de solo carbono único o un sistema de anillo de solo carbono condensado múltiple en donde al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en algunas modalidades, un grupo arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. El arilo también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (p. ej., sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen de 9 a 20 átomos de carbono en los que al menos un anillo es aromático y en donde los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo) y pueden estar saturados o parcialmente saturados. Tales sistemas de múltiples anillos

condensados están opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del sistema de múltiples anillos condensados. Los anillos del sistema múltiple de anillos condensado pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro o en puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. También se entiende que cuando se hace referencia a un determinado arilo de miembros de rango de átomos (p. ej., arilo de 6-10 miembros), el rango de átomos es para el total de átomos del anillo del arilo. Por ejemplo, un arilo de 6 miembros incluiría fenilo y un arilo de 10 miembros incluiría naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracenilo, y lo similar.

‘‘Alquilo-arilo’’ hace referencia a un radical que tiene un componente alquilo y un componente arilo, donde el componente alquilo une el componente arilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para enlazarse al componente arilo y al punto de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_{0-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente arilo es como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilo-arilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo y etil-benceno. Los grupos alquilo-arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

‘‘Heteroarilo’’, como se usa en la presente descripción, se refiere a un anillo aromático único que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en donde el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; ‘‘heteroarilo’’ también incluye múltiples sistemas de anillos condensados

que tienen al menos uno de tales anillos aromáticos, cuyos sistemas de múltiples anillos condensados se describen adicionalmente a continuación. Por lo tanto, "heteroarilo" incluye anillos aromáticos simples de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Los átomos de azufre y nitrógeno pueden estar presentes, además, en una forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Los sistemas de anillo de heteroarilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. "Heteroarilo" también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (p. ej., sistemas de anillo que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en donde un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente, se condensa con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, 1,8-naftiridinilo), heterociclos, (para formar, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de múltiples anillos condensados. Los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo) y pueden estar saturados o parcialmente saturados. Por lo tanto, un heteroarilo (un único anillo aromático o un sistema de múltiples anillos condensados) tiene de 1 a 20 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos dentro del anillo de heteroarilo. Tales sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema múltiple de anillos condensado pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro o en puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de múltiples anillos condensados pueden conectarse en cualquier orden relativo entre sí. Debe

entenderse que el punto de unión para un heteroarilo o sistema de anillos condensados múltiples de heteroarilo puede estar en cualquier átomo adecuado del heteroarilo o sistema de anillos condensados múltiples de heteroarilo que incluye un átomo de carbono y un heteroátomo (p. ej., un nitrógeno). También debe entenderse que, cuando se hace referencia a un cierto heteroarilo de miembros de un rango de átomos (p. ej., un heteroarilo de 5 a 10 miembros), el rango de átomos es para el total átomos del anillo del heteroarilo e incluye átomos de carbono y heteroátomos. Por ejemplo, un heteroarilo de 5 miembros incluiría un tiazolilo y un heteroarilo de 10 miembros incluirían un quinolinilo. Los heteroarilos representativos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo benzofuranilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinil-4(3H)-ona y triazolilo.

“Alquilo-heteroarilo” se refiere a un radical que tiene un componente alquilo y un componente heteroarilo, donde el componente alquilo enlaza el componente heteroarilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para enlazarse al componente heteroarilo y al punto de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_{0-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente heteroarilo es como se define en la presente descripción. Los grupos alquilo-heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Un “compuesto de la presente descripción” incluye compuestos descritos en la presente descripción, por ejemplo, un compuesto de la presente descripción incluye compuestos de la Fórmula (I), (II), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (IV), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a) y (V-b) que incluyen los compuestos de los ejemplos.

“Composición”, como se usa en la presente descripción, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto, que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por “farmacéuticamente aceptable” se entiende que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y perjudiciales para el receptor de este.

“Cantidad farmacéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente descripción en una formulación o combinación de estas, que proporciona el resultado terapéutico o farmacéutico deseado.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye, sin limitarse a, cualquier adyuvante, portador, excipiente, agente deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador de sabor, surfactante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptables para uso en seres humanos o animales domésticos.

“Tratamiento” o “tratar” o “que trata”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para propósitos de la presente descripción, los resultados beneficiosos o deseados

incluyen, pero no se limitan a, el alivio de un síntoma y/o la disminución del alcance de un síntoma y/o la prevención de un empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En una modalidad, “tratamiento” o “tratar” incluye uno o más de lo siguiente: a) inhibir la enfermedad o afección (*p. ej.*, disminuir uno o más síntomas que resultan de la enfermedad o afección, y/o disminuir el alcance de la enfermedad o afección); b) disminuir o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (*p. ej.*, estabilizar la enfermedad o afección, retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o afección); y c) aliviar la enfermedad o afección, p. ej., causando la regresión de síntomas clínicos, mejorando el estado patológico, retrasando la progresión de la enfermedad, aumentando la calidad de vida, y/o prolongando la supervivencia.

Los términos “tratamiento” o “tratar” también abarcan aliviar o eliminar los síntomas de una infección viral y/o reducir la carga viral en un paciente. El término “tratamiento” también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las modalidades descritas en la presente descripción después de la exposición del individuo al virus pero antes de la aparición de síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para prevenir que el virus llegue a niveles detectables en la sangre.

“Cantidad terapéuticamente efectiva” o “cantidad efectiva”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una cantidad que es efectiva para provocar la respuesta biológica o médica deseada, que incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La cantidad efectiva puede variar según el compuesto, la enfermedad, y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto

a tratar. La cantidad efectiva puede incluir un rango de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad efectiva puede estar en una o más dosis, *es decir*, puede requerirse una sola dosis o múltiples dosis para lograr el punto final de tratamiento deseado. Una cantidad efectiva puede considerarse en el contexto de administrar uno o más agentes terapéuticos, y puede considerarse que un solo agente se da en una cantidad efectiva si, junto con uno o más de otros agentes, puede lograrse o se logra un resultado deseable o beneficioso. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (*p. ej.*, efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

"Administrar" hace referencia a la administración oral, administración como un supositorio, contacto tópico, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, administración intratecal o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, p. ej., una bomba miniosmótica, al sujeto. La administración puede realizarse de acuerdo con un programa que especifica la frecuencia de administración, la dosis para la administración, y otros factores.

"Coadministración", como se usa en la presente descripción, hace referencia a la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos descritos en la presente descripción antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto descrito en la presente descripción en segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas modalidades, una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción se administra primero, seguida después de

unos segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras modalidades, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción después de unos segundos o minutos. En algunas modalidades, una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción se administra primero, seguida, después de un período de horas (p. ej., de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras modalidades, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida, después de un período de horas (p. ej., de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción. La coadministración de un compuesto descrito en la presente descripción con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en la presente descripción y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que las cantidades terapéuticamente efectivas de cada agente están presentes en el cuerpo del paciente.

‘‘Sujeto’’ se refiere a animales tales como mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, primates (*p. ej.*, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y lo similar. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

‘‘Enfermedad’’ o ‘‘afección’’ se refiere a un estado de estado de salud de un paciente o sujeto capaz de ser tratado con un compuesto, composición farmacéutica, o método proporcionado en la presente descripción.

También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente descripción. ‘‘Farmacéuticamente aceptable’’ o ‘‘fisiológicamente aceptable’’ hace referencia a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden prepararse y/o formularse como sales farmacéuticamente aceptables o, cuando sea adecuado, como una base libre. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas de una forma de base libre de un compuesto que tiene la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales pueden derivarse de bases o ácidos orgánicos o inorgánicos. Por ejemplo, un compuesto que contiene un nitrógeno básico puede prepararse como una sal farmacéuticamente aceptable poniendo en contacto el compuesto con un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos no limitantes de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, y mandelatos. Se encuentran listas de otras sales farmacéuticamente

aceptables adecuadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Wiliams and Wilkins, Filadelfia, Pa., 2006.

Los ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos en la presente descripción también incluyen sales derivadas de una base adecuada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es alquilo C_1-C_4). También se incluyen sales de adición básica, tales como sales de sodio o potasio.

Se proporcionan también compuestos descritos en la presente descripción o isómeros, sales farmacéuticamente aceptables o una mezcla de estos, en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos descritos en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de estos cuando se administran a un mamífero. *Ver, p. ej.*, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan mediante medios muy conocidos en la técnica, por ejemplo, usando materiales de partida en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos también incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O,

^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y ^{125}I, respectivamente. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios con tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la Fórmula (I) generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado usado anteriormente.

Los compuestos de las modalidades descritas en la presente descripción, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*)-o, como (D)- o (L)-para aminoácidos. Los compuestos de las modalidades descritas en la presente descripción, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser los estereoisómeros "atropisómeros", es decir, estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedida alrededor de un enlace simple, donde la barrera a la rotación alrededor del enlace es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de estereoisómeros individuales. La presente descripción pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémica y ópticamente pura. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (D)- y (L) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros

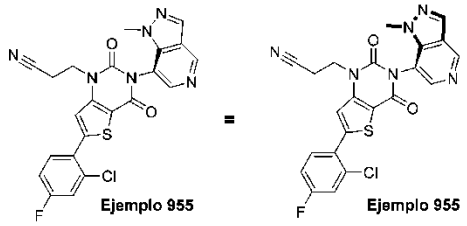
individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC, por sus siglas en inglés). Cuando los compuestos descritos en la presente descripción contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z. De la misma manera, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas. Cuando los compuestos están representados en su forma quiral, se entiende que la modalidad abarca, pero no se limita a, la forma enriquecida de manera diastereomérica o enantiomérica específica. Cuando la quiralidad no se especifica sino que está presente, se entiende que la modalidad está dirigida a la forma enriquecida de manera diastereomérica o enantiomérica específica; o una mezcla racémica o escalémica de tales compuestos. Como se usa en la presente descripción, ‘‘mezcla escalémica’’ es una mezcla de estereoisómeros en una relación distinta de 1:1.

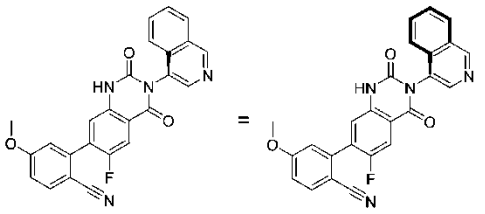
‘‘Racemato’’ hace referencia a una mezcla de enantiómeros. La mezcla puede comprender cantidades iguales o desiguales de cada enantiómero.

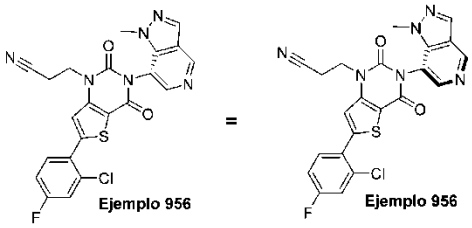
‘‘Estereoisómero’’ y ‘‘estereoisómeros’’ hace referencia a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisómera si tienen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales, así como mezclas. Los métodos para la determinación de estereoquímica y la separación de estereoisómeros son

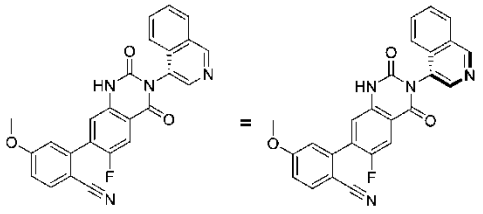
conocidos en la técnica (ver, p. ej., capítulo 4 de Advanced Organic Chemistry, 4th. ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

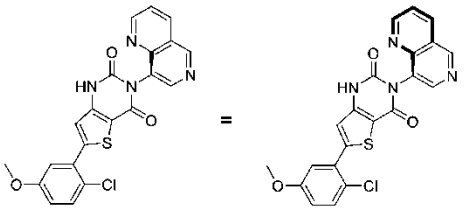
Los atropisómeros descritos en la presente descripción pueden representarse usando enlaces en negrita (“  ”), uniones en cuña (“  ”), enlaces discontinuos (“  ”), y uniones en estado relajado (“  ”) de una manera que se entiende bien por los expertos en la técnica. A manera de ejemplo, el siguiente muestra diferentes representaciones atropisómeros:

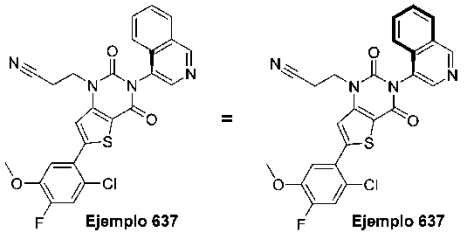

Ejemplo 955 = Ejemplo 955

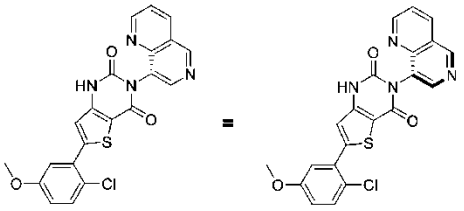

Ejemplo 438 = Ejemplo 438

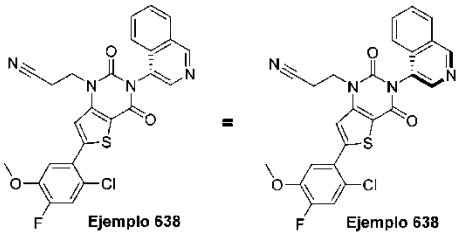

Ejemplo 956 = Ejemplo 956

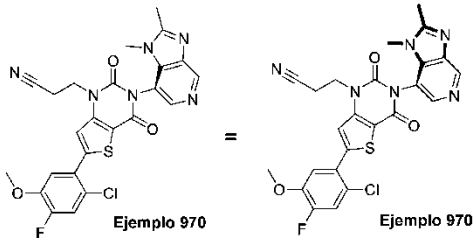

Ejemplo 439 = Ejemplo 439

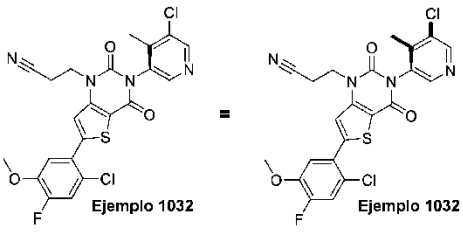

Ejemplo 468 = Ejemplo 468

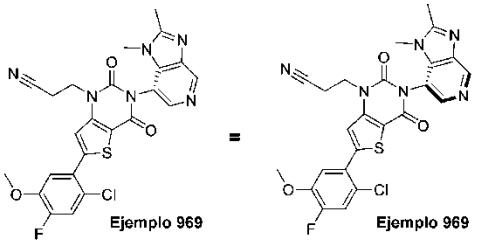

Ejemplo 637 = Ejemplo 637

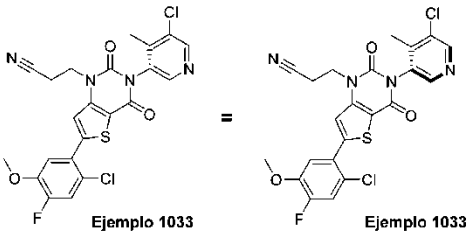

Ejemplo 467 = Ejemplo 467


Ejemplo 638 = Ejemplo 638


Ejemplo 970 = Ejemplo 970


Ejemplo 1032 = Ejemplo 1032


Ejemplo 969 = Ejemplo 969


Ejemplo 1033 = Ejemplo 1033

“Tautómero” hace referencia a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros de enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilos que contienen un átomo del anillo unido tanto a un -NH- de anillo como un =N- de anillo, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos científicos y técnicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Un guion al inicio o final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado normal. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. Una línea discontinua indica un enlace opcional. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica o implica direccionalidad con el orden en que se escribe un grupo químico o el punto en el que está unido al resto de la molécula. Por ejemplo, el grupo “-SO_2CH_2-” es equivalente a “-CH_2SO_2-” y ambos pueden conectarse en cualquier dirección. Similarmente, un grupo “arilalquilo”, por ejemplo, puede unirse al resto de la molécula en una porción arilo o alquilo del grupo. Un prefijo tal como “C_{u-v}” o (C_u-C_v) indica que el siguiente grupo tiene átomos de carbono de u a v. Por ejemplo, “alquilo C_{1-6}” y “alquilo C_1-C_6” ambos indican que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término “agente antiviral”, como se usan en la presente descripción, pretenden significar un agente que es efectiva para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero, que incluye, pero no se limita a, agentes

que interfieren con el hospedador o mecanismos virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero.

Siempre que un compuesto descrito en la presente descripción se sustituye con más de uno del mismo grupo designado, p. ej., "R" o "R", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente, a menos que se indique de cualquier otra manera.

Las líneas onduladas,  , indican el sitio de uniones de enlace covalente a las subestructuras, grupos, porciones o átomos adyacentes.

Los prefijos "C_{u-v}" y "(C_{u-v})" indican que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-8}" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

Se pueden usar ciertos nombres químicos alternativos comúnmente usados. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse grupo "alquileno" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arileno" o un grupo "arilenilo", respectivamente.

A menos que se indique explícitamente de cualquier otra manera, donde las combinaciones de grupos se denominan en la presente descripción una entidad, *p. ej.*, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual el resto está unido al resto de la molécula.

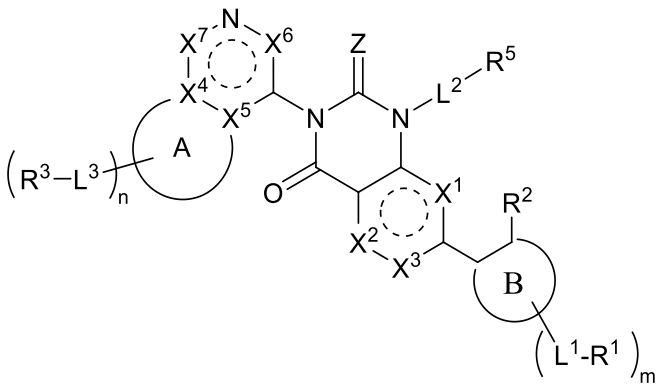
El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplaza con uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes, a menos que se indique de cualquier otra manera, incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxilo, ciano,

guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfinilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de estos.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a que cualquiera de uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado puede o no estar reemplazado por un resto de hidrógeno distinto.

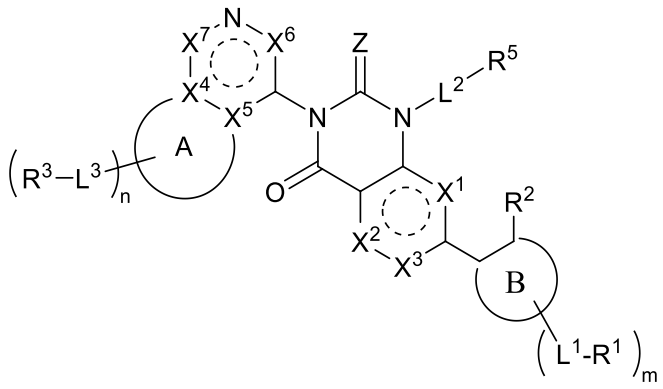
Compuestos

La presente descripción proporciona compuestos que son inhibidores de la proteasa principal del SARS-CoV-2. En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos de la Fórmula (I) como se describen en la presente descripción, y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de estos. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



y/o una sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

el anillo B es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada L^1 es independientemente un enlace, -O-, -(alquilo C_{1-6})O-, -O(alquilo C_{1-6})-, -alquilo C_{1-6}-O(alquilo C_{1-6})-, -C(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})(R^L)NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)-, -N(R^L)-$S(O)_2$-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, o –(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-;

cada R^1 es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6}, -CN, -$C(O)NH_2$, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heterociclilo de 4 a 10 miembros,

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{1a};

alternativamente, dos R^1 tomados junto con los átomos del anillo 

a los que se unen forman heterociclilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{1a} es independientemente alquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -O(alquilo C_{1-6}), -O (cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(arilo $C_6)_2$, -N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(arilo C_6), -C(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -C(O)N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -C(O)N(arilo $C_6)_2$, -C(O)N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -

NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHS(O)(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(S(O)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -$S(O)_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(arilo C_6), -$S(O)_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b};

cada R^{1b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O (alquinilo C_{2-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC (O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH (alquilo C_{1-6}), S$(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -$S(O)_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(arilo C_6), -$S(O)_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6}) $_2$;

m es un entero de 0 a 3;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, ciclopropilo, alcoxi C_{1-3}, -O(haloalquilo C_{1-3}), -O(ciclopropilo), halógeno, o -CN;

X^1 es S, N, o $C(R^{x1})$;

X^2 es S, N, o $C(R^{x2})$;

X^3 es N o $C(R^{x3})$, siempre que X^1 y X^2 no son S;

alternativamente, X^3 es un enlace, en donde X^1 y X^2 es S;

cada R^{x1}, R^{x2}, y R^{x3} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, O haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, ciclopropilo, o O-ciclopropilo;

el anillo 

tomado junto con X^4 y X^5 es arilo C_6, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo C_{5-10}, o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en donde cada X^4 y X^5 es independientemente N o C;

alternativamente, el anillo 

está ausente, en donde X^4 es N o $C\text{-}L^{x4}\text{-}R^{x4}$, y X^5 es N o $C\text{-}L^{x5}\text{-}R^{x5}$;

cada L^{x4} y L^{x5} es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)C(O)$-, -(alquilo C_{1-6})$C(O)N(R^L)$-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)C(O)$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})$C(O)N(R^L)$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)S(O)_2$-, -$N(R^L)S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)-, o -$N(R^L)C(O)$-;

cada R^{x4} y R^{x5} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -O(alquilo C_{1-6}), o -Ocicloalquilo C_{3-8};

en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{4a};

cada R^{4a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(haloalquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(haloalquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -

$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b};

cada R^{4b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O (arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada L^3 es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -N(R^L)$S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)-, o -N(R^L)C(O)-;

cada R^3 es independientemente un enlace, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, o -Ocicloalquilo C_{3-8};

en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{3a};

cada R^{3a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(haloalquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(haloalquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -

NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b};

cada R^{3b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH (alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada R^L es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-8};

n es un entero de 0 a 3;

cada X^6 y X^7 es independientemente N, CH, o CF,

en donde no más de dos de X^4, X^5, X^6, y X^7 son N;

L^2 es un enlace, alquilo C_1-C_6, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})O(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}) (R^{L2})NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-}

$_{6}$)S(O)$_2$N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^{L2})S(O)$_2$-, -(alquilo C_{1-6})S(O)$_2$N(R^{L2}) (alquilo C_{1-6})-, o -(alquilo C_{1-6})S(O)$_2$-(alquilo C_{1-6})-;

R^{L2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

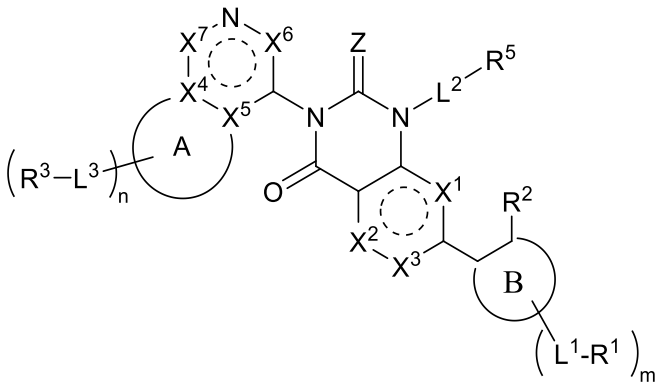
R^5 es hidrógeno, -CN, -OR^{5a}, -C(O)NR^{5a}_2, -NR^{5a}C(O)R^{5a}, -NR^{5a}_2, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heterociclilo de 4 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{5b};

cada R^{5a} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

cada R^{5b} es independientemente halógeno, ciclopropilo, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, -OCF_3, o -OCF_2H; y

Z es O o S.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

el anillo 

es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada L^1 es independientemente un enlace, -O-, -(alquilo C_{1-6})O-, -O(alquilo C_{1-6})-, -alquilo C_{1-6}-O(alquilo C_{1-6})-, -C(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})(R^L)NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)-, -N(R^L)-$S(O)_2$-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, o –(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-;

cada R^1 es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6}, -CN, -$C(O)NH_2$, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heterociclilo de 4 a 10 miembros,

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{1a};

alternativamente, dos R^1 tomados junto con los átomos del anillo 

a los que se unen forman heterociclilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{1a} es independientemente alquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, -NH_2, -O(alquilo C_{1-6}), -O (cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(arilo C_6)$_2$, -N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -

N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(arilo C_6), -C(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -C(O)N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -C(O)N(arilo $C_6)_2$, -C(O)N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHS(O)(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(S(O)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -$S(O)_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(arilo C_6), -$S(O)_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo $C_{1-6})_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b};

cada R^{1b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -

NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O (alquinilo C_{2-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC (O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH (alquilo C_{1-6}), S(O)$_2$(alquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$(haloalquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)$_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -S(O)$_2$(arilo C_6), -S(O)$_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -S(O)$_2$N(alquilo C_{1-6}) $_2$;

m es un entero de 0 a 3;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, ciclopropilo, alcoxi C_{1-3}, -O(haloalquilo C_{1-3}), -O(ciclopropilo), halógeno, o -CN;

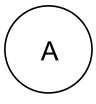
X^1 es S, N, o C(R^{x1});

X^2 es S, N, o C(R^{x2});

X^3 es N o C(R^{x3}), siempre que X^1 y X^2 no son S;

alternativamente, X^3 es un enlace, en donde X^1 y X^2 es S;

cada R^{x1}, R^{x2}, y R^{x3} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, O haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, ciclopropilo, o O-ciclopropilo;

el anillo 

tomado junto con X^4 y X^5 es arilo C_6, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo C_{5-10}, o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en donde cada X^4 y X^5 es independientemente N o C;

alternativamente, el anillo 

está ausente, en donde X^4 es N o C-L^{x4}-R^{x4}, y X^5 es N o C-L^{x5}-R^{x5};

cada L^{x4} y L^{x5} es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})N(R^L)S(O)$_2$-, -N(R^L)S(O)$_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)-, o -N(R^L)C(O)-;

cada R^{x4} y R^{x5} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -O(alquilo C_{1-6}), o -Ocicloalquilo C_{3-8};

en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{4a};

cada R^{4a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, -NH_2, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH_2, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -

C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(haloalquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo $C_{1-6})_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b};

cada R^{4b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O (arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -

NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada L^3 es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -N(R^L)$S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)-, o -N(R^L)C(O)-;

cada R^3 es independientemente un enlace, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, o -Ocicloalquilo C_{3-8};

en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{3a};

cada R^{3a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, -NH_2, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10

miembros), -C(O)NH_2, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)$_2$(alquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$(haloalquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -S(O)$_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b};

cada R^{3b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10

miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH (alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada R^L es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-8};

n es un entero de 0 a 3;

cada X^6 y X^7 es independientemente N o CH,

en donde no más de dos de X^4, X^5, X^6, y X^7 son N;

L^2 es un enlace, alquilo C_1-C_6,-(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})O(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}) (R^{L2})NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^{L2})$S(O)_2$-, o -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^{L2}) (alquilo C_{1-6})-;

R^{L2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

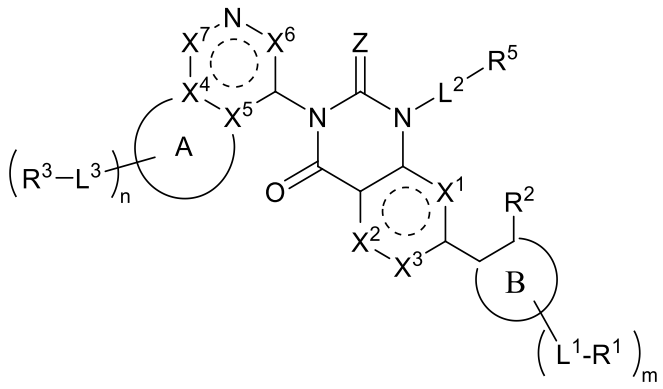
R^5 es hidrógeno, -CN, -OR^{5a}, -C(O)NR^{5a}_2, -NR^{5a}C(O)R^{5a}, -NR^{5a}_2, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heterociclilo de 4 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{5b};

cada R^{5a} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

cada R^{5b} es independientemente halógeno, ciclopropilo, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, -OCF_3, o -OCF_2H; y

Z es O o S.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

el anillo B es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada L^1 es independientemente un enlace, -O-, -(alquilo C_{1-6})O-, -O(alquilo C_{1-6})-, -alquilo C_{1-6}-O(alquilo C_{1-6})-, -C(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})(R^L)NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)-, -N(R^L)-$S(O)_2$-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, o –(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-;

cada R^1 es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6}, -CN, -C(O)NH_2, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heterociclilo de 4 a 10 miembros,

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{1a};

cada R^{1a} es independientemente alquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -O(alquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(arilo $C_6)_2$, -N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(arilo C_6), -C(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -C(O)N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -C(O)N(arilo $C_6)_2$, -C(O)N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHS(O)(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(S(O)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -

$S(O)_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(arilo C_6), -$S(O)_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2N$(alquilo $C_{1-6})_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b};

cada R^{1b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, oxo, -OH, -NH_2, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O (alquinilo C_{2-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC (O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH (alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -$S(O)_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(arilo C_6), -$S(O)_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2N$(alquilo $C_{1-6})_2$;

m es un entero de 0 a 3;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, ciclopropilo, alcoxi C_{1-3}, -O(haloalquilo C_{1-3}), -O(ciclopropilo), halógeno, o -CN;

X^1 es S, N, o C(R^{x1});

X^2 es S, N, o C(R^{x2});

X^3 es N o C(R^{x3}), siempre que X^1 y X^2 no son S;

alternativamente, X^3 es un enlace, en donde X^1 y X^2 es S;

cada R^{x1}, R^{x2}, y R^{x3} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, O haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, ciclopropilo, o O-ciclopropilo;

el anillo 

tomado junto con X^4 y X^5 es arilo C_6, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo C_{5-10}, o heterociclilo de 5 a 10 miembros,

en donde cada X^4 y X^5 es independientemente N o C;

alternativamente, el anillo 

está ausente, en donde X^4 es N o C-L^{x4}-R^{x4}, y X^5 es N o C-L^{x5}-R^{x5};

cada L^{x4} y L^{x5} es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})N(R^L)S(O)$_2$-, -N(R^L)S(O)$_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)-, o -N(R^L)C(O)-;

cada R^{x4} y R^{x5} es independientemente un hidrógeno, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -O(alquilo C_{1-6}), o -Ocicloalquilo C_{3-8};

en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{4a};

cada R^{4a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, -NH_2, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -

O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH_2, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)$_2$(alquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$(haloalquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -S(O)$_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b};

cada R^{4b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, $-NH_2$, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O (arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo $C_{1-6})_2$;

cada L^3 es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)$C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)$N(R^L)$-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)$C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)$N(R^L)$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)S(O)_2$-, -$N(R^L)S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)-, o -$N(R^L)$C(O)-;

cada R^3 es independientemente un enlace, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, o -Ocicloalquilo C_{3-8};

en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{3a};

cada R^{3a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a

10 miembros, oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})(arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(haloalquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)$_2$(alquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$(haloalquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -S(O)$_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -S(O)$_2$N(alquilo C_{1-6})$_2$,

en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b};

cada R^{3b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, $-NH_2$, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C $_{6-10}$), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH (alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo $C_{1-6})_2$;

cada R^L es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-8};

n es un entero de 0 a 3;

cada X^6 y X^7 es independientemente N o CH,

en donde no más de dos de X^4, X^5, X^6, y X^7 son N;

L^2 es un enlace, alquilo C_1-C_6,-(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})O(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}) (R^{L2})NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^{L2})$S(O)_2$-, o -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^{L2}) (alquilo C_{1-6})-;

R^{L2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

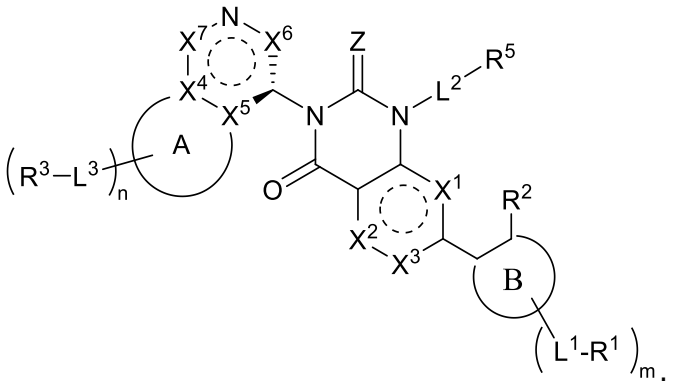
R^5 es hidrógeno, -CN, -OR^{5a}, -$C(O)NR^{5a}_2$, -NR^{5a}_2cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heterociclilo de 4 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{5b};

cada R^{5a} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

cada R^{5b} es independientemente halógeno, ciclopropilo, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, -OCF_3, o -OCF_2H; y

Z es O o S.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la estructura de la Fórmula (I-1):



I-1

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de esta, en donde 

, 

, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, Z, m, y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^3 es N o $C(R^{x3})$. En

algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^3 es N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^3 es C (R^{x3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde es N o C(R^{x3}) y X^1 y X^2 no son S.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es S, N o C(R^{x1}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es S. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es C(R^{x1}).

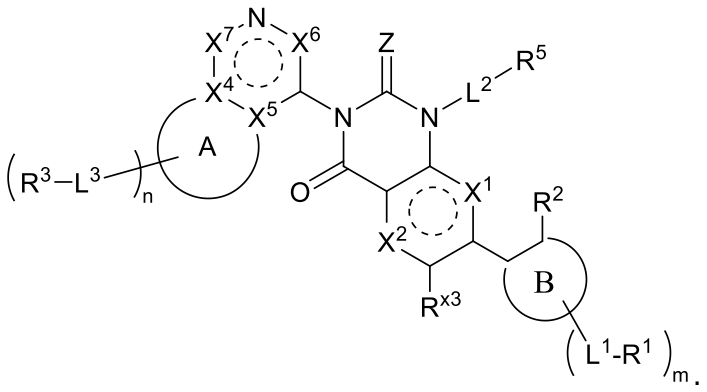
En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^2 es S, N o C(R^{x1}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^2 es S. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^2 es N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^2 es C(R^{x1}).

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 y X^2 no son S. En algunas modalidades, exactamente uno de X^1 y X^2 es S.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^3 es un enlace, N o C(R^{x3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^3 es N o C(R^{x3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^3 es N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^3 es C (R^{x3}).

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es C(R^{x1}), X^2 es C(R^{x2}) y X^3 es C (R^{x3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es C(R^{x1}), X^2 es C(R^{x2}) y X^3 es N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es N, X^2 es C(R^{x2}) y X^3 es C (R^{x3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es N, X^2 es C(R^{x2}) y X^3 es N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es C(R^{x1}), X^2 es N y X^3 es C (R^{x3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es C(R^{x1}), X^2 es N y X^3 es N.

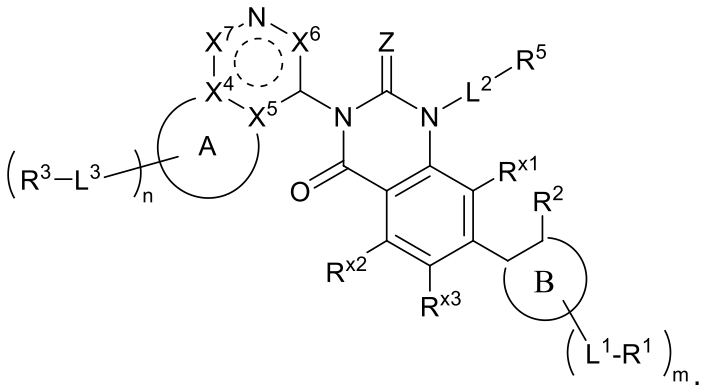
En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la estructura de la Fórmula (III):



III

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de esta, en donde  ,  , L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, Z, m y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo a la estructura de la Fórmula (III-a):



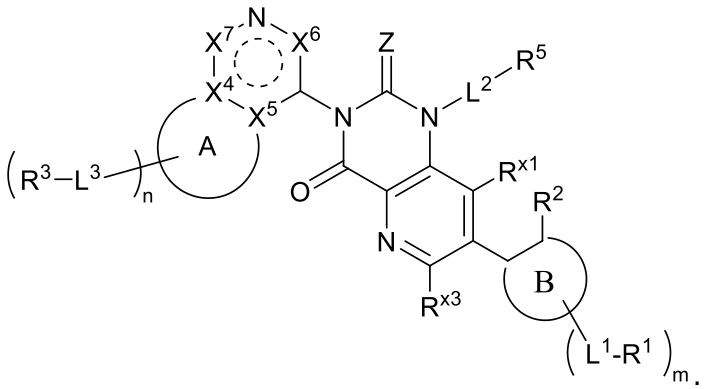
III-a

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de esta, en donde 

, 

, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{x1}, R^{x2}, R^{x3}, X^4, X^5, X^6, X^7, Z, m y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo a la estructura de la Fórmula (III-b):



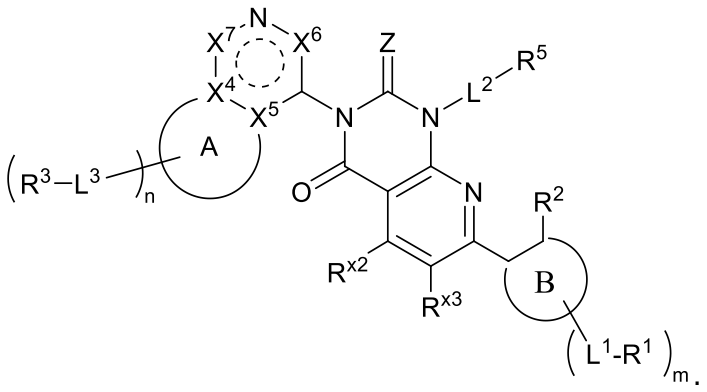
III-b

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de esta, en donde 

, 

, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{x1}, R^{x3}, X^4, X^5, X^6, X^7, Z, m y n son como se describen en la presente descripción.

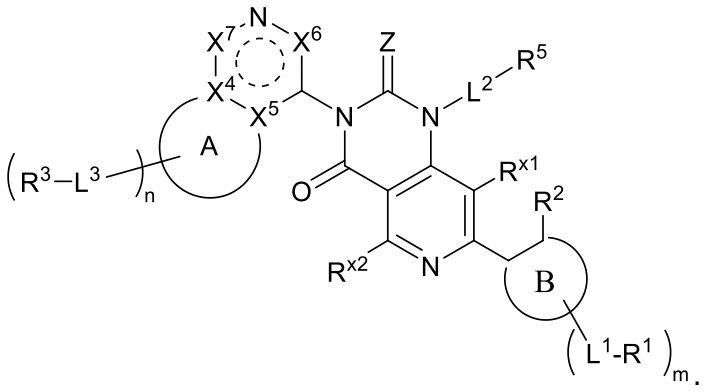
En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la estructura de la Fórmula (III-c):



III-c

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de esta, en donde  ,  , L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{x2}, R^{x3}, X^4, X^5, X^6, X^7, Z, m y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la estructura de la Fórmula (III-d):



III-d

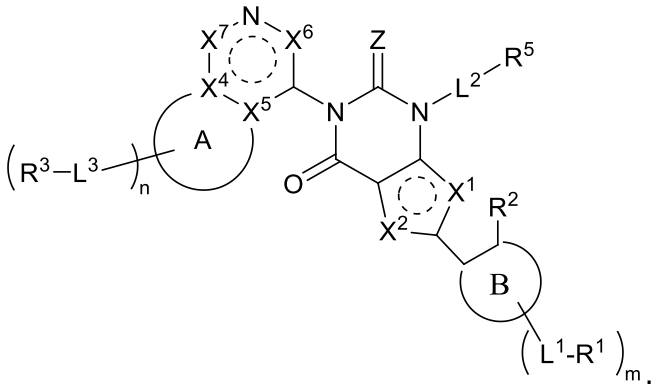
y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de esta, en donde 

, 

, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{x1}, R^{x2}, X^4, X^5, X^6, X^7, Z, m y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es S, X^2 es $C(R^{x2})$ y X^3 es un enlace. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es S, X^2 es N y X^3 es un enlace. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es $C(R^{x2})$, X^2 es S y X^3 es un enlace. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 es N, X^2 es S y X^3 es un enlace.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la estructura de la Fórmula (II)



II

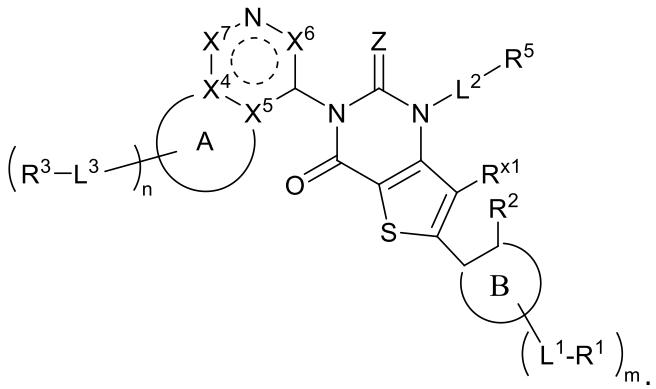
y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este, en donde



, 

, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, Z, m, y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo a la estructura de la Fórmula (II-a):



II-a

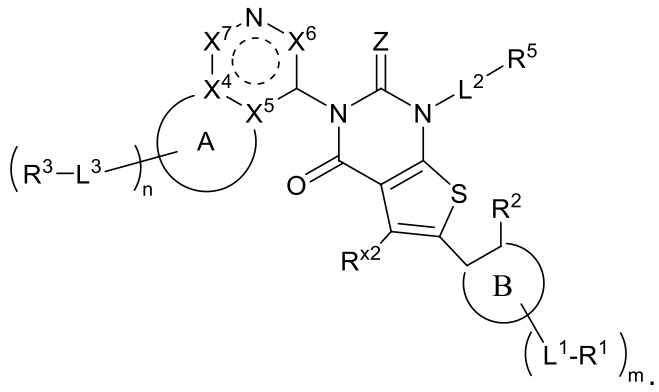
y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este, en donde



, 

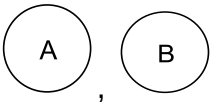
, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{x1}, X^4, X^5, X^6, X^7, Z, m, y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo a la estructura de la Fórmula (II-b)

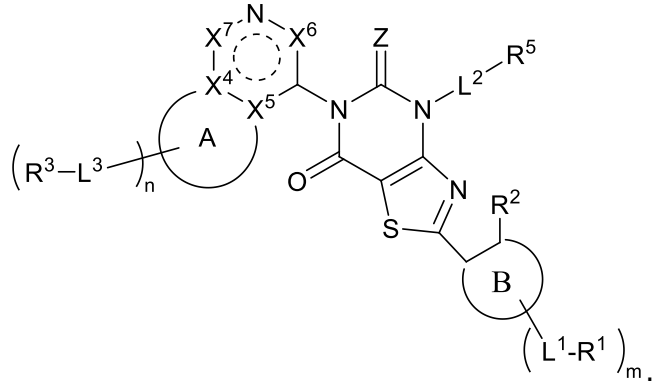


II-b

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este, en donde


,
, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{x2}, X^4, X^5, X^6, X^7, Z, m, y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la estructura de la Fórmula (II-c)

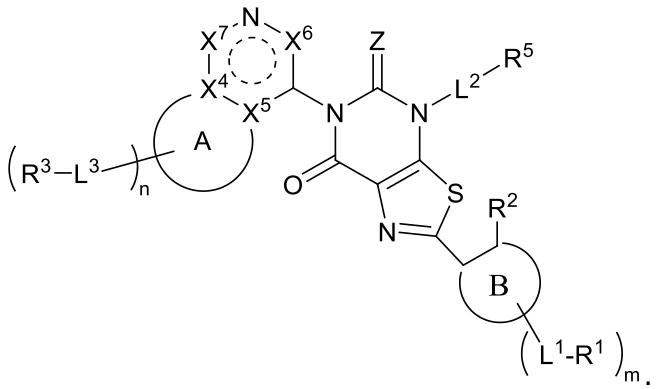


II-c

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este, en donde

A, B, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, X^4, X^5, X^6, X^7, Z, m, y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la estructura de la Fórmula (II-d)



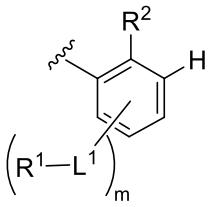
II-d

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este, en donde

A, B, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, X^4, X^5, X^6, X^7, Z, m, y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo B es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo B es arilo C_{6-10}. En algunas modalidades, un compuesto de la

descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  es arilo C_6. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  es arilo C_{10}. En algunas modalidades, el arilo C_{6-10} es fenilo. En algunas modalidades, el arilo C_{6-10} es indanilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  es arilo C_6 y el meta sustituyente al punto de unión es hidrógeno. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  es  .

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  es heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  es heteroarilo de 5 a 9 miembros. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  es heteroarilo de 6 a 10 miembros. En

algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo 

es heteroarilo de 6 a 9 miembros. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo 

es heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo 

es un heteroarilo que contiene nitrógeno. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo 

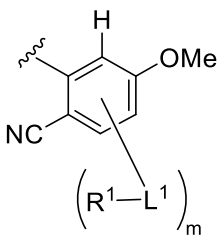
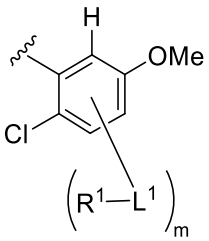
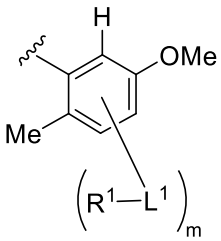
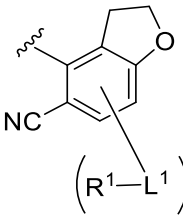
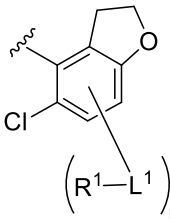
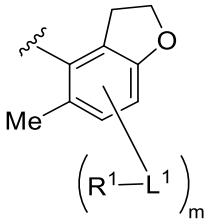
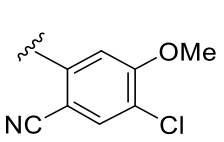
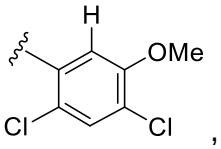
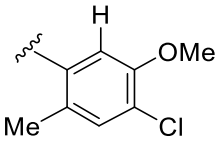
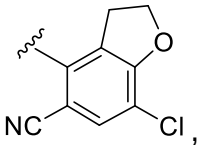
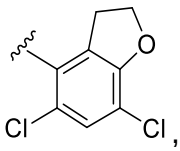
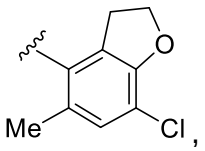
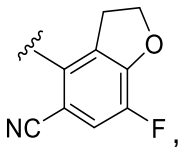
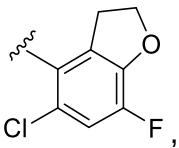
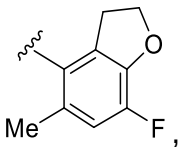
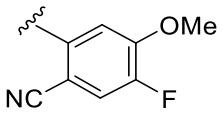
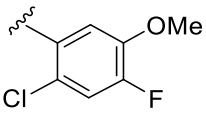
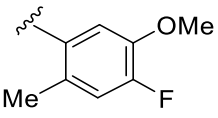
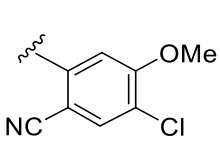
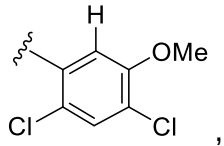
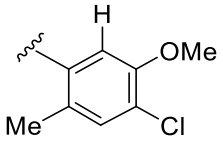
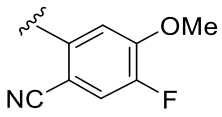
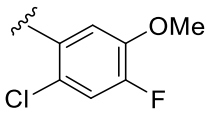
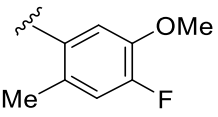
es un heteroarilo que contiene azufre. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo 

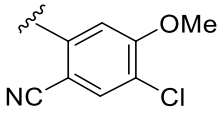
es un heteroarilo que contiene oxígeno. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende una piridina, pirimidina tal como una pirimidina diona, un oxazol, un pirrol, un pirazol, un imidazol, un triazol o un tiofeno, cada uno de los cuales se fusiona opcionalmente a otro anillo formador de anillo 

.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo 

es

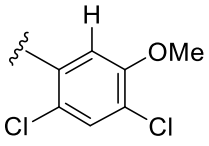






. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo B es












. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo B es






. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo B es



. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo



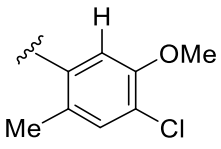
es



. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo



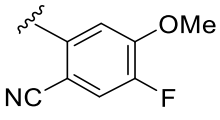
es



. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo



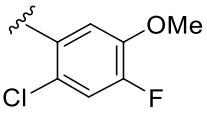
es



. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo



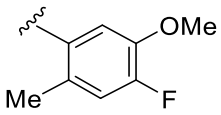
es



. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo



es



.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente un enlace, -O-, -(alquilo C_{1-6})O-, -O(alquilo C_{1-6})-, -alquilo C_{1-6}-O(alquilo C_{1-6})-, -C(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})(R^L)NC(O)-, -

(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)-, -N(R^L)-$S(O)_2$-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, o –(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente un enlace, -O-, -(alquilo C_{1-3})O-, -O(alquilo C_{1-3})-, -alquilo C_{1-3}-O(alquilo C_{1-3})-, -C(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-3})(R^L)NC(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)N(R^L)-, -N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-3})-, -C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)-, -N(R^L)-$S(O)_2$-, -(alquilo C_{1-3})$S(O)_2$N(R^L)-, -(alquilo C_{1-3})N(R^L)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, -N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, o –(alquilo C_{1-3})N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-3})-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente -O-, -(alquilo C_{1-6})O-, -O(alquilo C_{1-6})-, -alquilo C_{1-6}-O(alquilo C_{1-6})-, -C(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})(R^L)NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)-, -N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)-, -N(R^L)-$S(O)_2$-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, o –(alquilo C_{1-6})N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-6})-, en donde R^L

es como se define en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente -O-, -(alquilo C_{1-3})O-, -O(alquilo C_{1-3})-, -alquilo C_{1-3}-O(alquilo C_{1-3})-, -C(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-3})(R^L)NC(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)N(R^L)-, -N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-3})-, -C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)-, -N(R^L)-$S(O)_2$-, -(alquilo C_{1-3})$S(O)_2$N(R^L)-, -(alquilo C_{1-3})N(R^L)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, -N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, o –(alquilo C_{1-3})N(R^L)$S(O)_2$(alquilo C_{1-3})-, en donde R^L es como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente -O-, -(alquilo C_{1-3})O-, -O(alquilo C_{1-3})-, o -alquilo C_{1-3}-O(alquilo C_{1-3})-.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente -C(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-3})(R^L)NC(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)N(R^L)-, -N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-3})-, -C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-3})-, o -(alquilo C_{1-3})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, en donde R^L es como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)-, -N(R^L)-$S(O)_2$-, -(alquilo C_{1-3})$S(O)_2$N(R^L)-, -(alquilo C_{1-3})N(R^L)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, -

$N(R^L)S(O)_2$(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})$S(O)_2N(R^L)$(alquilo C_{1-3})-, o –(alquilo C_{1-3})$N(R^L)S(O)_2$(alquilo C_{1-3})-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es un enlace.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente -(alquilo C_{1-6})O-, -O(alquilo C_{1-6})- o -alquilo C_{1-6}-O(alquilo C_{1-6})-. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente -(alquilo C_{1-3})O-, -O(alquilo C_{1-3})-, o -alquilo C_{1-3}-O(alquilo C_{1-3})-. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente -(metilo)O-, -O(metilo)- o -metil-O(metilo)-.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente a-(alquilo C_{1-6})O-, o -O(alquilo C_{1-6})-. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente a-(alquilo C_{1-3})O-, o -O(alquilo C_{1-3}) -. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^1 es independientemente a-(metil)O- o -O(metilo)-.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6}, -CN, $-C(O)NH_2$, alquenilo C_{2-}

$_6$, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{1a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 es independientemente fluoro, cloro, -OH, -CN, alquilo C_{1-3}, -CN, -C(O)NH_2, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{1a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{1a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -C(O)NH_2, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 es independientemente fluoro, cloro, -CN, -C(O)NH_2, alquilo C_{1-3}, alquinilo C_{2-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada

alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con un R^{1a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, $-C(O)NH_2$, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 es independientemente fluoro, cloro, -CN, $-C(O)NH_2$, alquilo C_{1-3}, alquinilo C_{2-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{1a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 es independientemente halógeno, -CN o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 es independientemente cloro, fluoro, -CN o metoxi. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 es independientemente fluoro, -CN o metoxi. En algunas modalidades, un compuesto

de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 es independientemente halógeno o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 es independientemente cloro, fluoro, o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{1a} es independientemente alquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -O(alquilo C_{1-6}), -O (cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH (alquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(arilo $C_6)_2$, -N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -N(alquilo C_{1-6})cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(arilo C_6), -C(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -C(O)N(heterociclilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -C(O)N(arilo $C_6)_2$, -C(O)N(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-}

$_6$), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHS(O)(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})(S(O)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -$S(O)_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -$S(O)_2$(arilo C_6), -$S(O)_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o -$S(O)_2$N(alquilo C_{1-6}) $_2$, en donde cada alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b}. En algunas modalidades, cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1b}. En algunas modalidades, cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con un R^{1b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{1a} es independientemente halógeno, -OH, -CN, -$C(O)NH_2$, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{1a} es independientemente fluoro, cloro, -OH, -CN, -$C(O)NH_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1b}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{1a} es independientemente halógeno, -OH, -CN, $-C(O)NH_2$, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{1a} es independientemente fluoro, cloro, -OH, -CN, $-C(O)NH_2$, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1b}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{1a} es independientemente halógeno, -OH, $-C(O)NH_2$, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o arilo C_6, en donde cada alquilo, alcoxi y arilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{1a} es independientemente fluoro, cloro, -OH, $-C(O)NH_2$, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, o arilo C_6, en donde cada alquilo, alcoxi y arilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi y arilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1b}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi y arilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{1a} es independientemente halógeno, -OH, -C(O)NH_2, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o arilo C_6, en donde cada alquilo, alcoxi y arilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{1a} es independientemente fluoro, cloro, -OH, -C(O)NH_2, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, o arilo C_6, en donde cada alquilo, alcoxi, y arilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{1b}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi y arilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1b}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi y arilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{1b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1a} es halógeno. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1a} es fluoro. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1a} es cloro.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{1a} es halógeno. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{1a} es fluoro. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{1a} es cloro.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{1b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, oxo, -OH, $-NH_2$, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O (alquinilo C_{2-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC (O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH (alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), $-S(O)_2$(heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-S(O)_2$(arilo C_6), $-S(O)_2$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$NH(alquilo C_{1-6}), o $-S(O)_2N$(alquilo $C_{1-6})_2$.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es un número entero de 0 a 3. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 1 o 2. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 0. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 1. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 2. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es 3.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, ciclopropilo, alcoxi C_{1-3}, -O(haloalquilo C_{1-3}), -O(ciclopropilo), halógeno o -CN.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es fluoro. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es cloro.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x1}es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, O haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, ciclopropilo u O-ciclopropilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x1} es halógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x1} es fluoro, cloro, metilo o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x1} es halógeno o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x1} es fluoro, cloro o metilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x1} es halógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x1} es fluoro, cloro, o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x1} es hidrógeno.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x2} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, O haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, ciclopropilo u O-ciclopropilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x2} es halógeno, alquilo C_{1-3}, o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x2} es fluoro, cloro, metilo, o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x2} es halógeno o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x2} es fluoro, cloro o metilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x2} es halógeno, alquilo C_{1-3}, o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x2} es fluoro, cloro, o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x2} es hidrógeno.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x3} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, O haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, ciclopropilo u O-ciclopropilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x3} es halógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x3} es fluoro, cloro, metilo o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x3} es halógeno o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x3} es fluoro, cloro o metilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x3} es halógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x3} es fluoro, cloro o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x3} es hidrógeno.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo 

tomado junto con X^4y X^5 es arilo C_6, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo C_{5-10} o heterociclilo de 5 a 10 miembros.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo 

tomado junto con X^4y X^5 es arilo C_6, en donde cada X^4 y X^5 es independientemente N o C. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo 

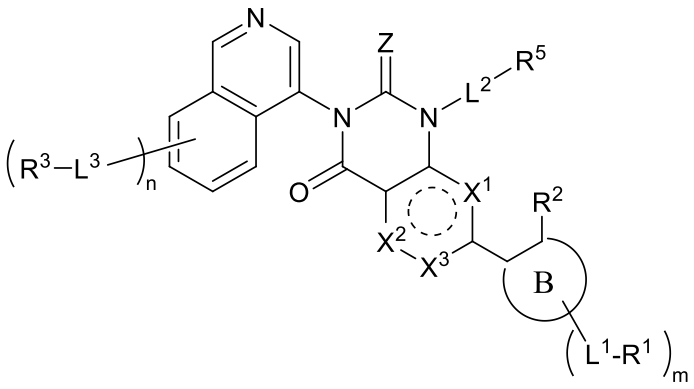
tomado junto con X^4y X^5 es heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada X^4 y X^5 es independientemente N o C. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo 

tomado junto con X^4y X^5 es cicloalquilo C_{5-10}, en donde cada X^4 y X^5 es independientemente N o C. En algunas modalidades, un compuesto de

la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A tomado junto con X^4y X^5 es heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada X^4 y X^5 es independientemente N o C.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada X^4 y X^5 es independientemente N o C. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^4 y X^5 son cada uno C.

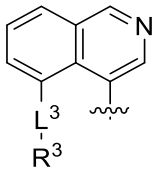
En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la estructura de la Fórmula (IV)



IV

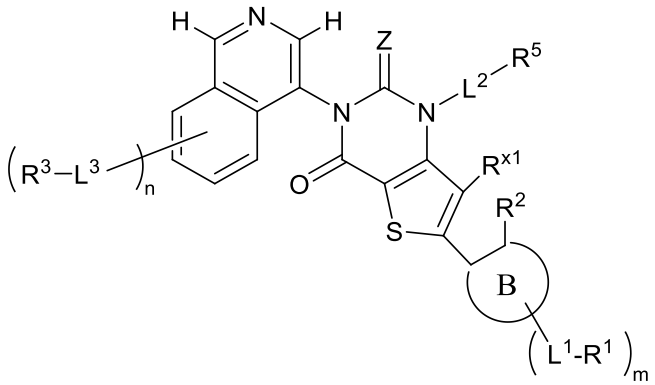
y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este, en donde

B, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, X^1, X^2, X^3, Z, m y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A tomado junto con el anillo que comprende X^4, X^5, X^6 y X^7 es 

.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo a la estructura de la Fórmula (IV-a):

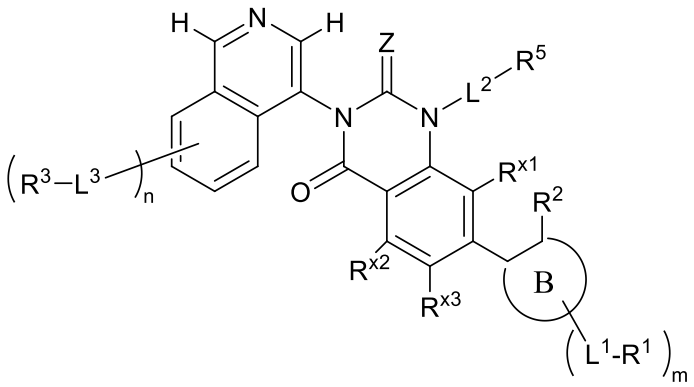


IV-a

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este, en donde

B, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{x1}, Z, m y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo a la estructura de la Fórmula (IV-b)

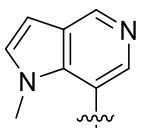
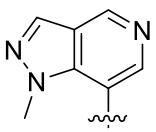


IV-b

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este, en donde


, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^5, R^{x1}, R^{x2}, R^{x3}, Z, m y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  es heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  tomado junto con el anillo que comprende X^4, X^5, X^6 y X^7 es

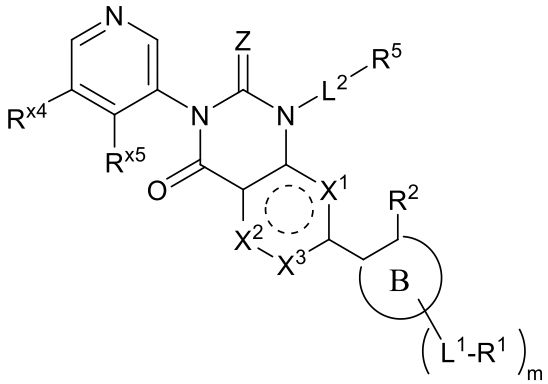
 o  .

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  está ausente, en donde X^4 es N o C-L^{x4}-R^{x4} y X^5es N o C-L^{x5}-R^{x5}. En algunas

modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  está ausente, en donde X^4 es N y X^5 es C-L^{x5}-R^{x5}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  está ausente, en donde X^4 es C-L^{x4}-R^{x4}y X^5 es N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo  está ausente, en donde X^4 es C-L^{x4}-R^{x4}y X^5 es C-L^{x5}-R^{x5}.

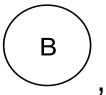
En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^4 es N y X^5 es C-L^{x5}-R^{x5}.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la estructura de la Fórmula (V)



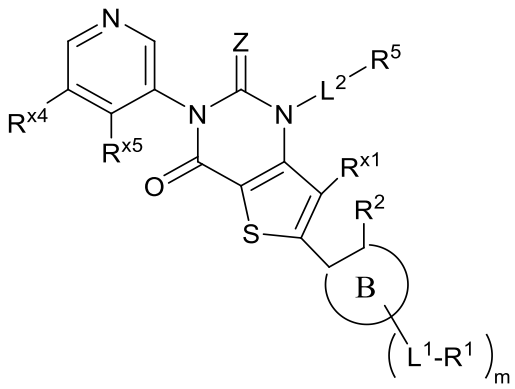
V

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este, en donde



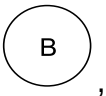
, L^1, L^2, R^1, R^2, R^5, R^{x4}, R^{x5}, X^1, X^2, X^3, Z, m y n son como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la estructura de la Fórmula (V-a)



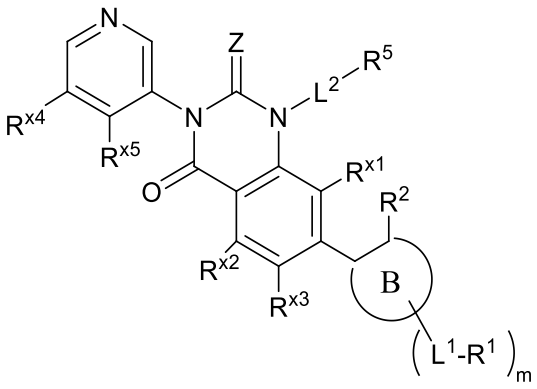
V-a

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este, en donde



, L^1, L^2, R^1, R^2, R^5, R^{x1}, R^{x4}, R^{x5}, Z, m y n son como se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la estructura de la Fórmula (V-b)



V-b

y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de este, en donde


, L^1, L^2, R^1, R^2, R^5, R^{x1}, R^{x2}, R^{x3}, R^{x4}, R^{x5}, Z, m y n son como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x4} es un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)$C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)$N(R)^L$)-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)$C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)$N(R^L)$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})$N(R^L S(O)_2$-, -$N(R^L S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)- o -$N(R^L)$C(O)-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x4} es un enlace, -(alquilo C_{1-3})O-, -(alquilo C_{1-3})$N(R^L)$C(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)$N(R^L)$-, -(alquilo C_{1-3})$N(R^L)$C(O)(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})C(O)$N(R^L)$(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3}), -(alquilo C_{1-3})$N(R^L)S(O)_2$-, -$N(R^L)S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)- o -$N(R^L)$C(O)-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x4} es -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)C(O)$-, -(alquilo C_{1-6})$C(O)N(R)^L$)-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)C(O)$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})$C(O)N(R^L)$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})$N(R^L S(O)_2$-, -$N(R^L S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)- o -$N(R^L)C(O)$-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x4} es -(alquilo C_{1-3})O-, -(alquilo C_{1-3})$N(R^L)C(O)$-, -(alquilo C_{1-3})$C(O)N(R^L)$-, -(alquilo C_{1-3})$N(R^L)C(O)$(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})$C(O)N(R^L)$(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3}), -(alquilo C_{1-3})N(RL)$S(O)_2$-, -N(RL)$S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)- o -$N(R^L)C(O)$-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x4} es un enlace o $N(R^L)S(O)_2$-, en donde R^L es como se define en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x4} es un $N(R^L)S(O)_2$-, en donde R^L es como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x4} es un enlace.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x5} es -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)C(O)$-, -(alquilo C_{1-6})$C(O)N(R^L)$-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)C(O)$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})$C(O)N(R^L)$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)S(O)_2$-, -$N(R^L)S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)- o -$N(R^L)C(O)$-, en donde R^L

es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x5} es -(alquilo C_{1-3})O-, -(alquilo C_{1-3})N(R^L)C(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)N(R^L)-, -(alquilo C_{1-3})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3}), -(alquilo C_{1-3})N(R^L)S$(O)_2$-, -N(R^L)S$(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)- o -N(R^L)C(O)-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x5} es un enlace o N(R^L)S$(O)_2$-, en donde R^L es como se define en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x5} es un N(R^L)S$(O)_2$-, en donde R^L es como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^{x5} es un enlace.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -O(alquilo C_{1-6}), o -O cicloalquilo C_{3-8}, en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{4a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-3}, alquinilo C_{2-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -NH_2, -

NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, -O(alquilo C_{1-3}), o -O cicloalquilo C_{3-8}, en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, -NH_2, -NH (alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es hidrógeno, alquilo C_1-C_3, -NH_2, -NH (alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_3-C_8, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es cicloalquilo C_3-C_8. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es cicloalquilo C_3-C_8, en donde el cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}, y R^{x5} es

hidrógeno. En algunas modalidades, el cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4}es alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}, y R^{x5} es hidrógeno. En algunas modalidades, el alcoxi se sustituye opcionalmente con un R^{4a}. En algunas modalidades, el alcoxi es metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es alquilo C_1-C_6, -NH_2, -NH (alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, alcoxi C_{1-6}, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es alquilo C_1-C_3, -NH_2, -NH (alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, alcoxi C_{1-3}, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}. En algunas modalidades, el heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo $C_{1-3})_2$, o -O(alquilo C_{1-3}), en donde cada alquilo se sustituye independientemente opcionalmente con uno o dos R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x4} es metilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -O(alquilo C_{1-6}), o -O cicloalquilo C_{3-8}, en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{4a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-3}, alquinilo C_{2-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo $C_{1-3})_2$, -O(alquilo C_{1-3}), o -O cicloalquilo C_{3-8}, en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, -NH_2, -NH (alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es hidrógeno, alquilo C_1-C_3, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, alcoxi C_{1-3}, cicloalquiloC_3-C_8, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es cicloalquilo C_3-C_8. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es cicloalquilo C_3-C_8, en donde el cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}, y R^{x4} es hidrógeno. En algunas modalidades, el cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5}es alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}, y R^{x4} es hidrógeno. En algunas

modalidades, el alcoxi se sustituye opcionalmente con un R^{4a}. En algunas modalidades, el alcoxi es metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es alquilo C_1-C_6, -NH_2, -NH (alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, alcoxi C_{1-6}, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es alquilo C_1-C_3, -NH_2, -NH (alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, alcoxi C_{1-3}, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R^{4a}. En algunas modalidades, el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4a}. En algunas modalidades, el heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es -NH_2, -NH (alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, o -O(alquilo C_{1-3}), en donde cada alquilo se sustituye independientemente opcionalmente con uno o dos R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo se sustituye opcionalmente con un R^{4a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{x5} es metilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(haloalquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(haloalquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O_2(alquilo C_{1-6}), -S(O_2(haloalquilo C_{1-6}), -S(O_2(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -S(O_2NH(alquilo C_{1-6}), o -

$S(O_2N(alquilo\ C_{1-6})_2$, en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con un R^{4b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente alquilo C_{1-6}, -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), o -O(cicloalquilo C_{3-8}), en donde cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente alquilo C_{1-3}, -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), o -O(alquilo C_{3-8}), en donde cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un R^{4b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es alquilo C_{1-6}, -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), o -O(cicloalquilo C_{3-8}), en donde cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es independientemente alquilo C_{1-3}, -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), o -O(alquilo C_{3-8}), en donde cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye

opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un R^{4b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente halógeno, -C(O)(alquilo C_1-C_6), -OH, -O(alquilo C_{1-6}), heterociclilo de 5 a 10 miembros, -$C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_6), o -C(O)N(alquilo C_1-$C_6)_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente cloro, fluoro, -C(O)(alquilo C_1-C_3), -OH, -O(alquilo C_{1-3}), heterociclilo de 5 a 10 miembros, -$C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_3), o -C(O)N(alquilo C_1-$C_3)_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es halógeno, -C(O)(alquilo C_1-C_6), -OH, -O(alquilo C_{1-6}), heterociclilo de 5 a 10 miembros, -$C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_6), o -C(O)N(alquilo C_1-$C_6)_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es cloro, fluoro, -C(O)(alquilo C_1-C_3), -OH, -O(alquilo C_{1-3}), heterociclilo de 5 a 10 miembros, -

$C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_3), o -C(O)N(alquilo C_1-C_3)$_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente -O(alquilo C_{1-3}), heterociclilo de 5 a 7 miembros, $-C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_3), o -C(O)N(alquilo C_1-C_3)$_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es -O(alquilo C_{1-3}), heterociclilo de 5 a 7 miembros, $-C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_3), o -C(O)N(alquilo C_1-C_3)$_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{4b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{4b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente halógeno o -C(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente halógeno o -C(O)(alquilo C_1-C_3). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente cloro, fluoro o -C(O)(metilo).

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es halógeno o -C(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{4b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es halógeno o -C(O)(alquilo C_1-C_3). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es cloro, fluoro o -C(O)(metilo).

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente -OH u -O(alquilo C_{1-3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente -OH o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es -OH u -O(alquilo C_{1-3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es -OH o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{4a} es -O(alquilo C_{1-3}). En

algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{4a} es metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es -O(alquilo C_{1-3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente halógeno u -OH. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4a} es independientemente cloro, fluoro, u -OH.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es halógeno u -OH. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4a} es cloro, fluoro, u -OH.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, $-NH_2$, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O (arilo C_6), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo

C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_2$NH (alquilo C_{1-6}), o -$S(O_2N$(alquilo C_{1-6}) $_2$.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4b} es independientemente halógeno, -O (alquilo C_{1-6}) u -O(haloalquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{4b} es independientemente fluoro, cloro -O(alquilo C_{1-3}) u -O(haloalquilo C_{1-3}).

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4b} es halógeno, -O(alquilo C_{1-6}) u -O(haloalquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{4b} es halógeno independientemente fluoro, cloro -O(alquilo C_{1-3}) u -O(haloalquilo C_{1-3}).

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^3 es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R)^L)-, -(alquilo C_{1-6})N(R^L)C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^L)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})N(R^LS$(O)_2$-, -N(R^LS$(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)- o -N(R^L)C(O)-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es

un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^3 es independientemente un enlace, -(alquilo C_{1-3})O-, -(alquilo C_{1-3})$N(R^L)$C(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)$N(R^L)$-, -(alquilo C_{1-3})$N(R^L)$C(O)(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})C(O)$N(R^L)$(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3}), -(alquilo C_{1-3})N(RL)$S(O)_2$-, -N(RL)$S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)- o -$N(R^L)$C(O)-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^3 es independientemente -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)$C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)$N(R)^L$)-, -(alquilo C_{1-6})$N(R^L)$C(O)(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})C(O)$N(R^L)$(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}), -(alquilo C_{1-6})$N(R^L S(O)_2$-, -$N(R^L S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)- o -$N(R^L)$C(O)-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada L^3 es independientemente -(alquilo C_{1-3})O-, -(alquilo C_{1-3})$N(R^L)$C(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)$N(R^L)$-, -(alquilo C_{1-3})$N(R^L)$C(O)(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3})C(O)$N(R^L)$(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3}), -(alquilo C_{1-3})N(RL)$S(O)_2$-, -N(RL)$S(O)_2$-, -C(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)- o -$N(R^L)$C(O)-, en donde R^L es como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^3 es un enlace o $N(R^L)S(O)_2$-, en donde R^L es como se define en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^3 es un $N(R^L)S(O)_2$-, en donde R^L es como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^3 es un enlace.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^3 es independientemente un enlace, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -O(alquilo C_{1-6}), o -O cicloalquilo C_{3-8}, en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{3a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^3 es independientemente un enlace, halógeno, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-3}, alquinilo C_{2-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo $C_{1-3})_2$, -O(alquilo C_{1-3}), o -O cicloalquilo C_{3-8}, en donde cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{4a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{3a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^3 independientemente un enlace, alquilo C_1-C_6, $-NH_2$, -NH (alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno

a tres R^{3a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^3 independientemente un enlace, alquilo C_1-C_3, -NH_2, -NH (alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_3-C_8, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{3a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es cicloalquilo C_3-C_8, en donde el cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un R^{3a}. En algunas modalidades, el cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un R^{3a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^3 es cicloalquilo C_3-C_8, en donde el cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3a}. En algunas modalidades, el cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un R^{3a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3a}. En algunas modalidades, el alcoxi se sustituye opcionalmente con un R^{3a}. En algunas modalidades, el alcoxi es metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^3 es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3a}. En algunas

modalidades, el alcoxi se sustituye opcionalmente con un R^{3a}. En algunas modalidades, el alcoxi es metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_6, $-NH_2$, -NH (alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, alcoxi C_{1-6}, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3a}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3, $-NH_2$, -NH (alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, alcoxi C_{1-3}, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3a}. En algunas modalidades, cada alquilo, alcoxi y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{3a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R^{3a}. En algunas modalidades, el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3a}. En algunas modalidades, el heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{3a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^3 es heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R^{3a}. En algunas modalidades, el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3a}. En algunas modalidades, el heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{3a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^3 es independientemente $-NH_2$, -NH (alquilo C_{1-3}), -N(alquilo $C_{1-3})_2$, o -O(alquilo C_{1-3}), en donde cada alquilo se sustituye independientemente opcionalmente con uno o dos R^{3a}. En algunas modalidades, cada alquilo se sustituye opcionalmente con un R^{3a}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es metilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^3 es metilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^3 es halógeno. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^3 es fluoro o cloro.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6, heteroarilo de 5 a 10 miembros, oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O(arilo C_{6-10}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(arilo C_6), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(haloalquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -N(alquilo C_{1-6})(haloalquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})cicloalquilo C_{3-8}), -N(alquilo C_{1-6})(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo C_{1-6})arilo C_6), -N(alquilo C_{1-6})(heteroarilo de 5 a 10

miembros), -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH_2, -C(O)NH (alquilo C_{1-6}), -C(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -C(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -C(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -C(O)NH(arilo C_6), -C(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(haloalquilo $C_{1-6})_2$, -C(O)N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(arilo C_6), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(arilo C_6), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(arilo C_6), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O_2(alquilo C_{1-6}), -S(O_2(haloalquilo C_{1-6}), -S(O_2(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), -S(O_2NH(alquilo C_{1-6}), o -S(O_2N(alquilo $C_{1-6})_2$, en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con un R^{3b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente alquilo C_{1-6}, -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), o -O(cicloalquilo C_{3-8}), en donde cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde cada R^{3a} es independientemente alquilo C_{1-3}, -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), o -O(alquilo C_{3-8}), en donde cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un R^{3b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es alquilo C_{1-6}, -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), o -O(cicloalquilo C_{3-8}), en donde cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es independientemente alquilo C_{1-3}, -C(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), o -O(alquilo C_{3-8}), en donde cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un R^{3b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente halógeno, -C(O)(alquilo C_1-C_6), -OH, -O(alquilo C_{1-6}), heterociclilo de 5 a 10 miembros, $-C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_6), o -C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde cada R^{3a} es independientemente cloro, fluoro, -C(O)(alquilo C_1-C_3), -OH, -O(alquilo C_{1-3}), heterociclilo de 5 a 10 miembros, -$C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_3), o -C(O)N(alquilo C_1-$C_3)_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{3b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es halógeno, -C(O)(alquilo C_1-C_6), -OH, -O(alquilo C_{1-6}), heterociclilo de 5 a 10 miembros, -$C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_6), o -C(O)N(alquilo C_1-$C_6)_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es cloro, fluoro, -C(O)(alquilo C_1-C_3), -OH, -O(alquilo C_{1-3}), heterociclilo de 5 a 10 miembros, -$C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_3), o -C(O)N(alquilo C_1-$C_3)_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{3b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente -O(alquilo C_{1-3}), heterociclilo de 5 a 7 miembros, -$C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_3), o -C(O)N(alquilo C_1-$C_3)_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos

R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{3b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es -O(alquilo C_{1-3}), heterociclilo de 5 a 7 miembros, $-C(O)NH_2$, -C(O)N(H)(alquilo C_1-C_3), o -C(O)N(alquilo C_1-$C_3)_2$, en donde cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{3b}. En algunas modalidades, cada alquilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con un R^{3b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente halógeno o -C(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente halógeno o -C(O)(alquilo C_1-C_3). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente cloro, fluoro o -C(O)(metilo).

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es halógeno o -C(O)(alquilo C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{3b}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es halógeno o -C(O)(alquilo C_1-C_3). En algunas modalidades, un compuesto de

la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es cloro, fluoro o -C(O)(metilo).

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente -OH u -O(alquilo C_{1-3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente -OH o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es -OH u -O(alquilo C_{1-3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es -OH o metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{3a} es -O(alquilo C_{1-3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{3a} es metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es -O(alquilo C_{1-3}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es metoxi.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente halógeno u -OH. En algunas modalidades, un compuesto de

la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente cloro, fluoro, u -OH.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es halógeno u -OH. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un R^{3a} es cloro, fluoro, u -OH.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, oxo, -OH, $-NH_2$, CO_2H, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}), -O(cicloalquilo C_{3-8}), -O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -O (arilo C_{6-6}), -O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NH(alquilo C_{1-6}), -NH(haloalquilo C_{1-6}), -NH(cicloalquilo C_{3-8}), -NH(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -N(cicloalquilo $C_{3-8})_2$, -NHC(O)(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(alquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(haloalquilo C_{1-6}), -NHC(O)O(cicloalquilo C_{3-8}), -NHC(O)O(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)O(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C_{1-6}), $S(O)_2$(alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$(haloalquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$(cicloalquilo C_{3-8}), -S(O)(NH)(alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$NH (alquilo C_{1-6}), o $-S(O_2N$(alquilo $C_{1-6})_2$.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} es independientemente halógeno, -O (alquilo C_{1-6}) u -O(haloalquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} es independientemente fluoro, cloro -O(alquilo C_{1-3}) u -O(haloalquilo C_{1-3}).

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^L es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo $C_{1\ 6}$ o cicloalquilo C_{3-8}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^L es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^L es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^L es hidrógeno. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^L es metilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es un número entero de 0 a 3. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1 o 2. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 0. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde n es 1. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^6 es N o CH. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^6 es N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^6 es CH.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^7 es N o CH. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^7 es N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^7 es CH.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^6 y X^7 son CH.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde no más de dos de X^4, X^5, X^6 y X^7 son N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde dos de X^4, X^5, X^6 y X^7 son N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de X^4, X^5, X^6 y X^7 es N. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un

compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ninguno de X^4, X^5, X^6 y X^7 es N.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^2es un enlace, alquilo C_{1-6}, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})O(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6})(R^{L2})NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})S(O)$_2$N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^{L2}S(O)$_2$-, o -(alquilo C_{1-6})S(O)$_2$N(R^{L2}) (alquilo C_{1-6})-, en donde R^{L2} es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^2 es un enlace, alquilo C_{1-3}, -(alquilo C_{1-3})O-, -(alquilo C_{1-3})O(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3}) (R^{L2})NC(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-3})S(O)$_2$N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-3})N(R^{L2})S(O)2-, o -(alquilo C_{1-3})S(O)$_2$N(R^{L2}) (alquilo C_{1-6})-, en donde R^{L2} es como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^2 es alquilo C_{1-6}, -(alquilo C_{1-6})O-, -(alquilo C_{1-6})O(alquilo C_{1-6})-, -(alquilo C_{1-6}) (R^{L2})NC(O)-, -(alquilo C_{1-6})C(O)N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})S(O)$_2$N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-6})N(R^{L2}S(O)$_2$-, o -(alquilo C_{1-6})S(O)$_2$N(R^{L2}) (alquilo C_{1-6})-, en donde R^{L2} es como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^2 es alquilo C_{1-3}, -(alquilo C_{1-3})O-, -(alquilo C_{1-3})O(alquilo C_{1-3})-, -(alquilo C_{1-3}) (R^{L2})NC(O)-, -(alquilo C_{1-3})C(O)N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-3})S(O)$_2$N(R^{L2})-, -(alquilo C_{1-3})N(R^{L2}S(O)$_2$-, o -(alquilo C_{1-3})S(O)$_2$N(R^{L2}) (alquilo C_{1-6})-, en donde R^{L2} es como se describe en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L ^{2} es un enlace.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^2 es alquilo C_1-C_3). En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^2 es metilo. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^2 es etilo. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L^2 es propilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{L2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{L2} es hidrógeno o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{L2} es hidrógeno. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{L2} es metilo.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidrógeno, -CN, -OR^{5a}, -$C(O)NR^{5a}{}_2$, -NR5a2$^{5a}{}_2$ cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heterociclilo de 4 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{5b}. En algunas modalidades, cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con un R^{5b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidrógeno.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es -CN.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es cicloalquilo C_{3-8}, arilo C_6, heterociclilo de 4 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{5b}. En algunas modalidades, cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con un R^{5b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es cicloalquilo C_{5-6}, arilo C_6, heterociclilo de 5 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 a 9 miembros, en donde cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R^{5b}. En algunas modalidades, cada cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con un R^{5b}.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{5a} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{5a} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{5a} es hidrógeno. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{5a} es metilo.

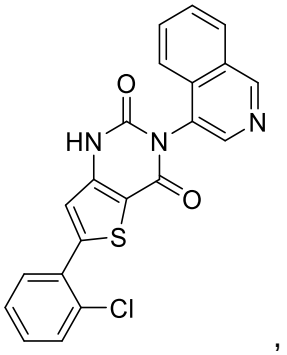
En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{5b} es independientemente halógeno, ciclopropilo, hidroxi, -CN, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, $-OCF_3$ o $-OCF_2H$. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{5b} es independientemente fluoro, cloro, ciclopropilo, hidroxi, -CN, metilo, metoxi, $-OCF_3$ o $-OCF_2H$.

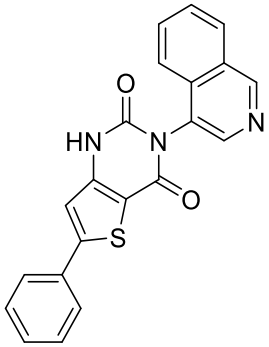
En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{5b} es independientemente alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{5b} es independientemente metilo o metoxi. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{5b} es independientemente metilo. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{5b} es independientemente metoxi.

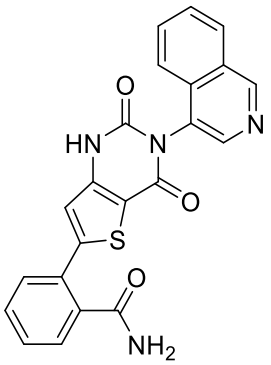
En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z es O o S. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z es O. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z es S.

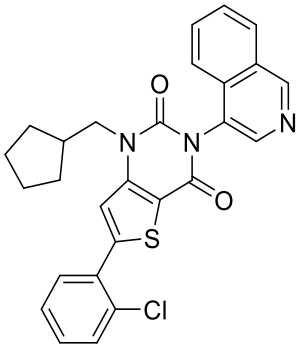
En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una estructura como se muestra en el Esquema A:

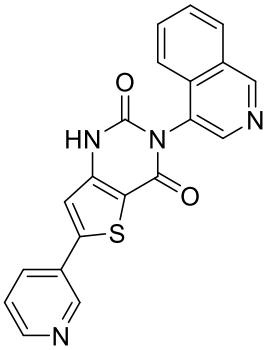
Esquema A:

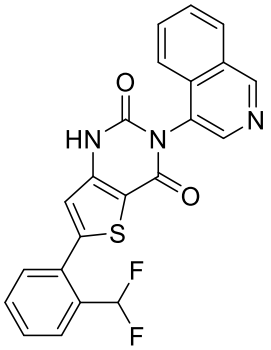


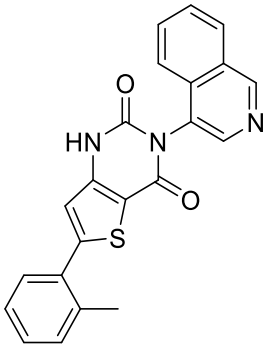
,


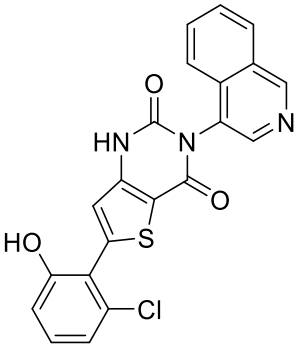
,


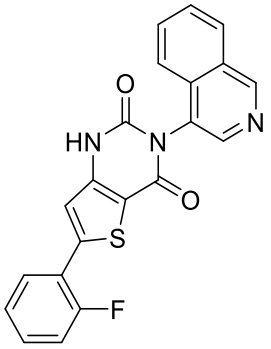
,


,


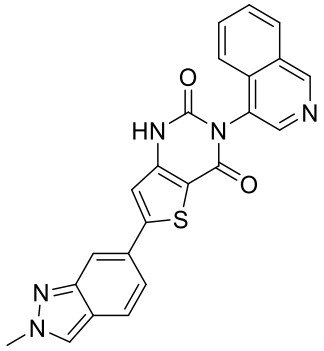
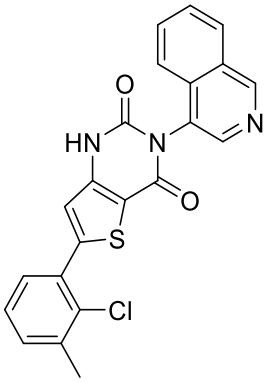
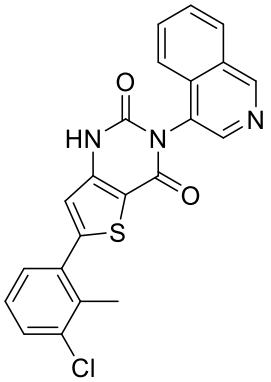
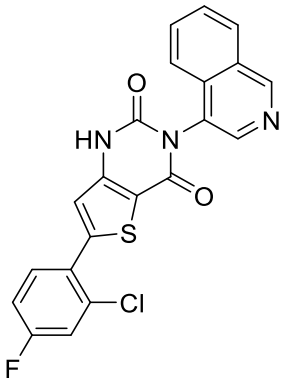
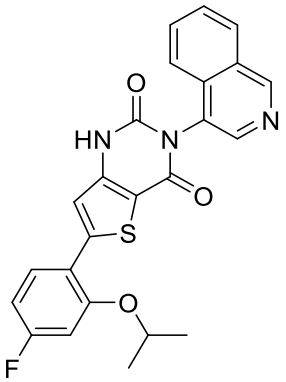
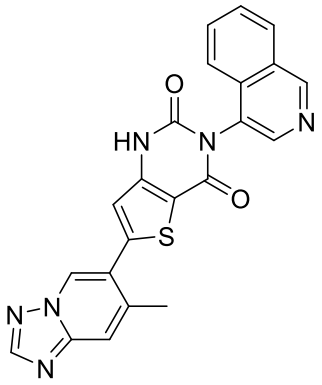
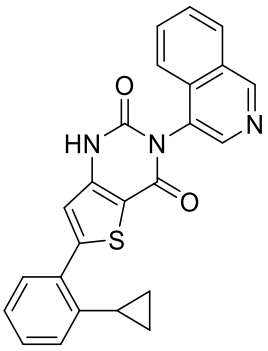
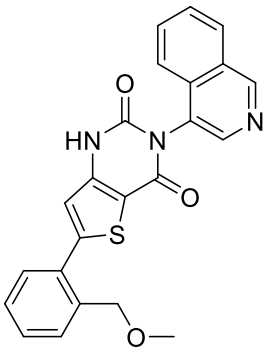
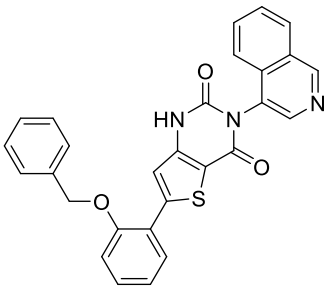
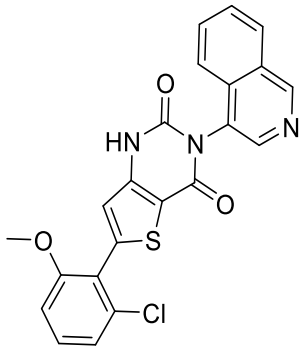
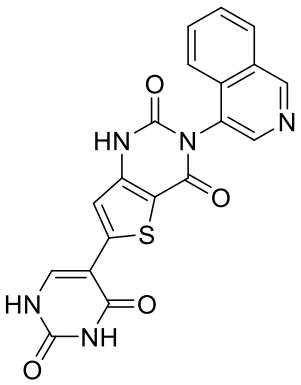
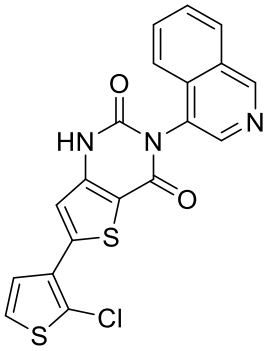
,


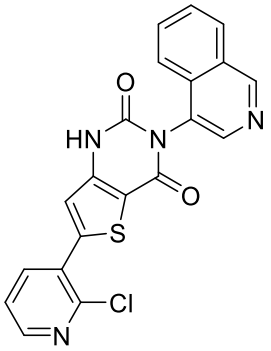
,


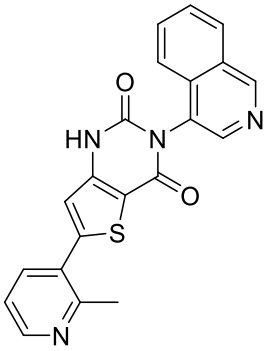
,


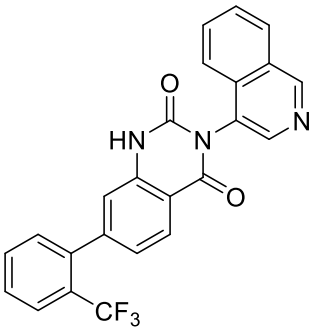
,


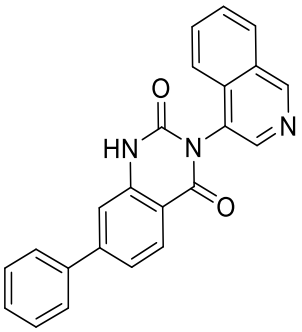
,

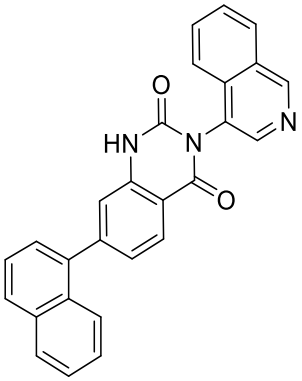

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

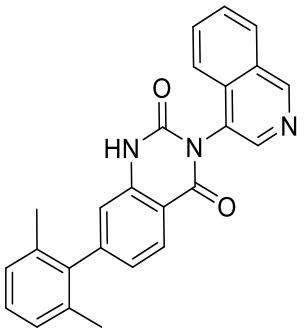

O
HN
N
N
O
S
Cl
N
,

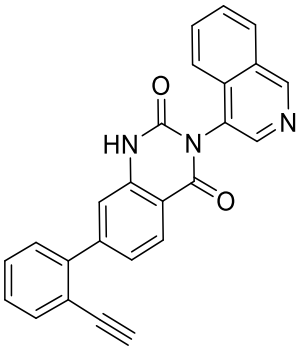

O
HN
N
N
O
S
N
,

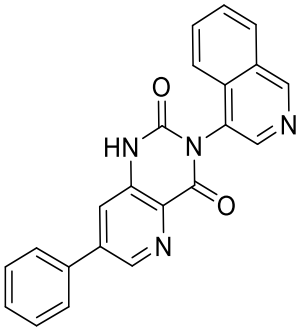

O
HN
N
N
O
CF3
,

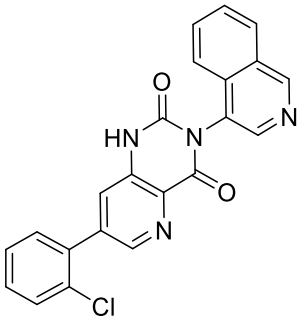

O
HN
N
N
O
,

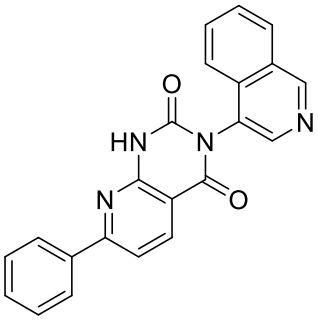

O
HN
N
N
O
,

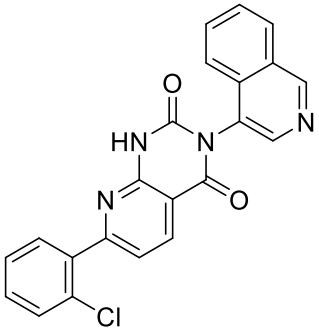

O
HN
N
N
O
,

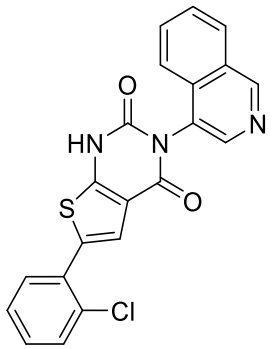

O
HN
N
N
O
,

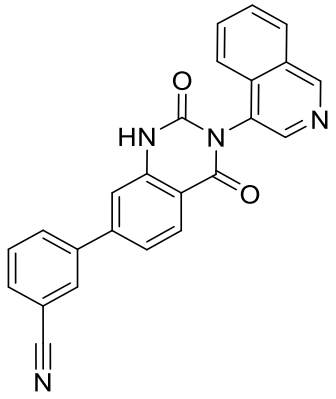
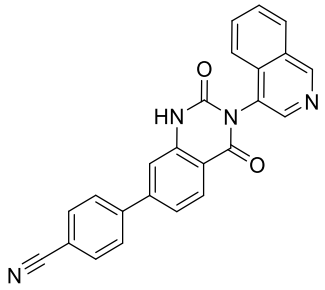
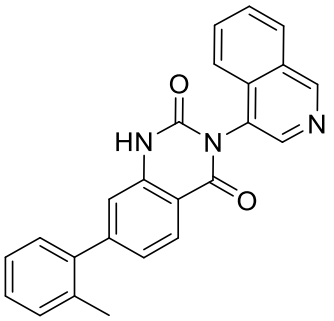
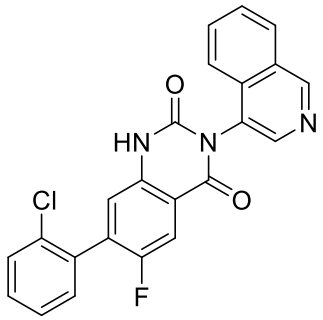
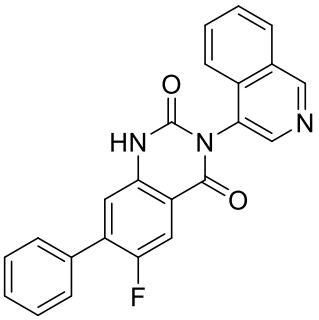
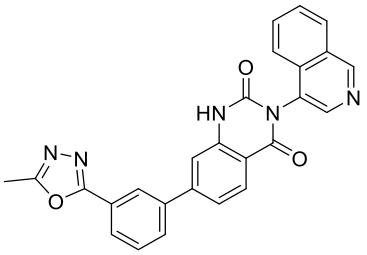
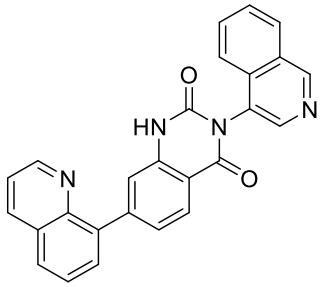
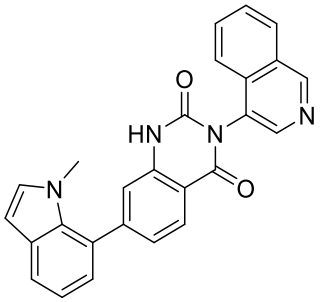
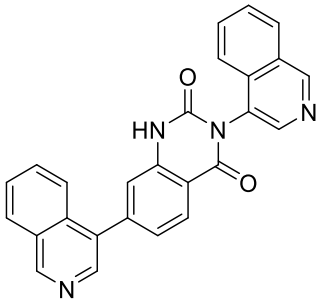
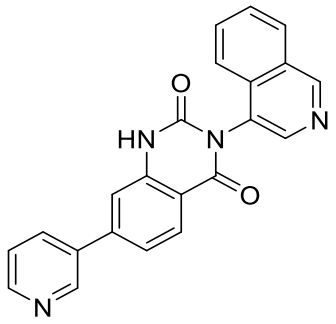
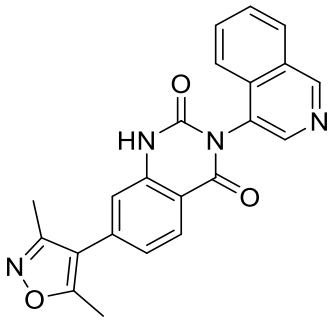
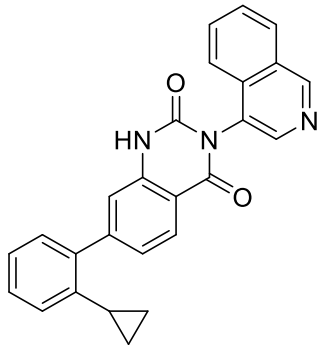

O
HN
N
N
O
N
,

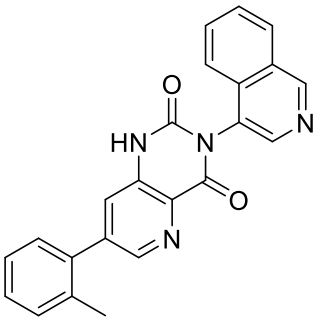
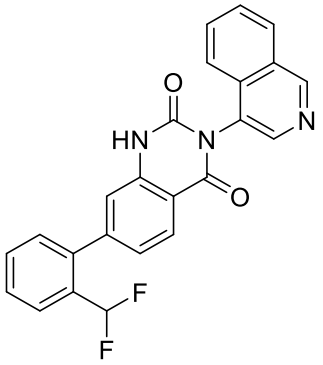
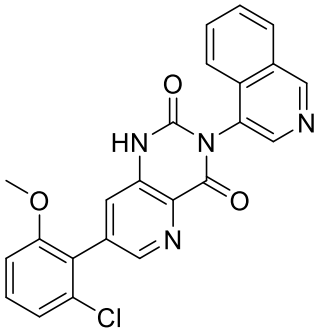
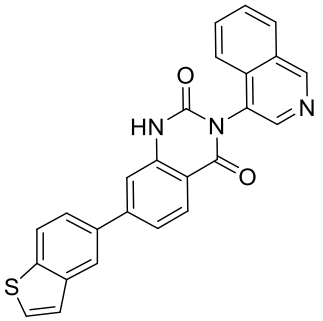
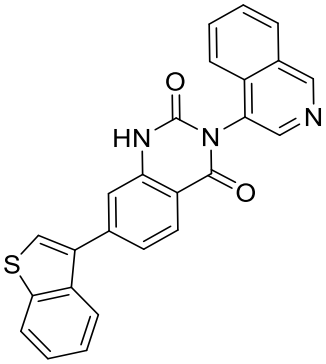
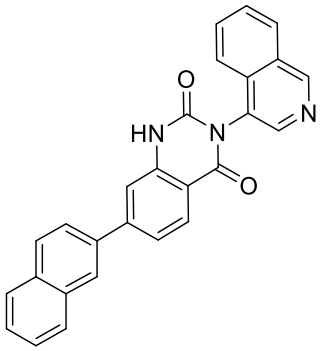
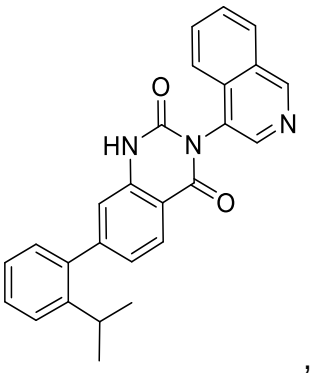
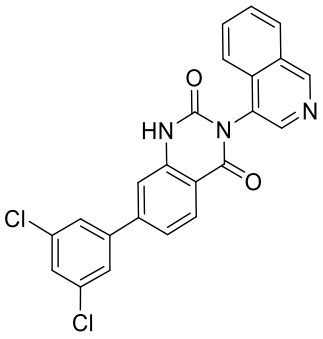
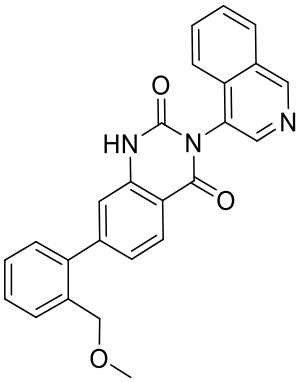
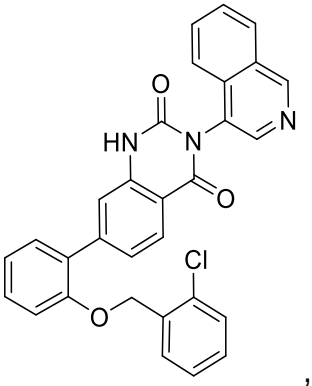
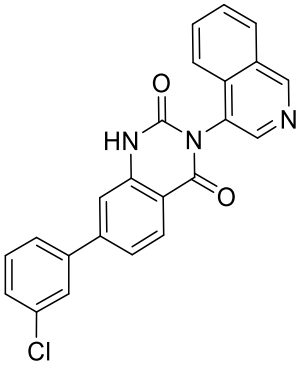
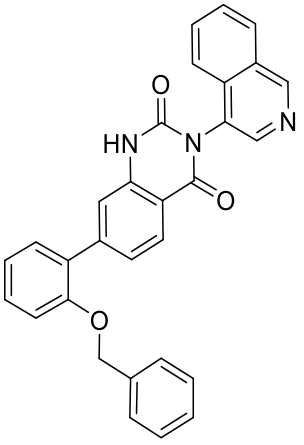

O
HN
N
N
O
N
Cl
,

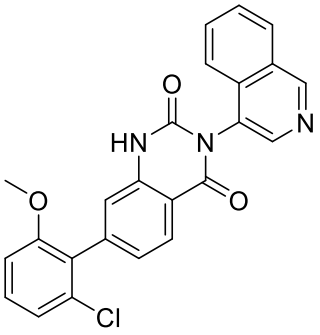
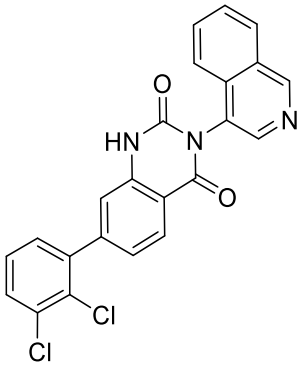
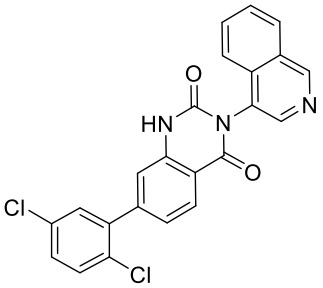
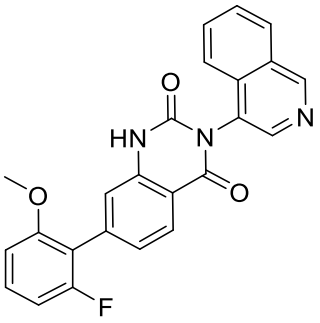
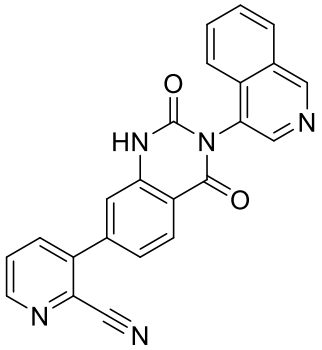
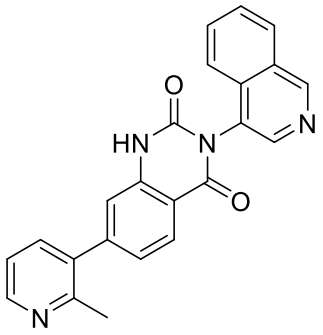
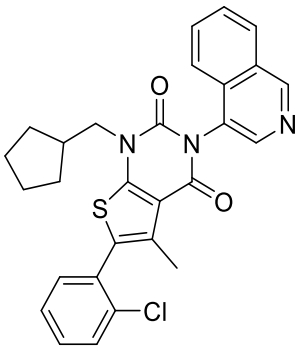
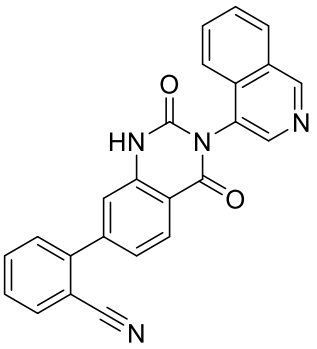
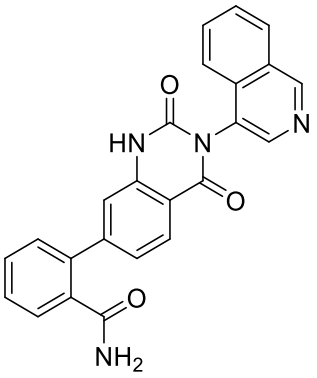
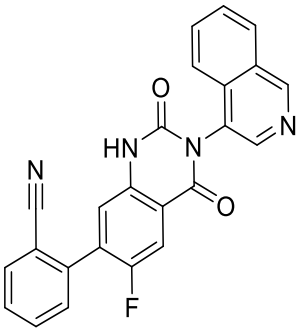
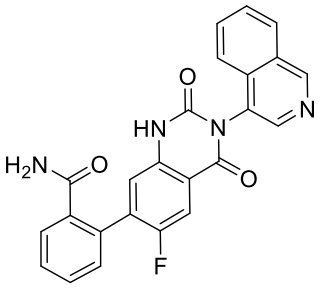
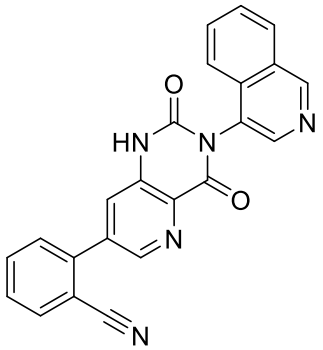

O
HN
N
N
O
N
,

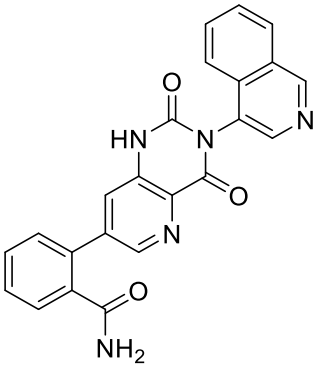
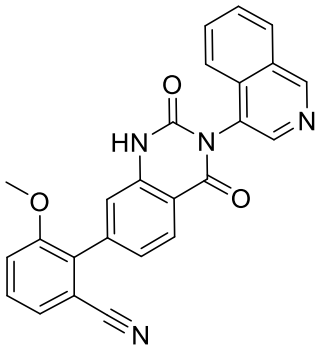
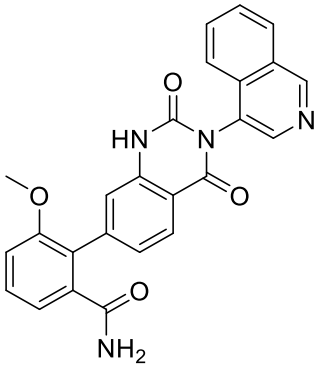
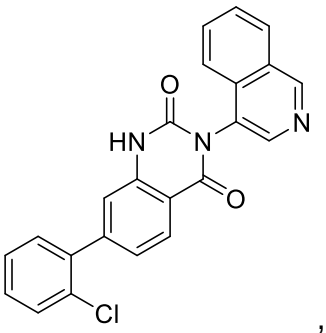
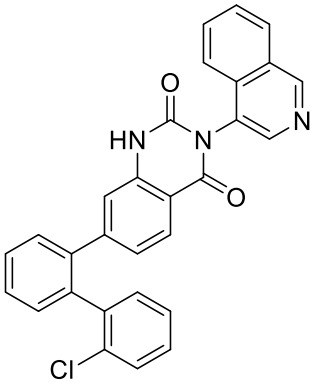
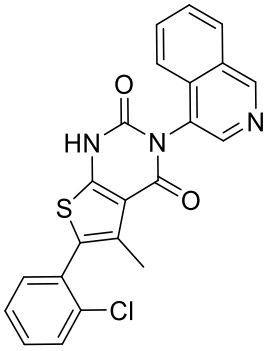
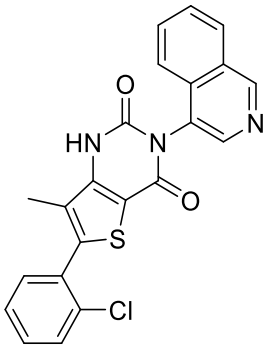
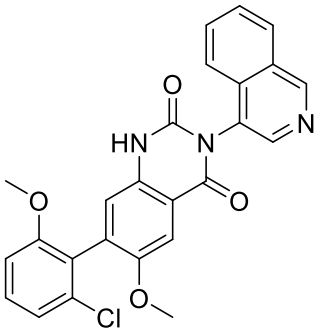
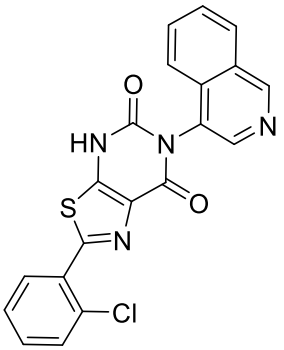
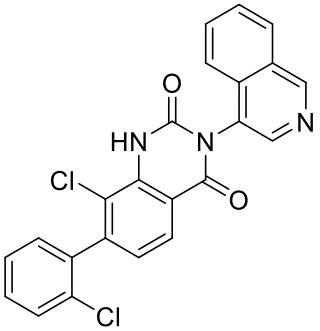
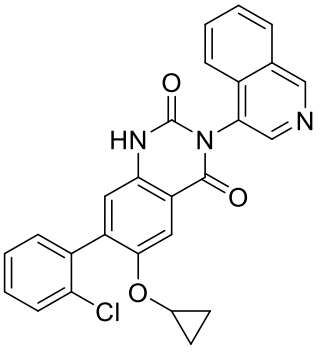
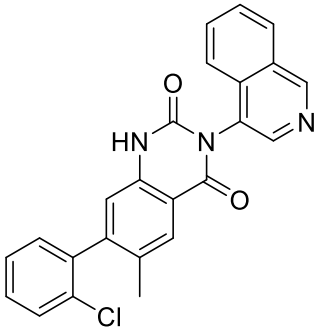

O
HN
N
N
O
Cl
,

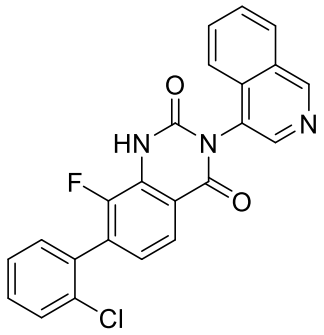
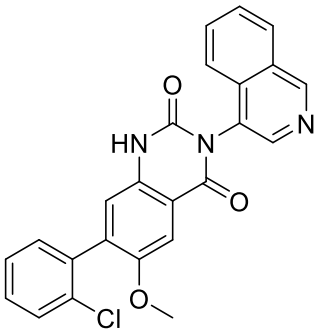
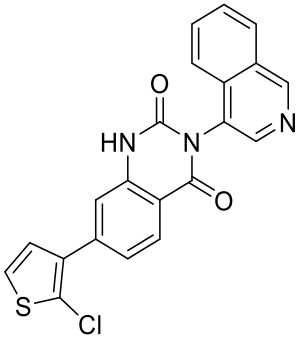
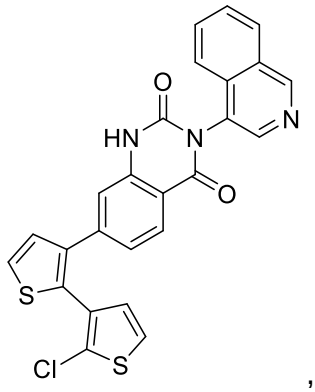
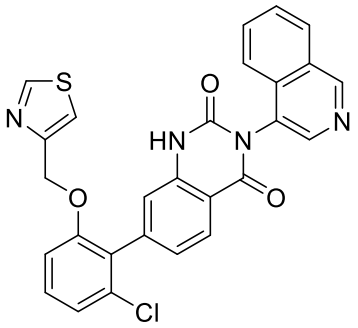
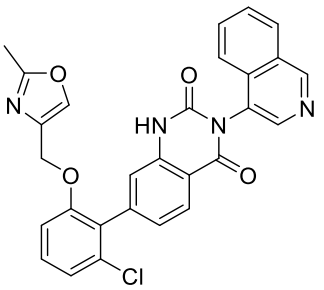
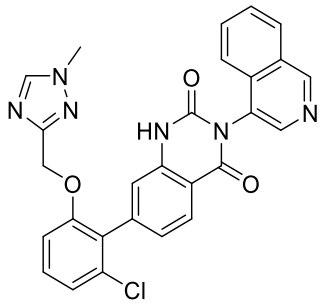
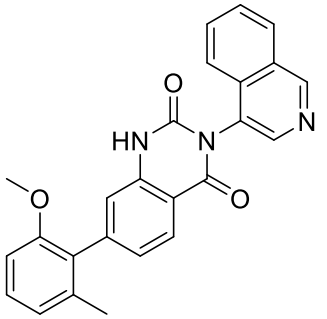
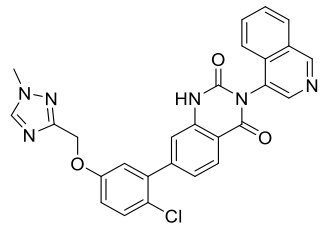
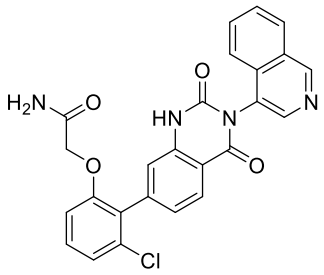
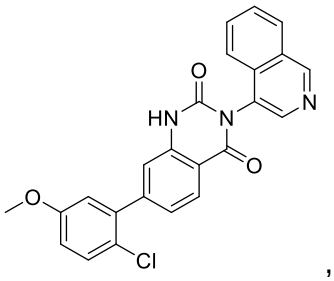
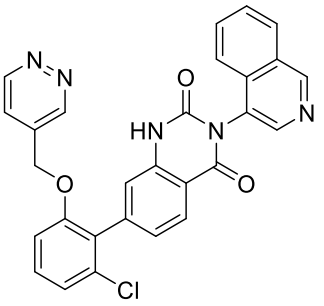

O
HN
N
N
O
S
Cl
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


O
HN
N
O
N
O
Cl
,

O
HN
N
O
N
Cl
Cl
,

O
HN
N
O
N
Cl
Cl
,

O
HN
N
O
N
O
F
,

O
HN
N
O
N
N
N
,

O
HN
N
O
N
N
,

O
N
N
O
S
Cl
,

O
HN
N
O
N
N
,

O
HN
N
O
N
O
NH2
,

O
HN
N
O
N
N
F
,

O
HN
N
O
N
H2N
O
F
,

O
HN
N
O
N
N
N
,

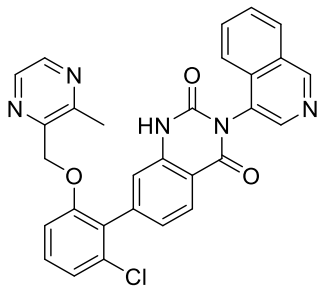
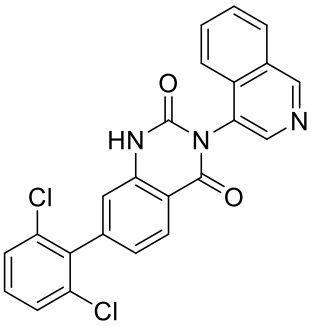
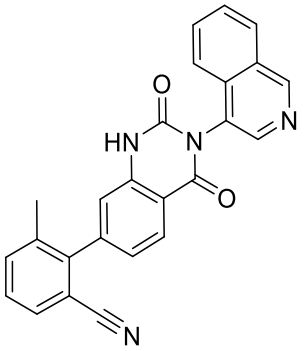
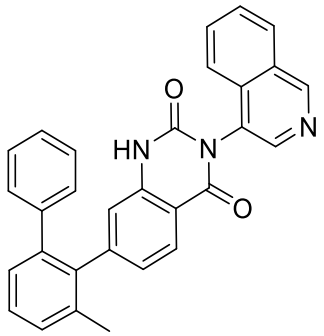
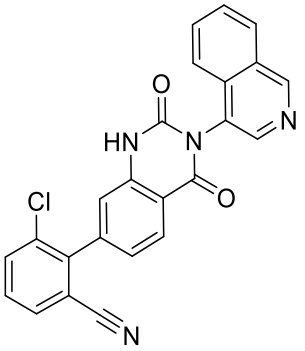
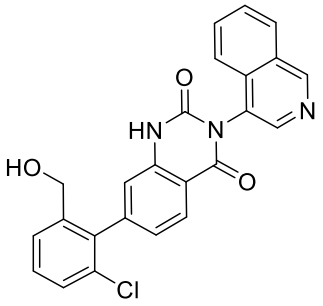
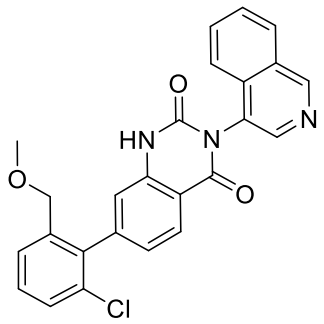
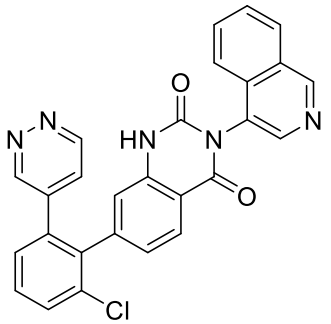
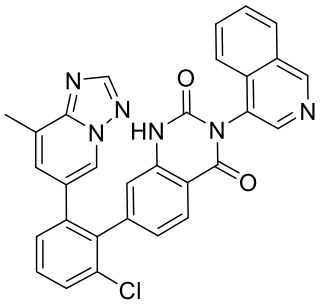
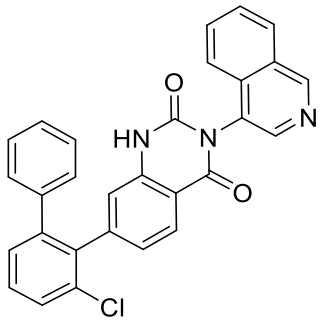
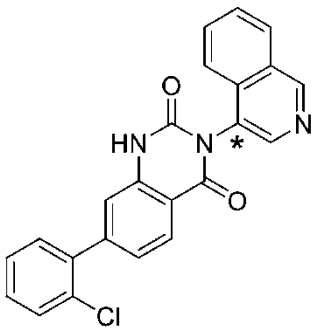
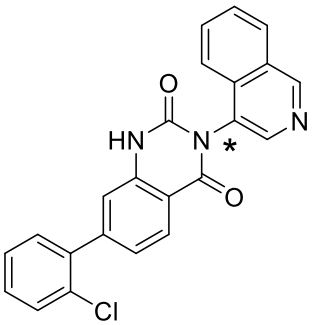

O
HN
N
O
N
O
O
NH2
,

O
HN
N
O
N
O
O
N
,

O
HN
N
O
N
O
O
NH2
,

O
HN
N
O
N
O
Cl
,

O
HN
N
O
N
O
Cl
,

O
HN
N
O
N
S
O
Cl
,

O
HN
N
O
N
O
S
Cl
,

O
HN
N
O
N
O
O
Cl
O
,

O
HN
N
O
N
S
O
N
Cl
,

O
HN
N
O
N
Cl
O
Cl
,

O
HN
N
O
N
O
Cl
O
,

O
HN
N
O
N
O
Cl
,

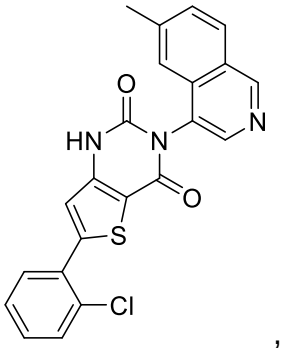
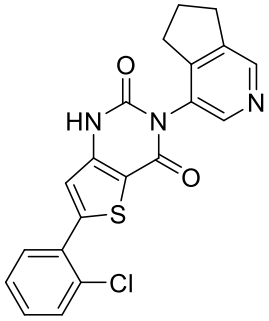
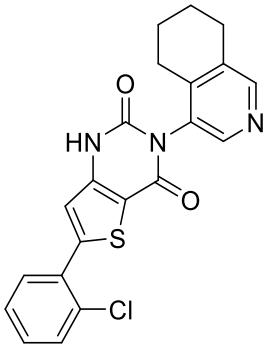
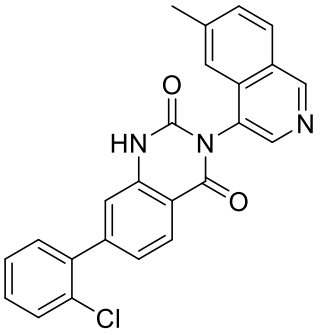
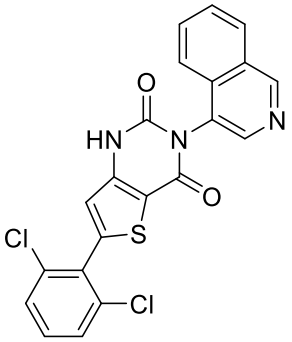
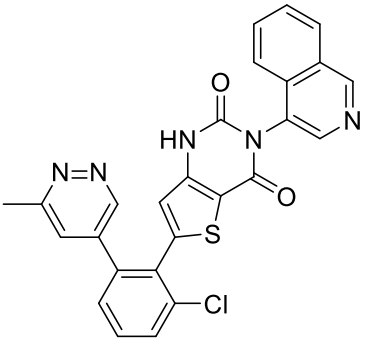
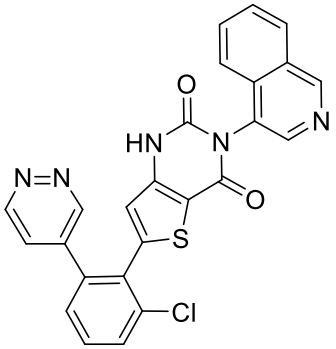
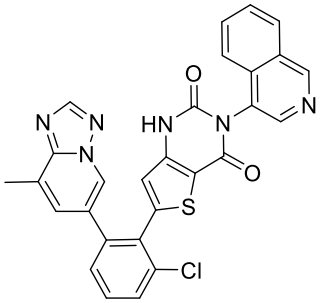
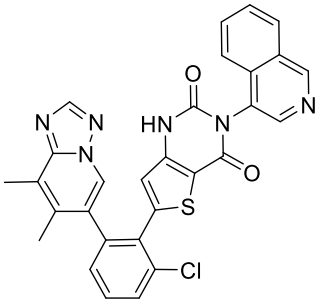
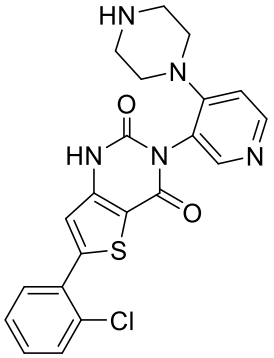
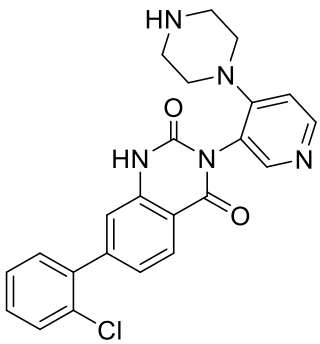
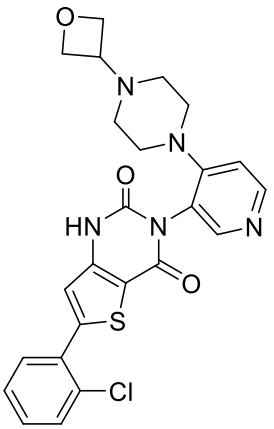

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

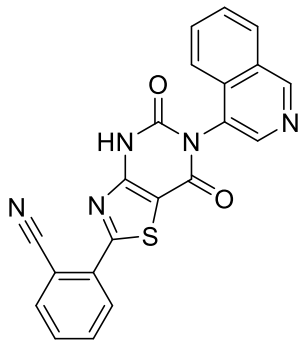
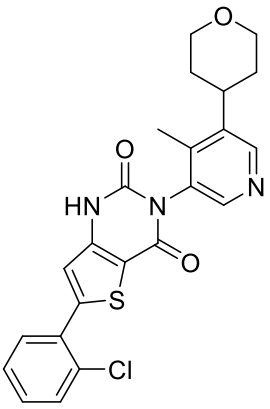
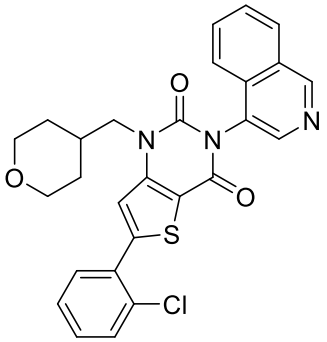
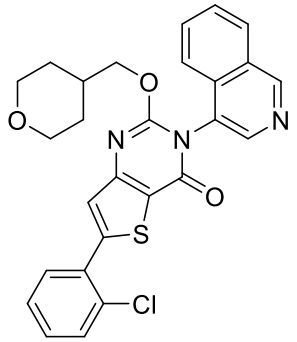
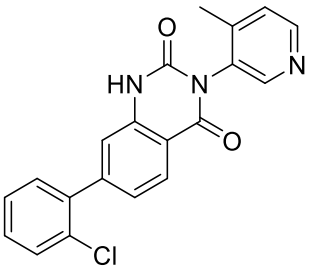
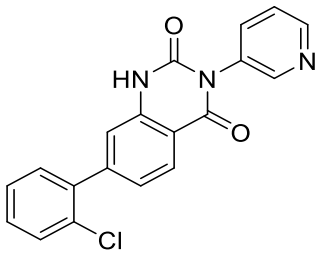
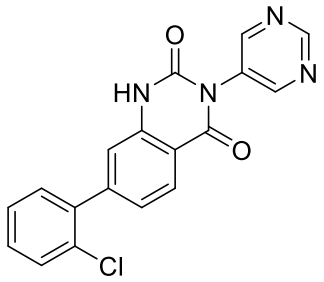
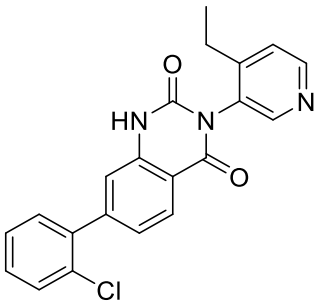
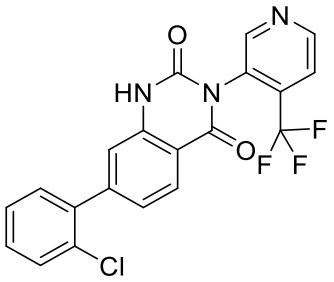
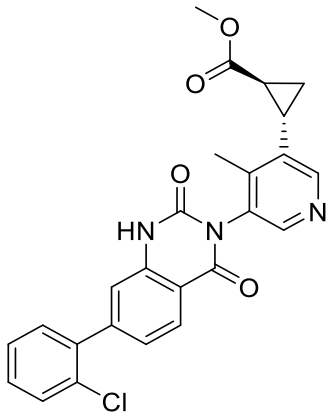
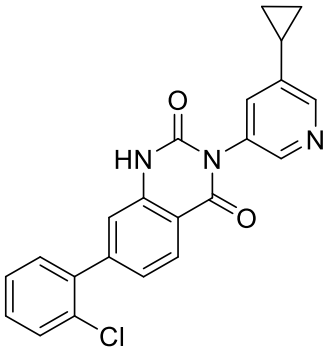
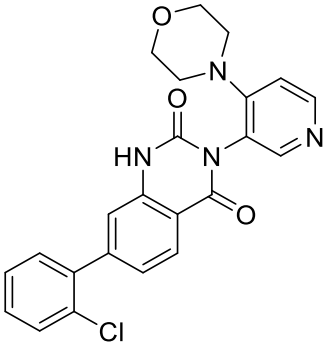
,

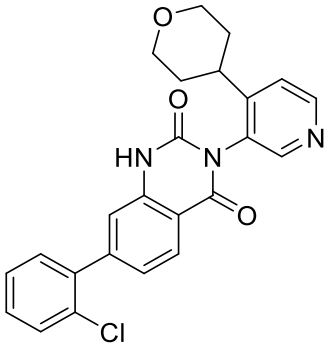
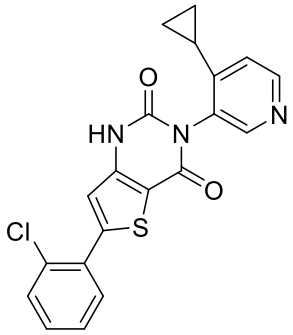
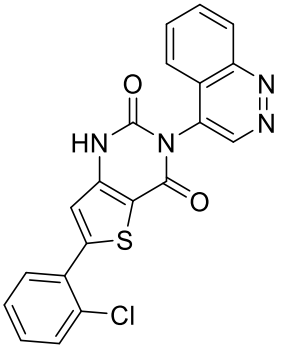
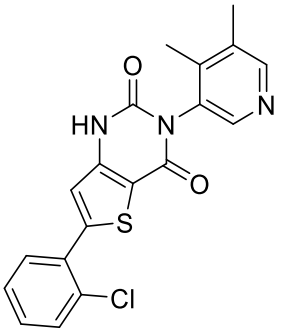
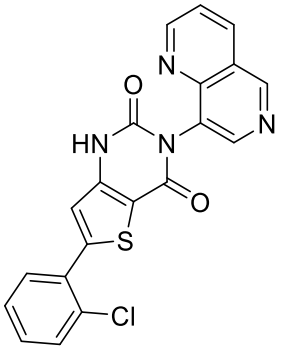
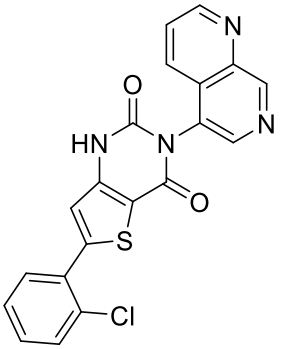
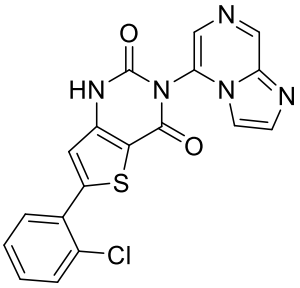
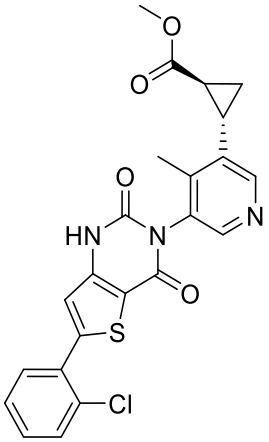
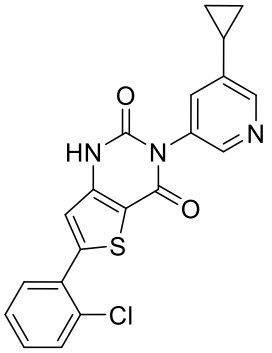
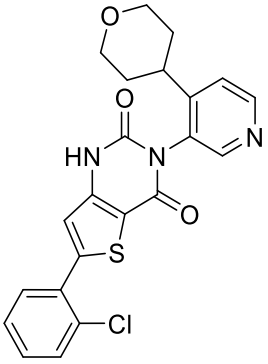
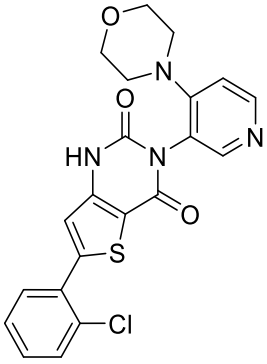
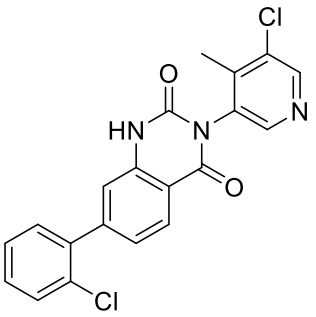
,

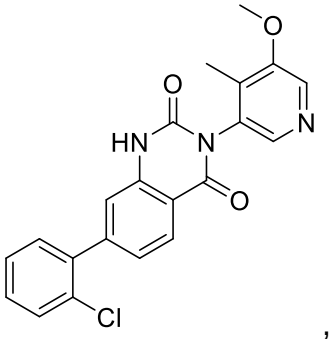
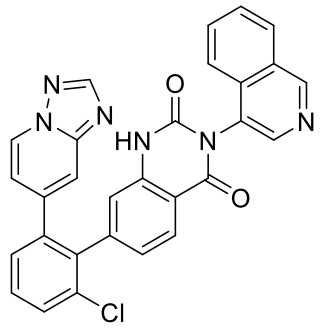
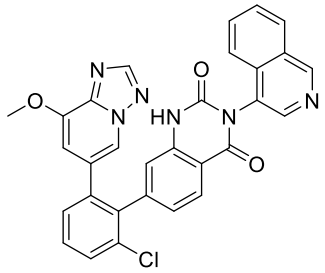
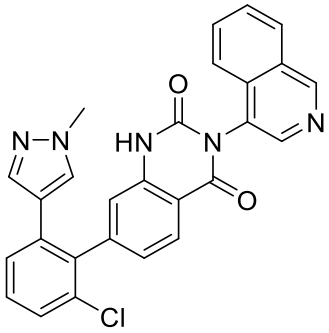
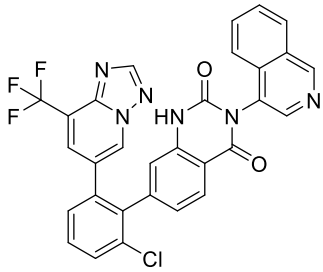
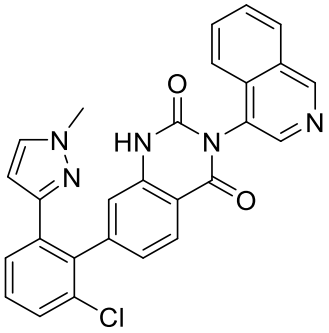
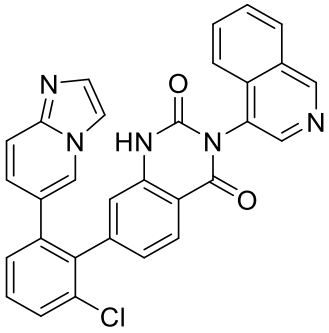
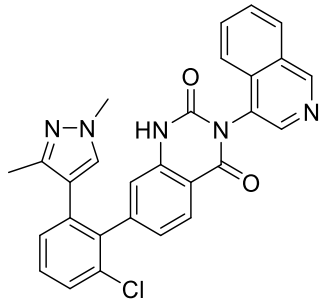
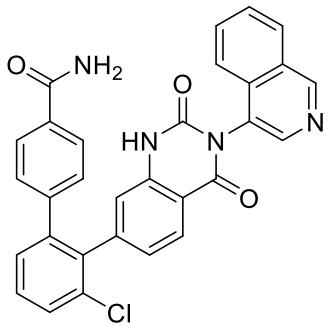
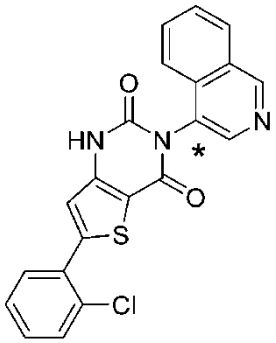
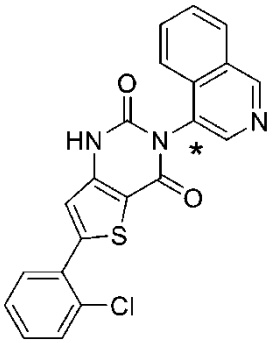
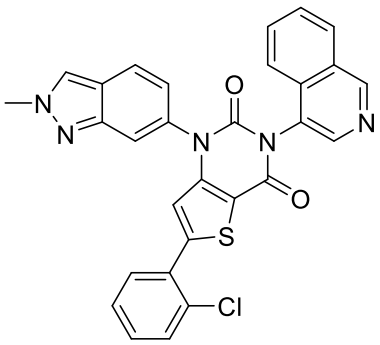
,

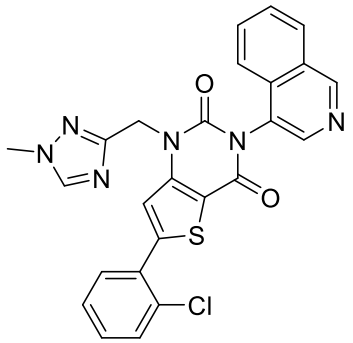
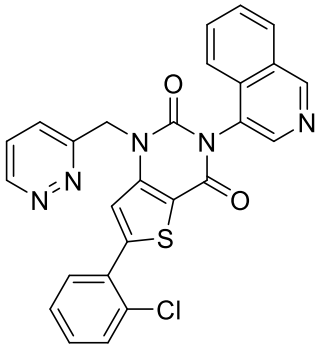
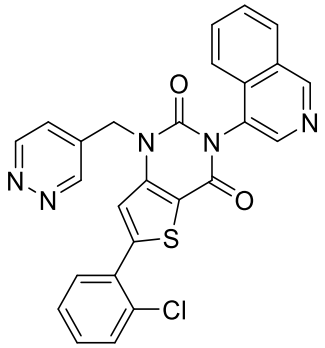
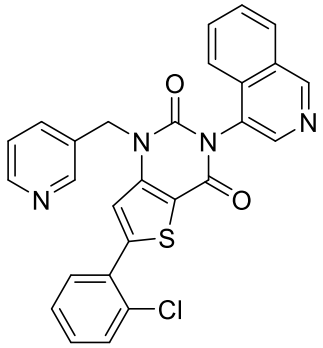
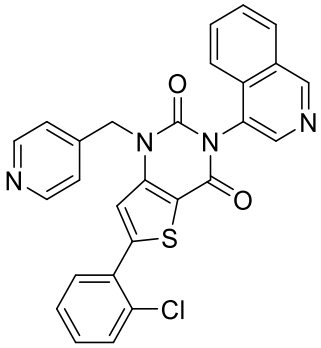
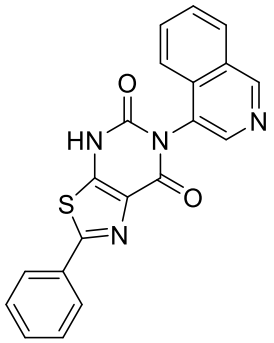
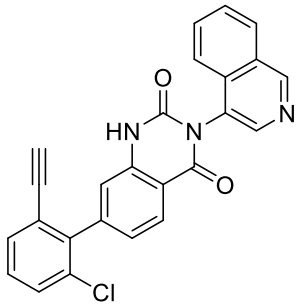
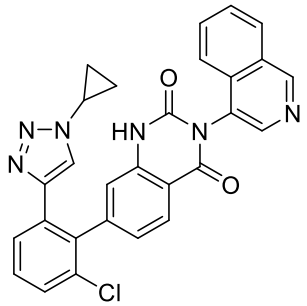
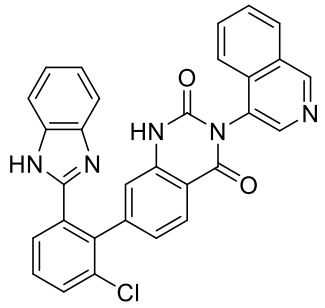
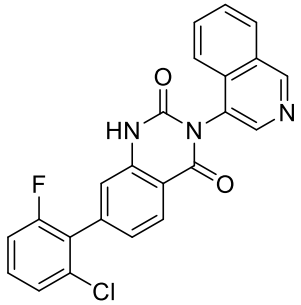
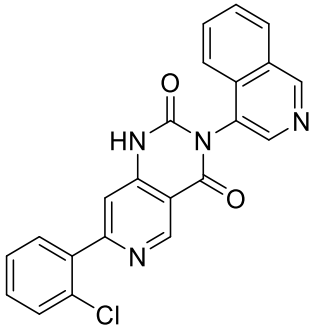
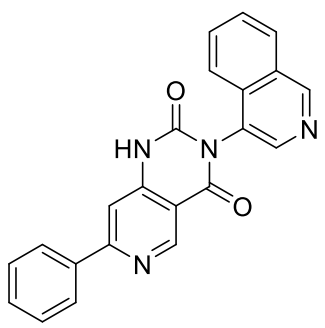

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

Isómero 1
,

,


O
HN
N
O
N
S
Cl
,

O
HN
N
O
N
S
Cl
,

O
HN
N
O
N
S
Cl
,

O
HN
N
O
N
Cl
,

O
HN
N
O
N
S
Cl
Cl
,

O
HN
N
N=N
O
N
S
Cl
,

O
HN
N
N=N
O
N
S
Cl
,

O
HN
N
N
N
O
N
S
Cl
,

O
HN
N
N
N
O
N
S
Cl
,

HN
N
O
HN
N
O
N
S
Cl
,

HN
N
O
HN
N
O
N
Cl
,

O
N
N
O
HN
N
O
N
S
Cl
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

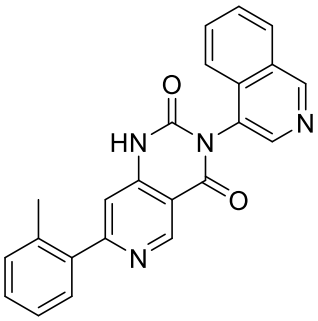
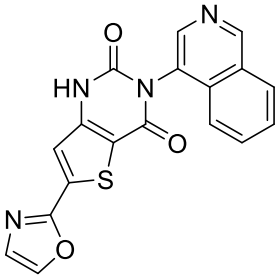
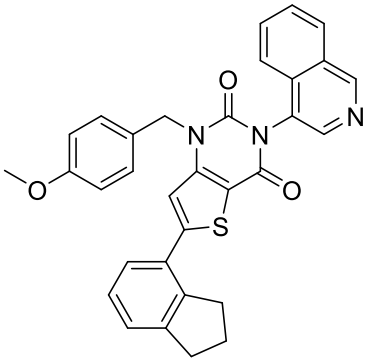
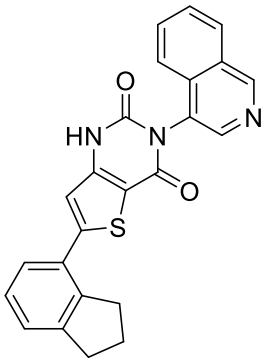
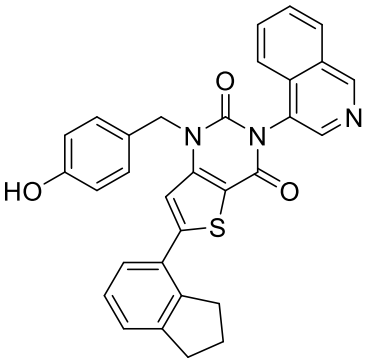
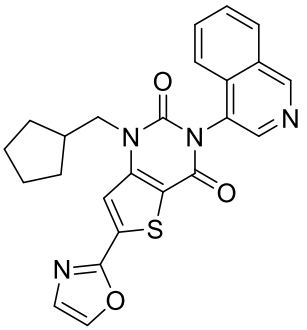
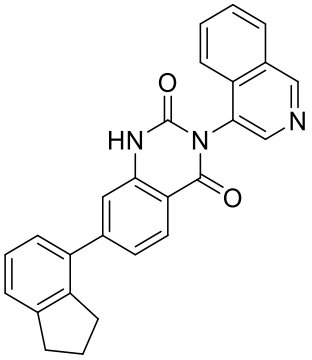
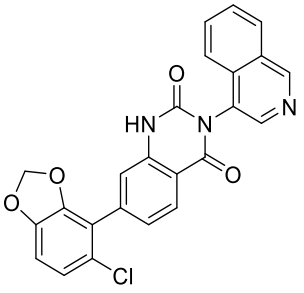
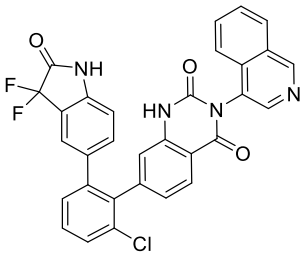
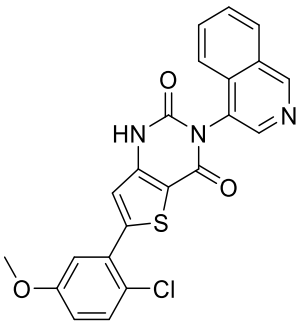
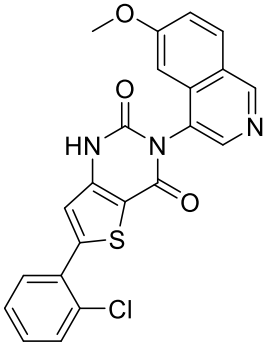
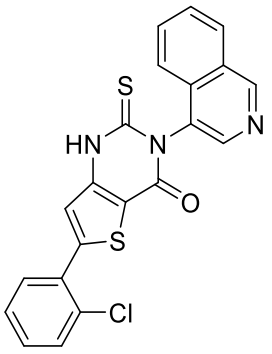

,

,

,

,

,

,

,

,

,

Isómero 1
,

Isómero 2
,

,

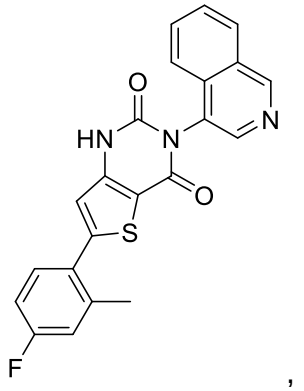
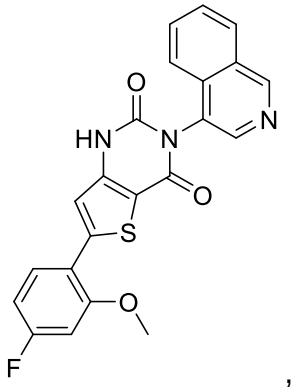
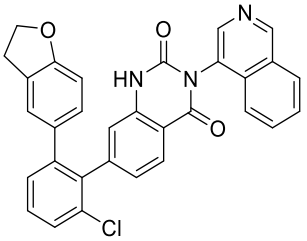
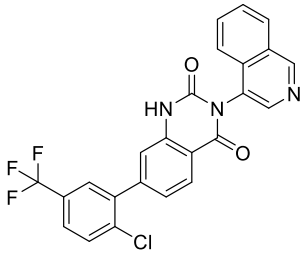
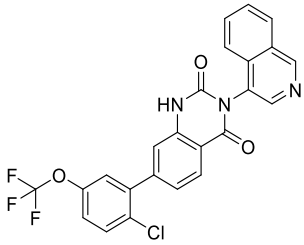
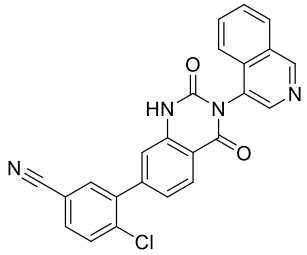
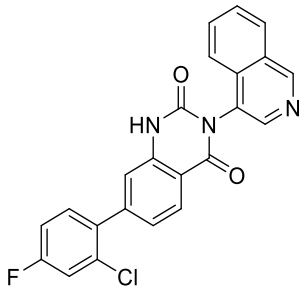
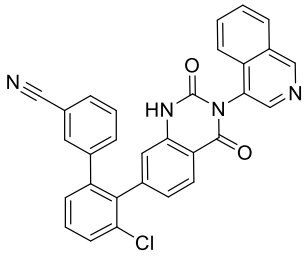
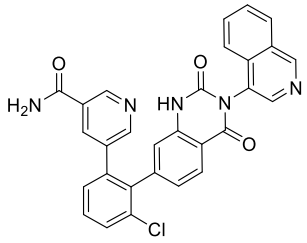
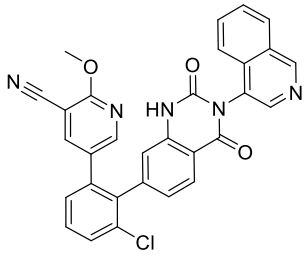
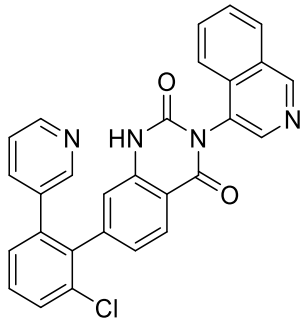
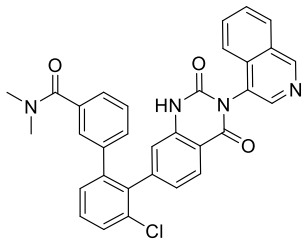
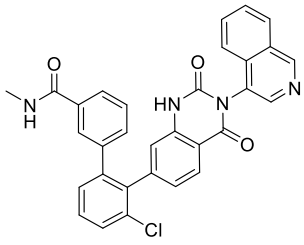
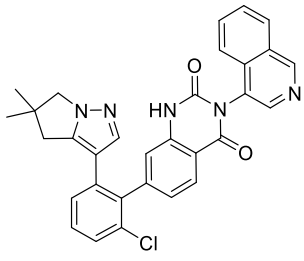
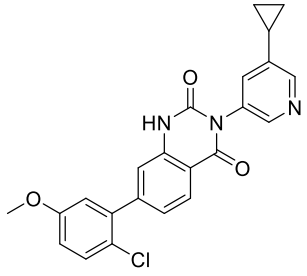

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

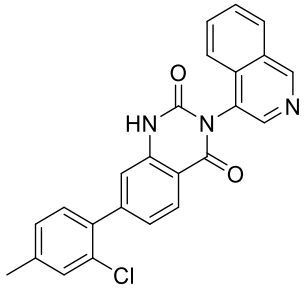
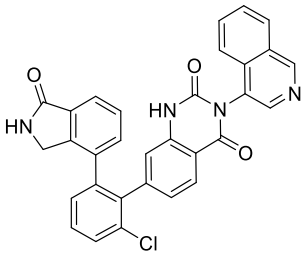
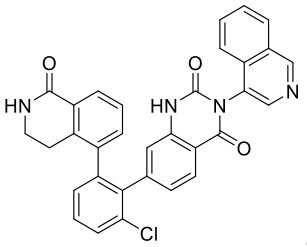
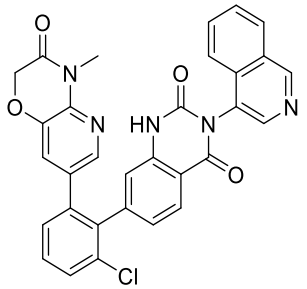
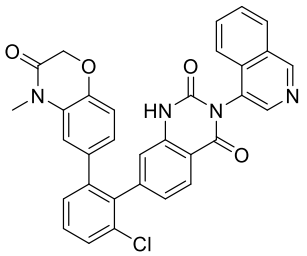
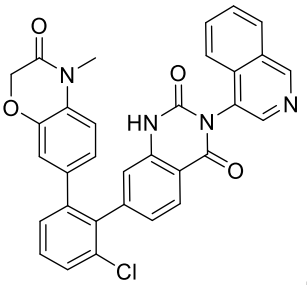
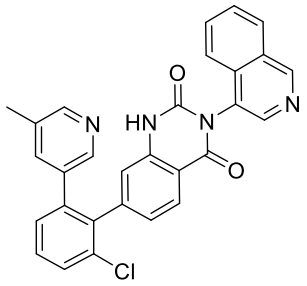
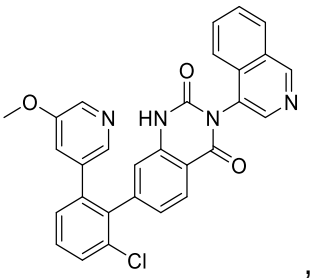
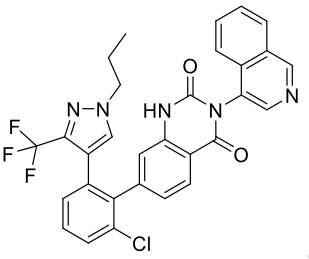
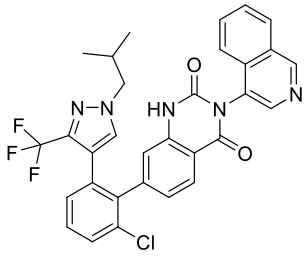
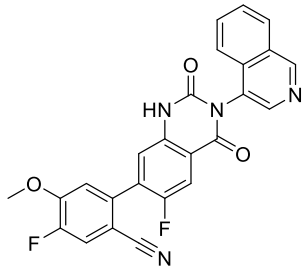
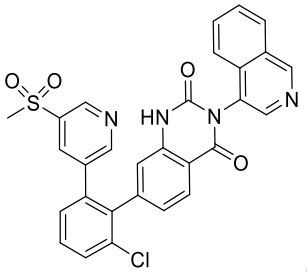
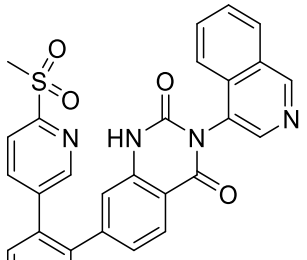
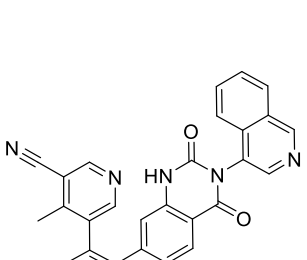
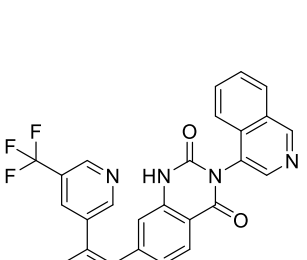

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

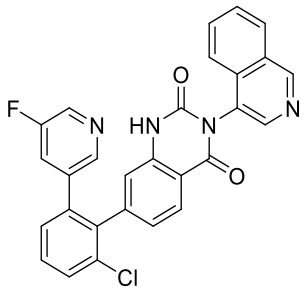
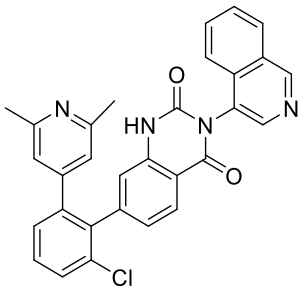
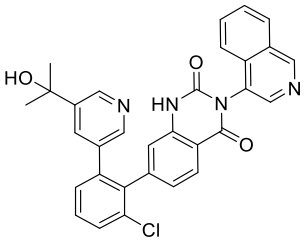
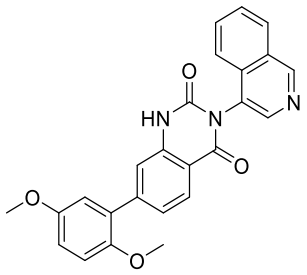
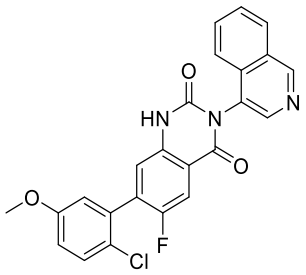
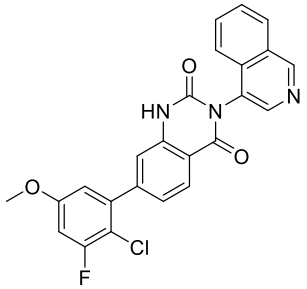
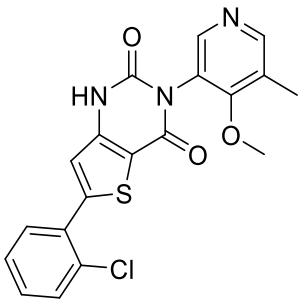
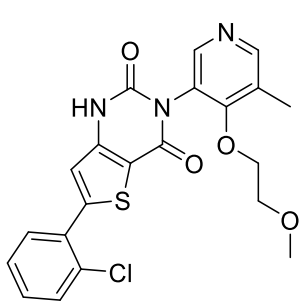
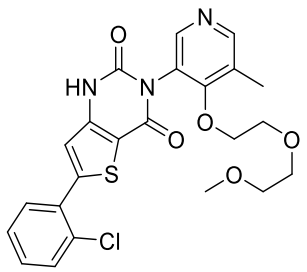
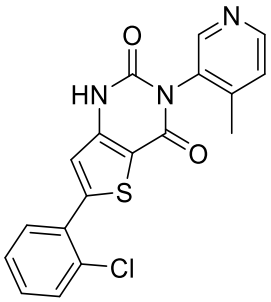
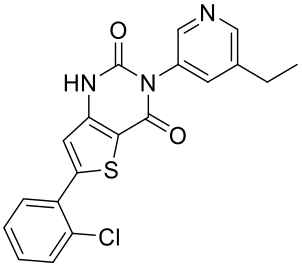
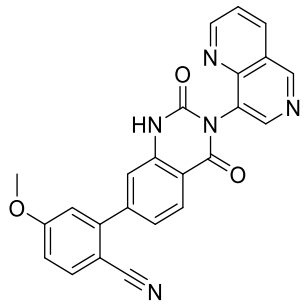
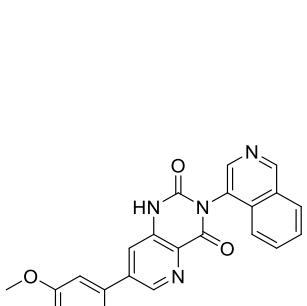
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

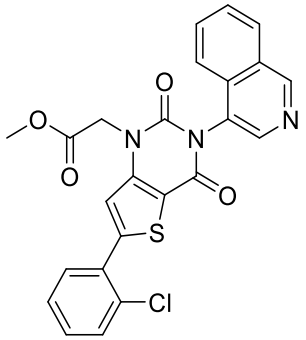
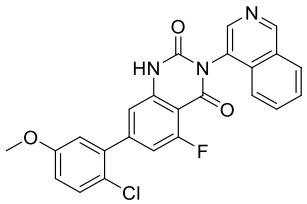
,

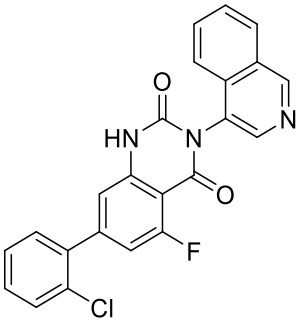
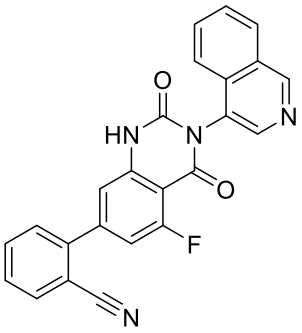
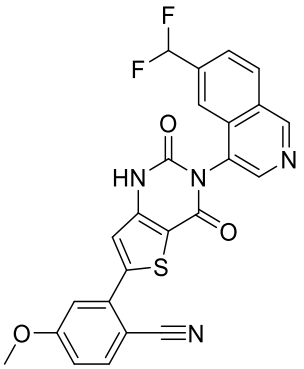
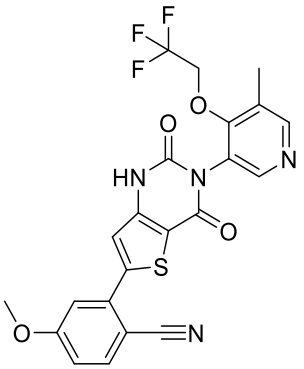
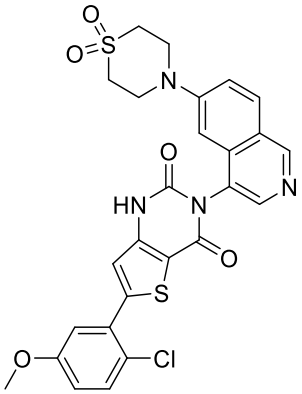
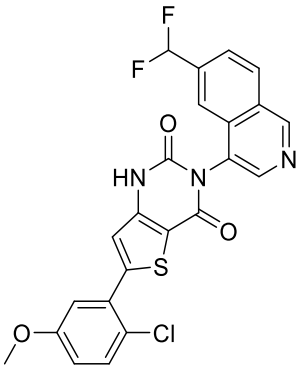
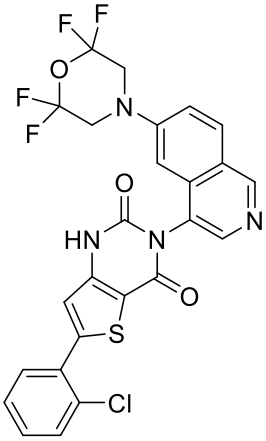
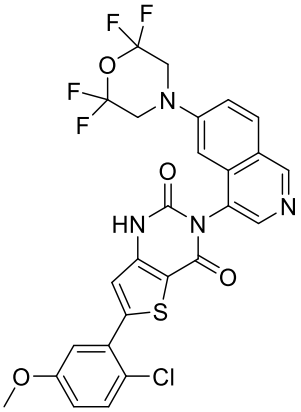
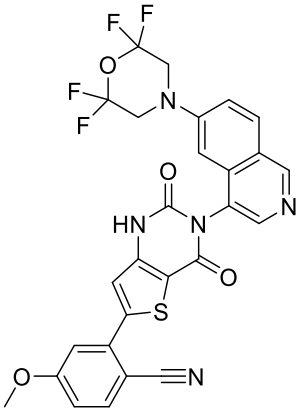
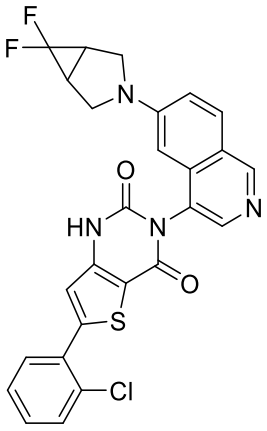
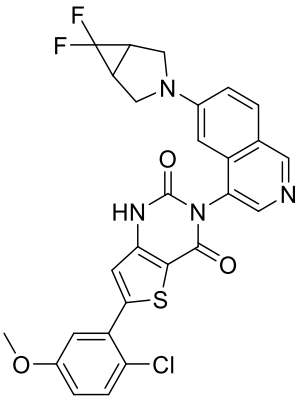
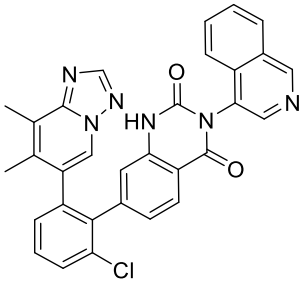
,

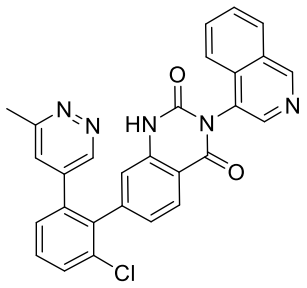
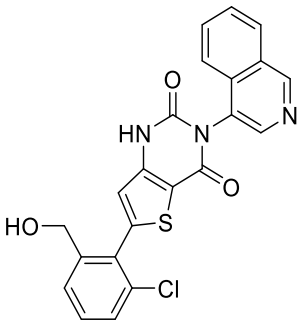
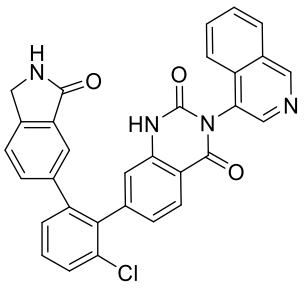
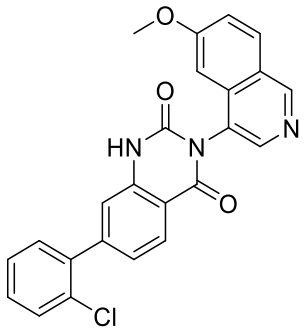
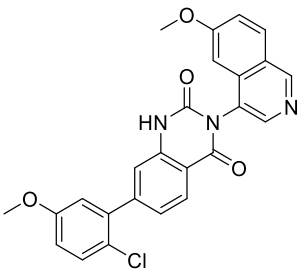
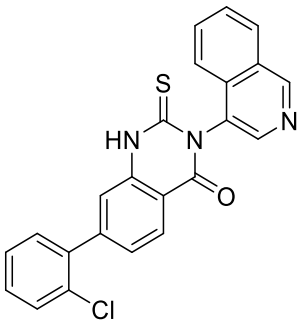
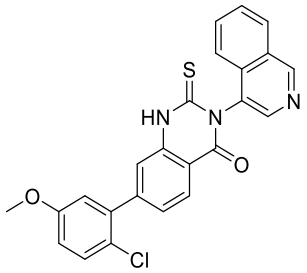
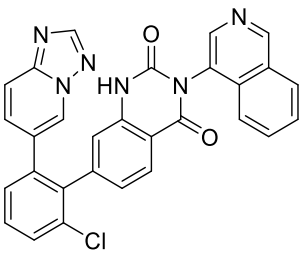
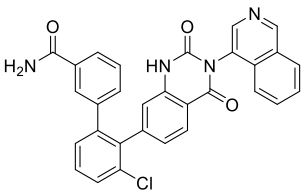
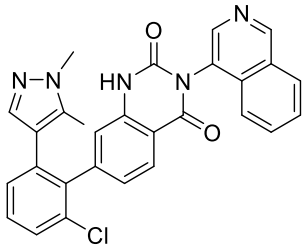
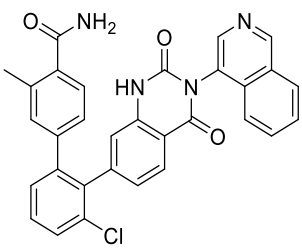
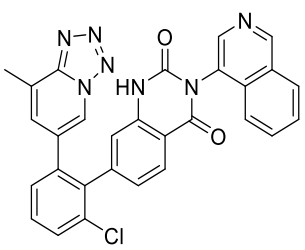
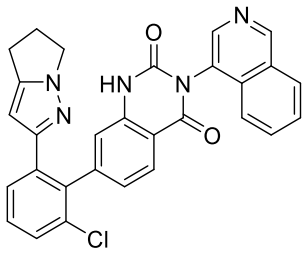
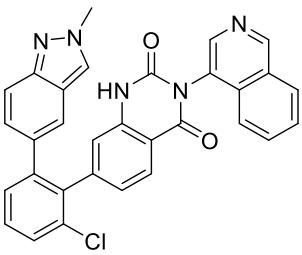
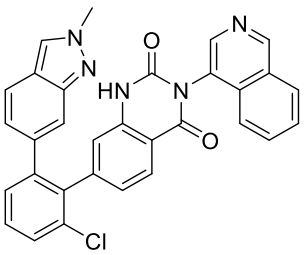
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

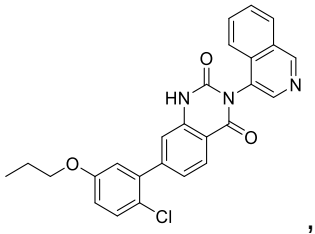
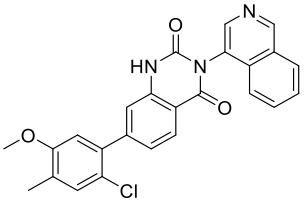
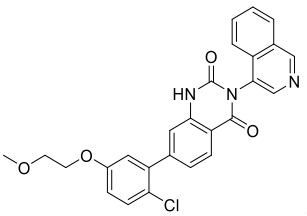
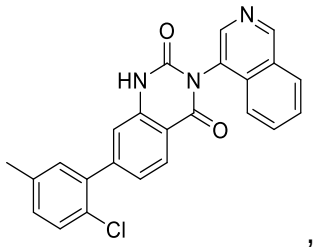
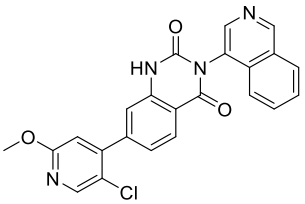
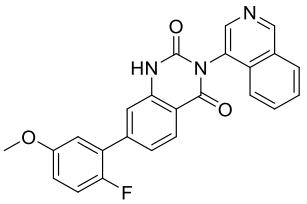
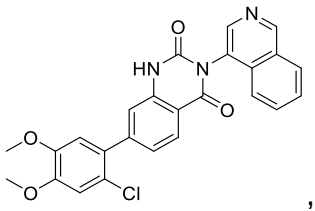
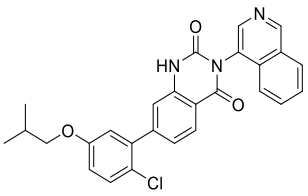
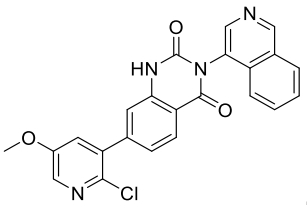
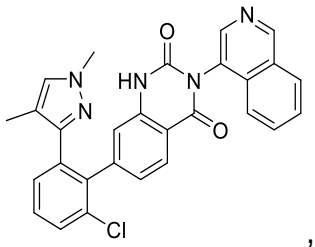
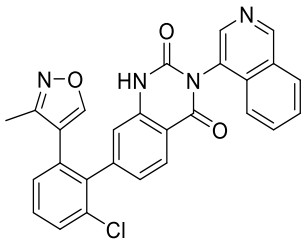
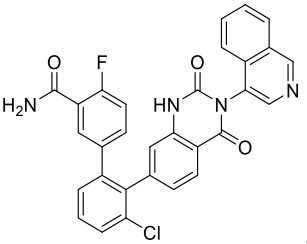
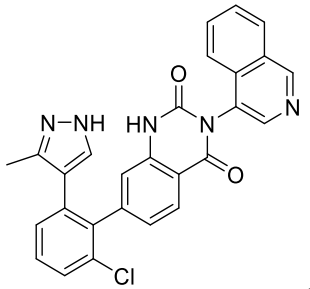
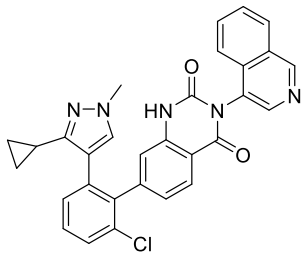
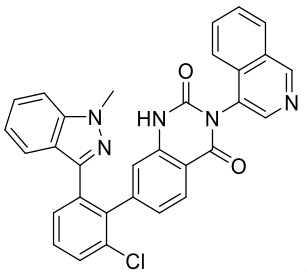
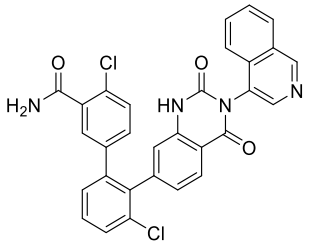
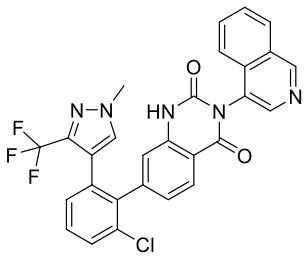
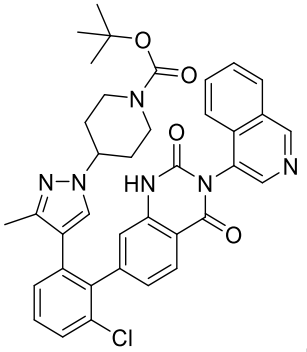

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

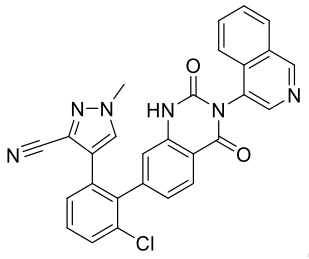
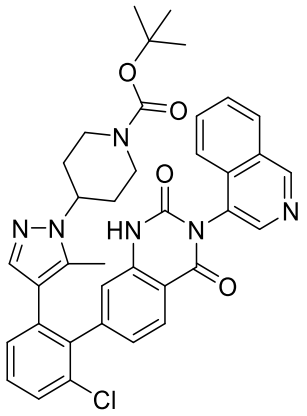
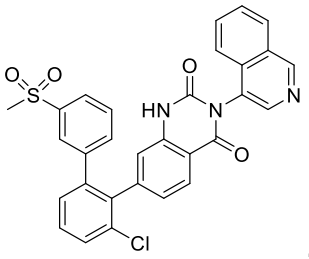
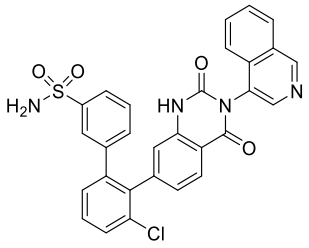
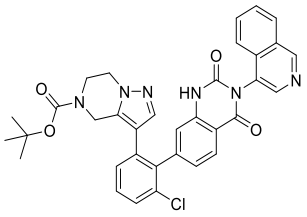
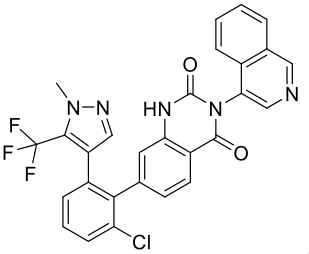
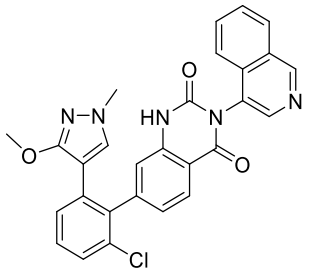
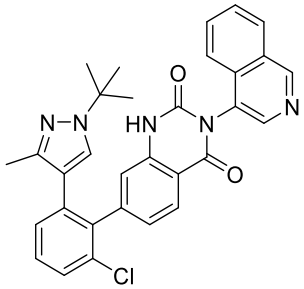
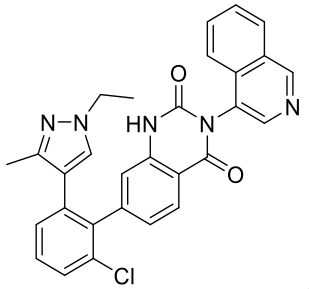
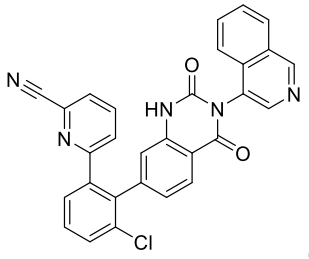
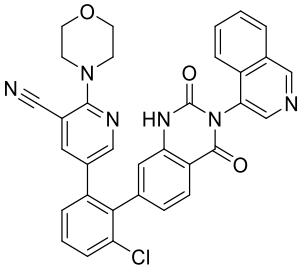
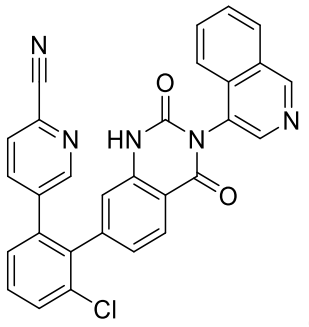
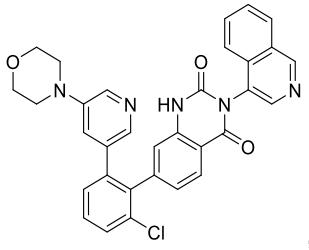
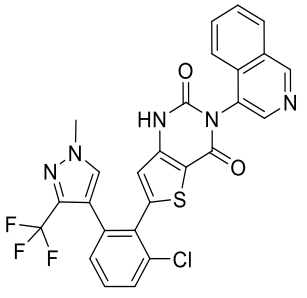
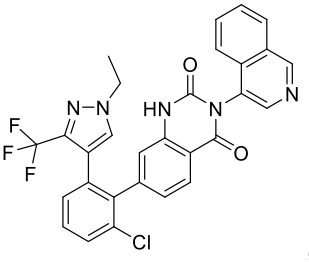

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

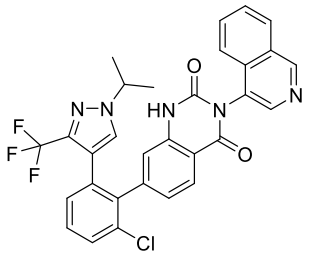
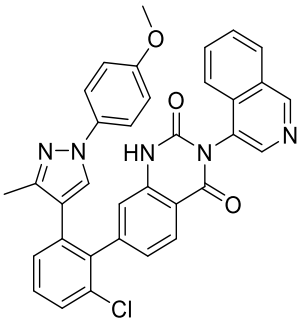
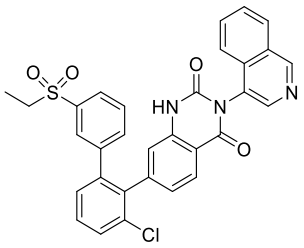
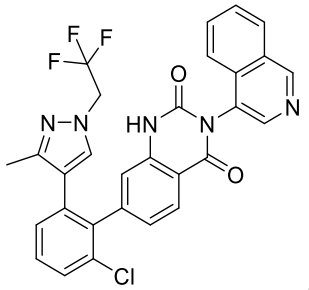
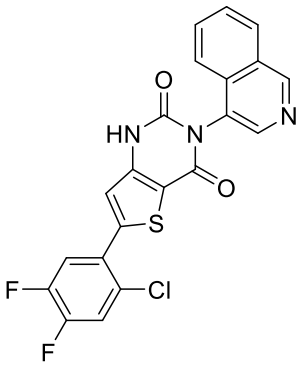
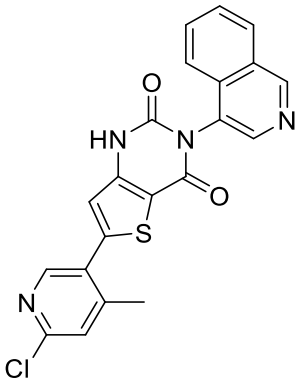
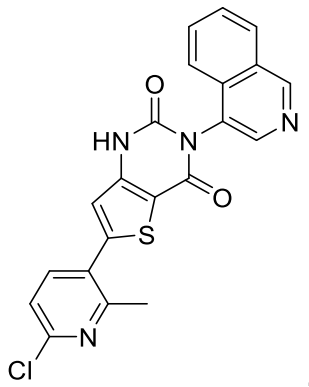
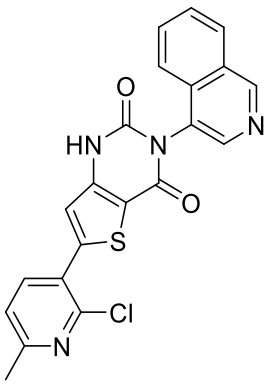
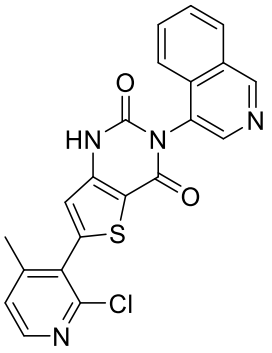
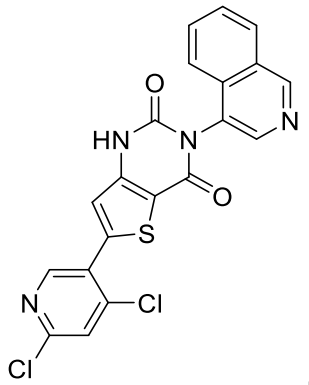
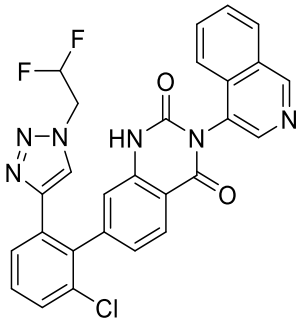
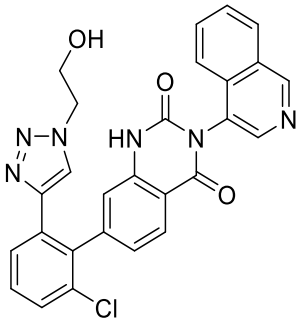
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

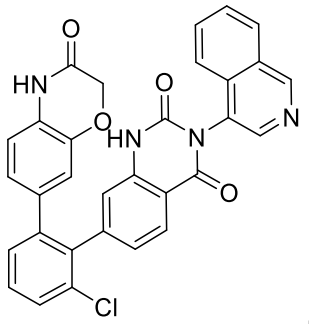
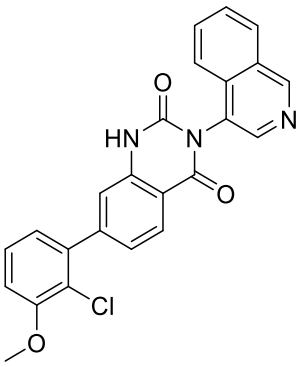
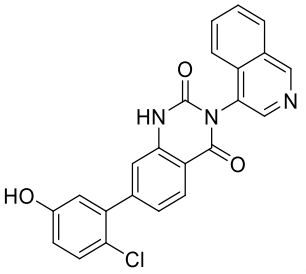
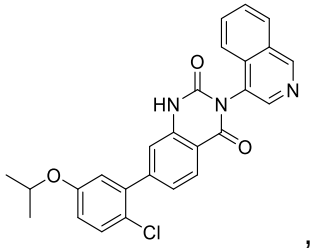
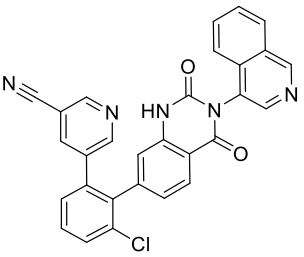
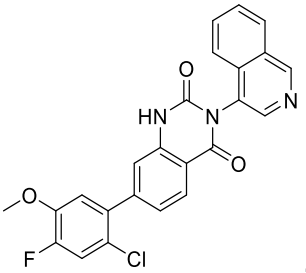
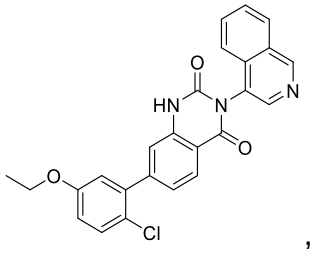
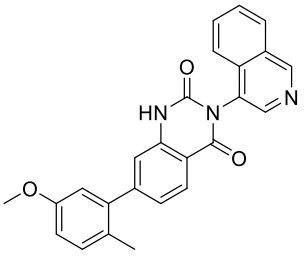
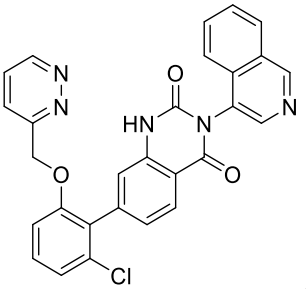
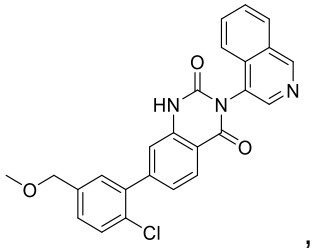
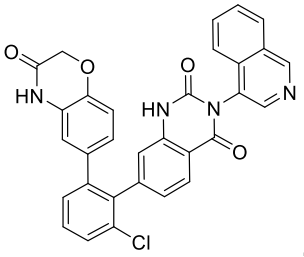
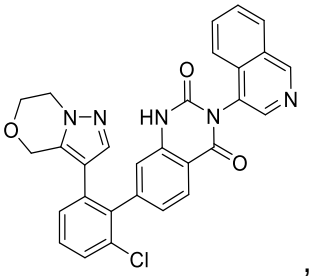
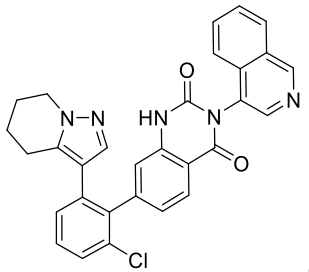
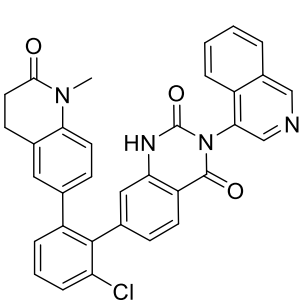
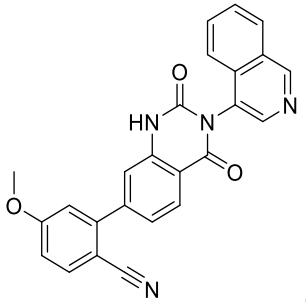

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

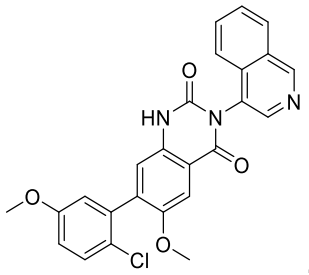
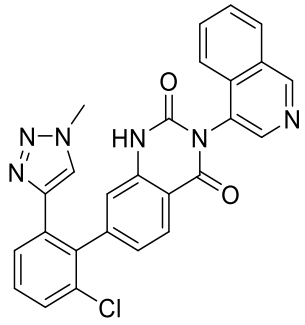
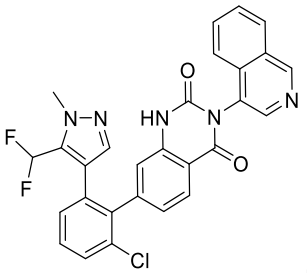
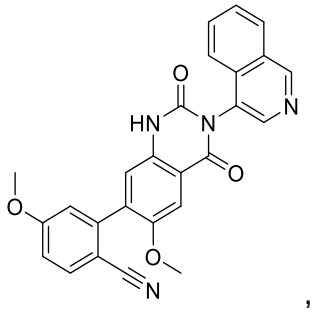
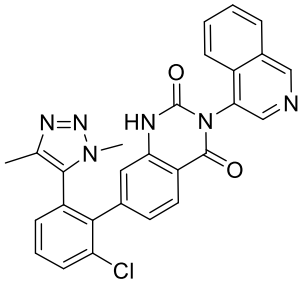
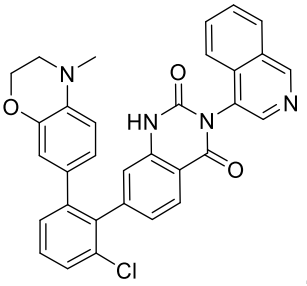
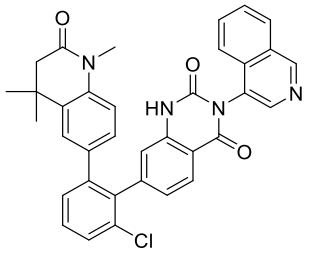
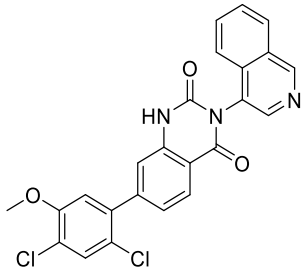
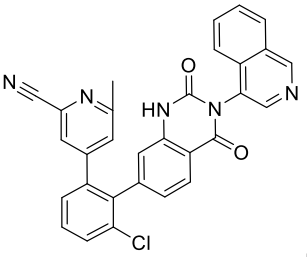
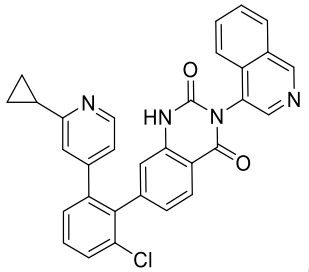
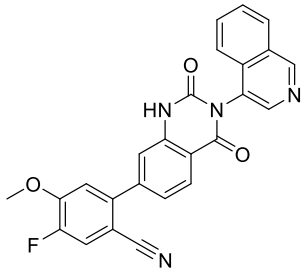
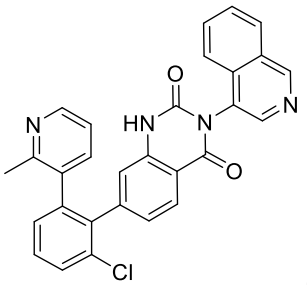
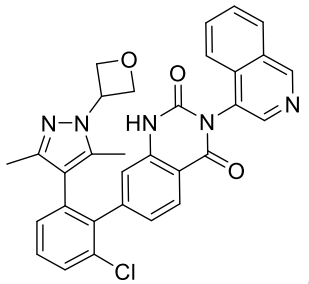
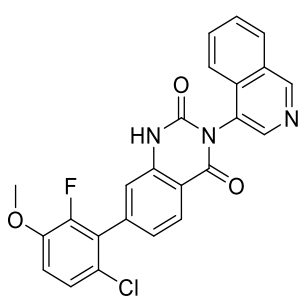
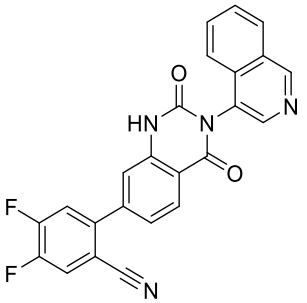
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

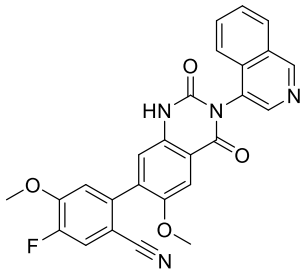
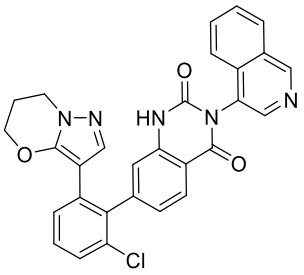
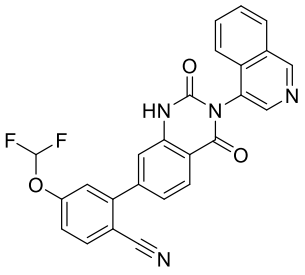
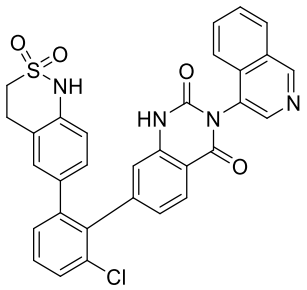
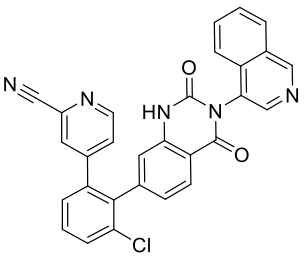
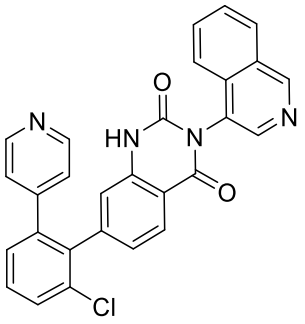
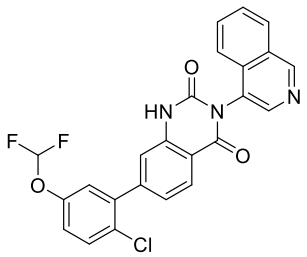
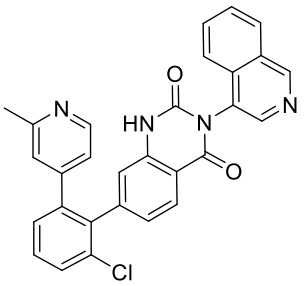
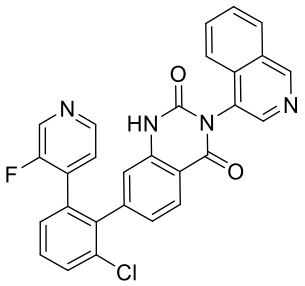
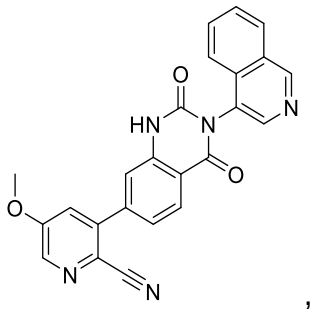
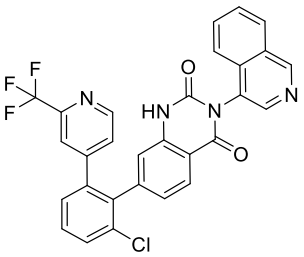
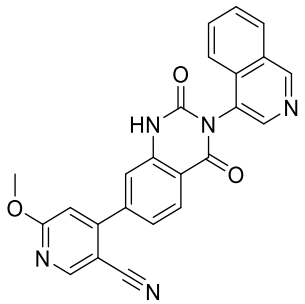
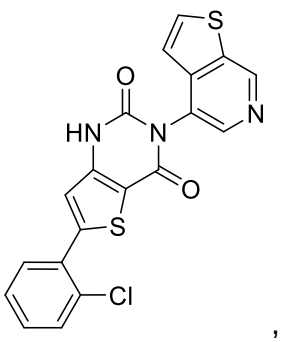
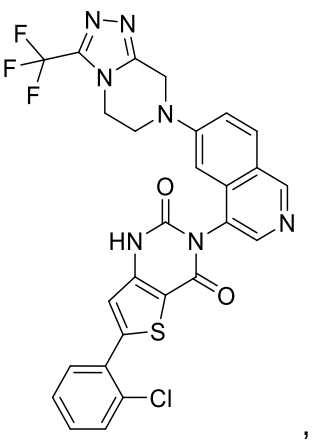
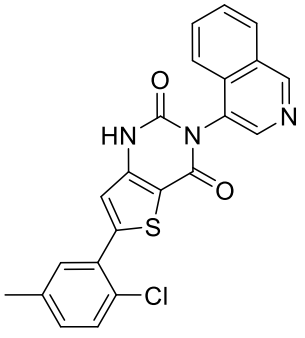
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

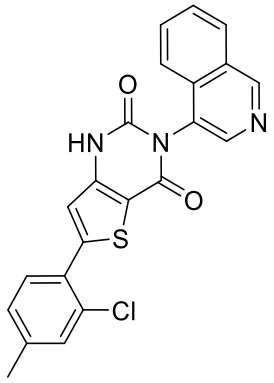
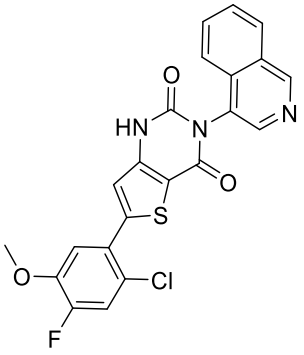
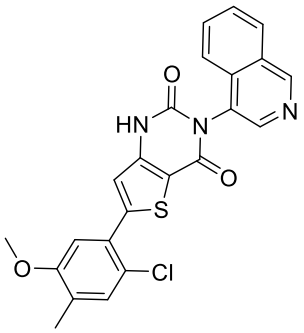
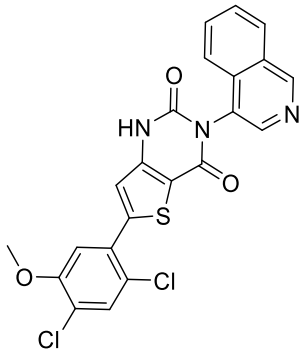
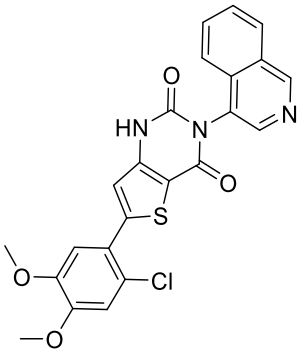
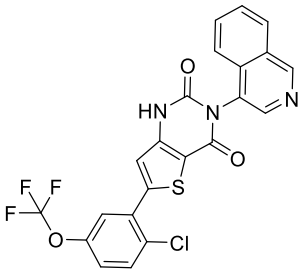
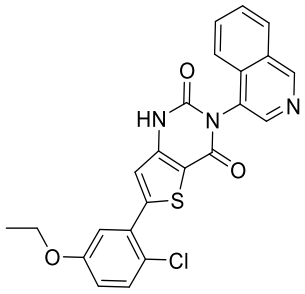
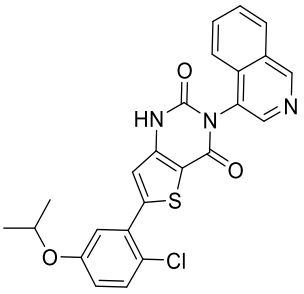
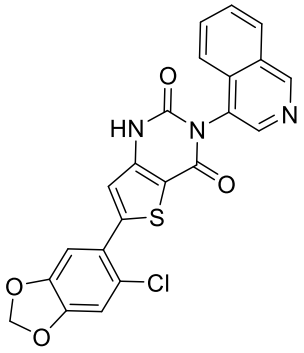
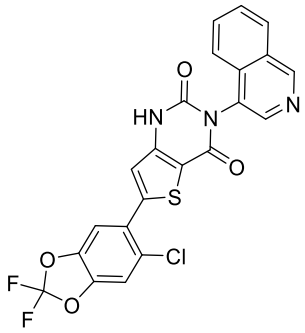
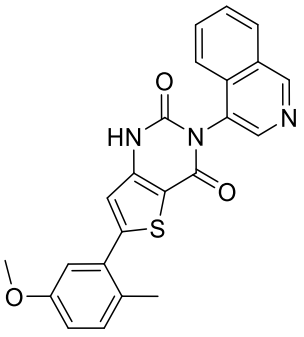
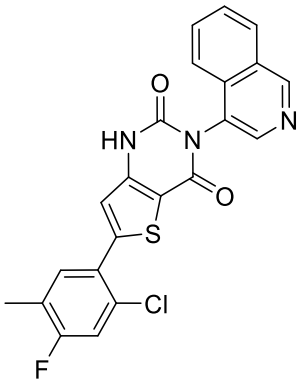
,

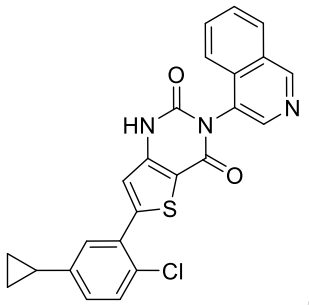
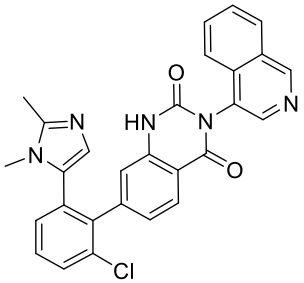
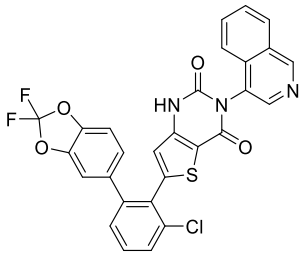
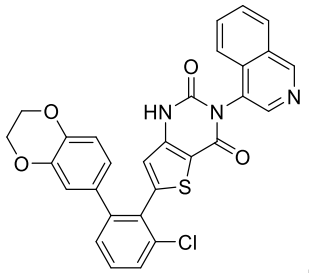
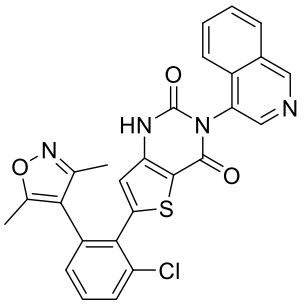
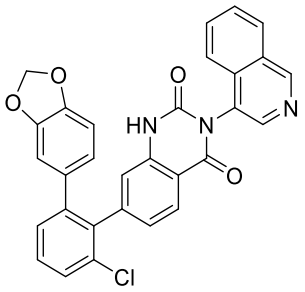
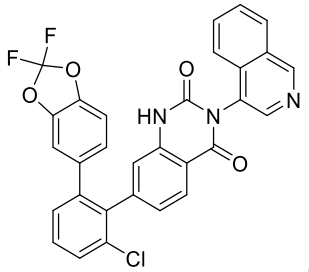
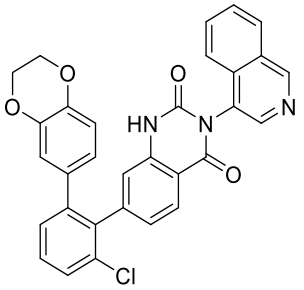
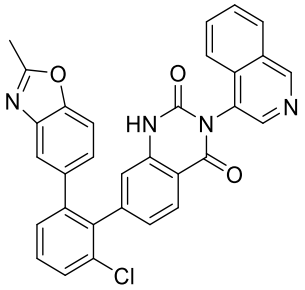
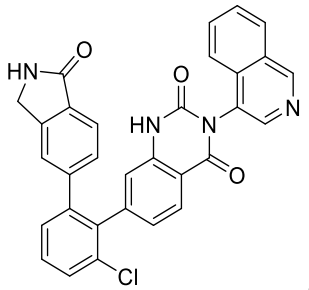
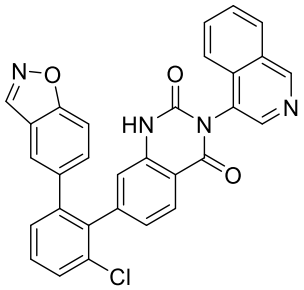
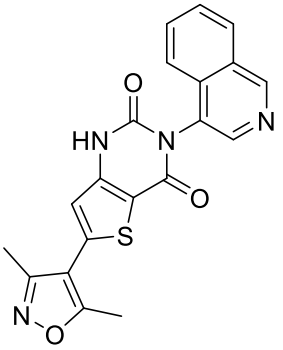
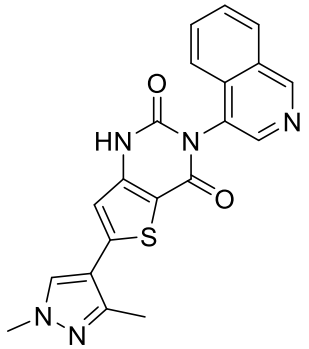
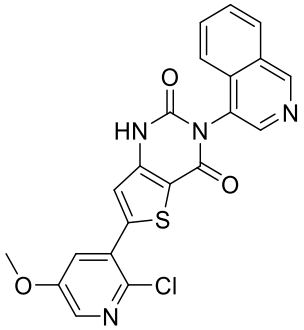
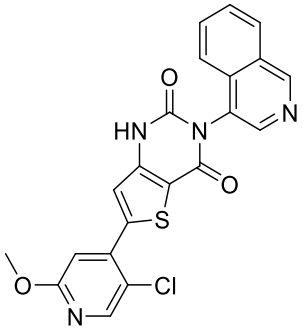

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

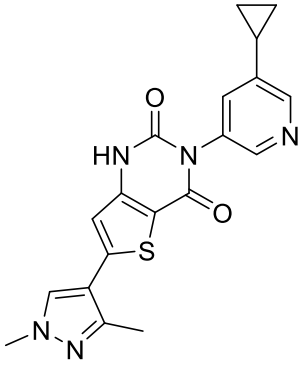
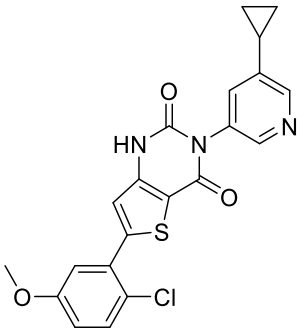
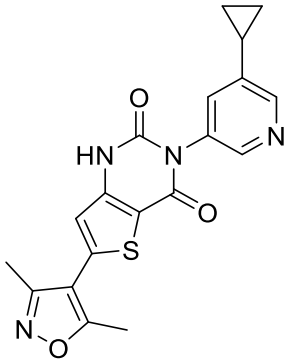
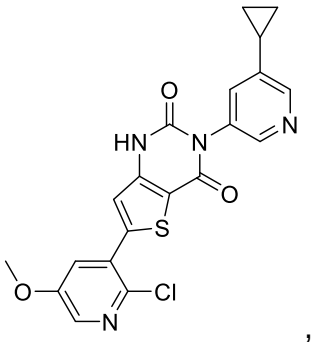
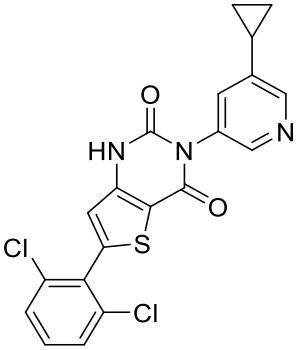
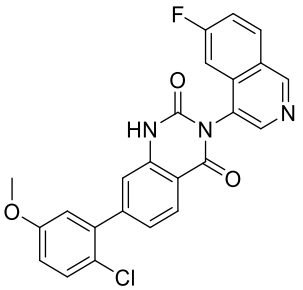
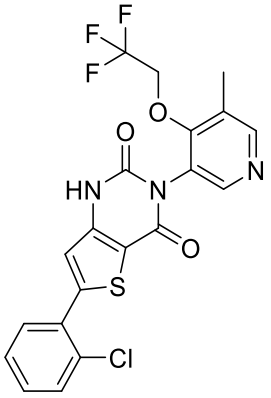
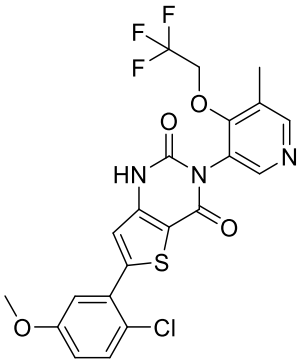
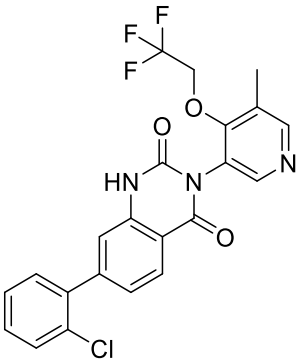
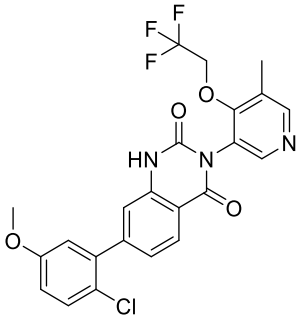
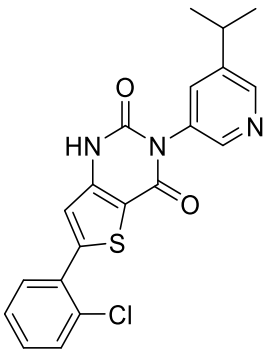
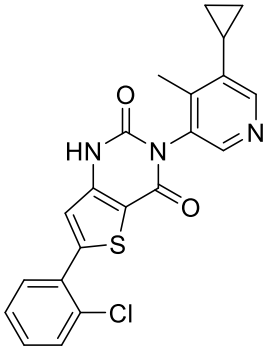
,

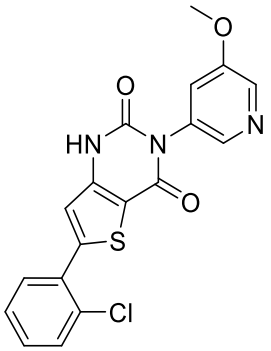
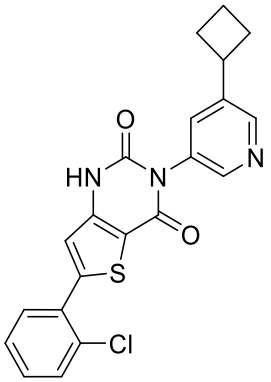
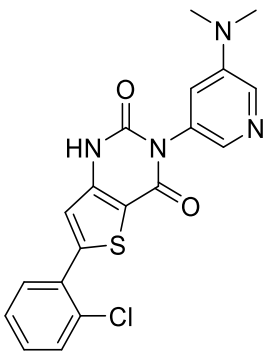
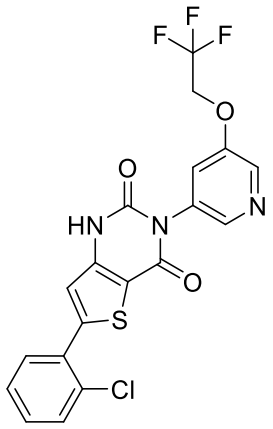
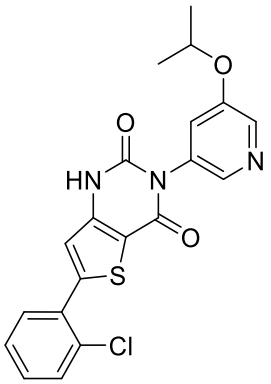
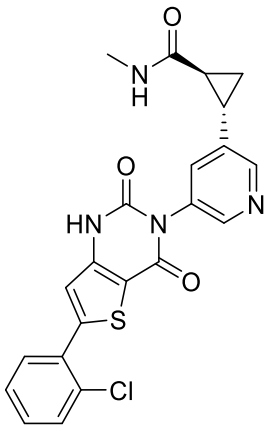
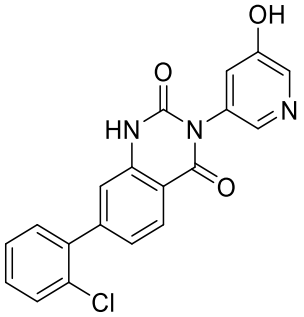
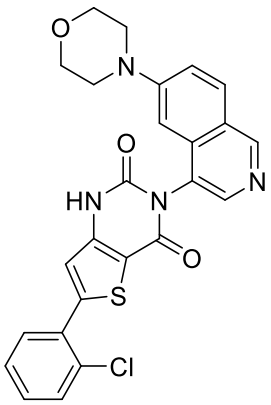
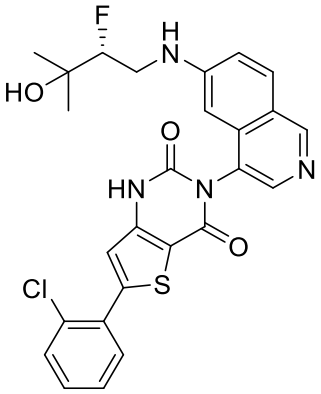
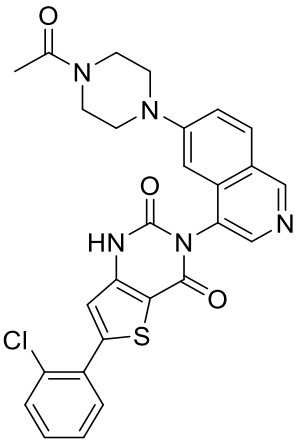
,

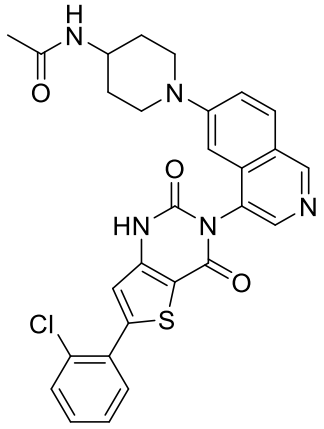
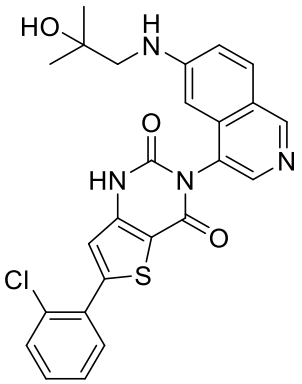
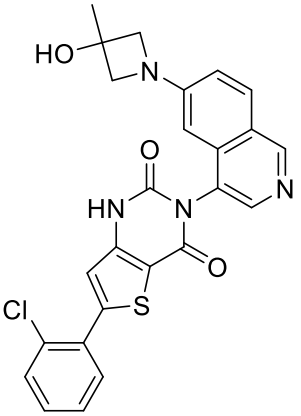
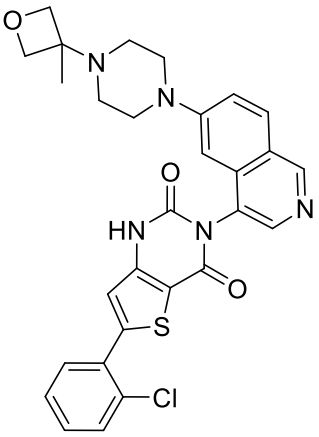
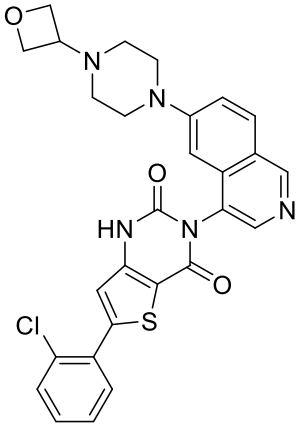
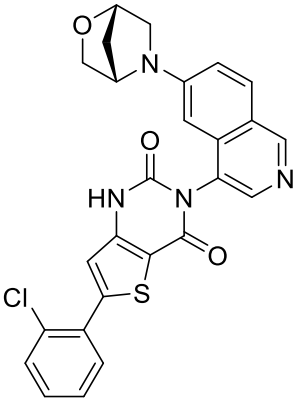
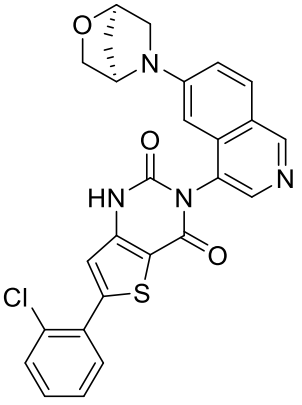
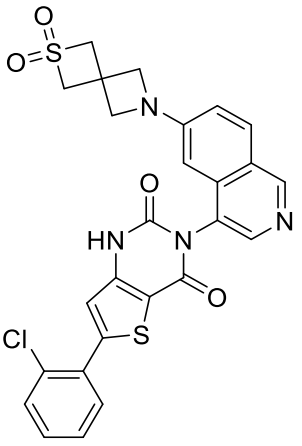
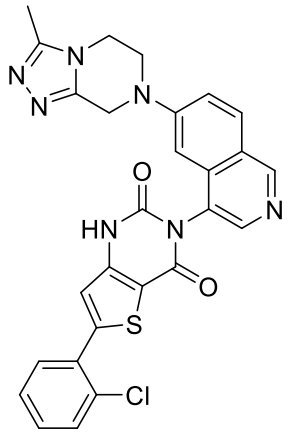
,

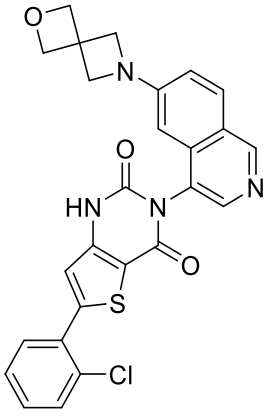
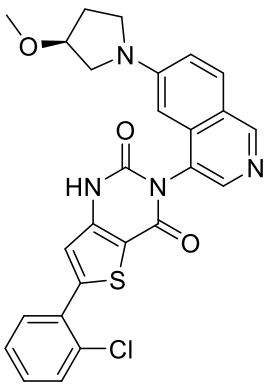
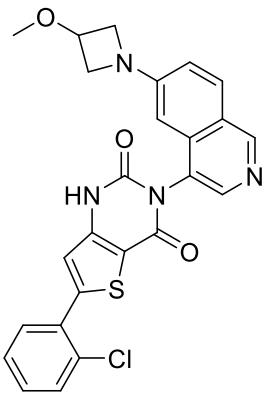
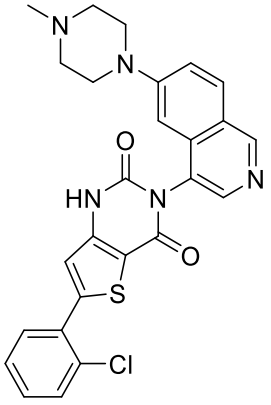
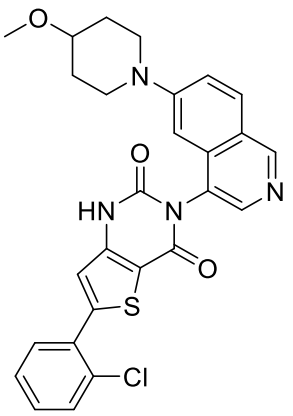
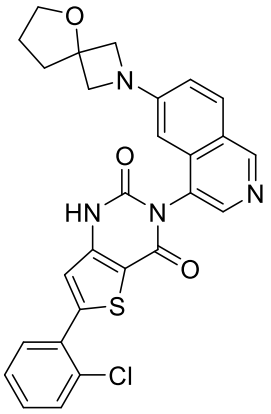
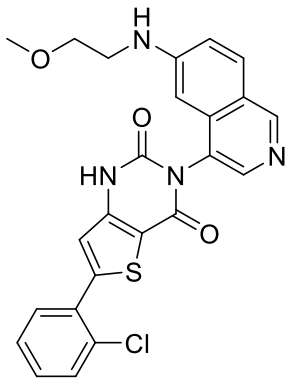
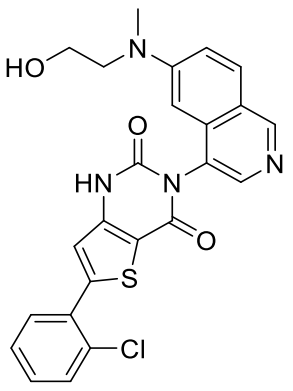
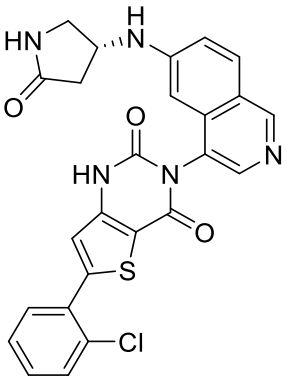
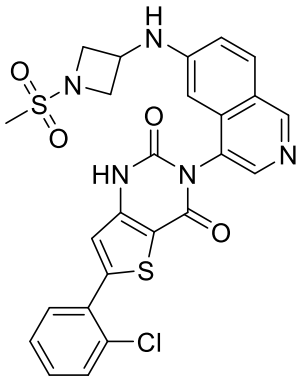
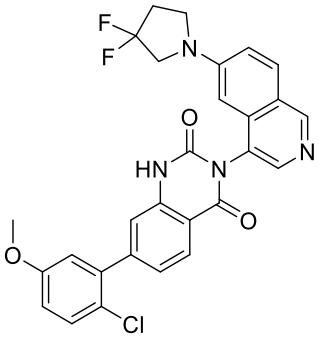
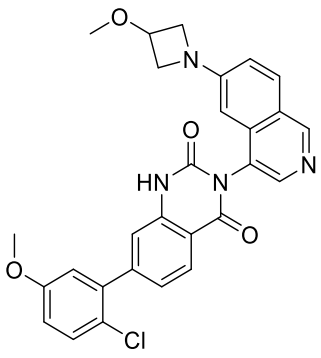
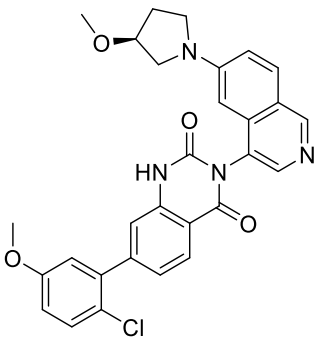

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

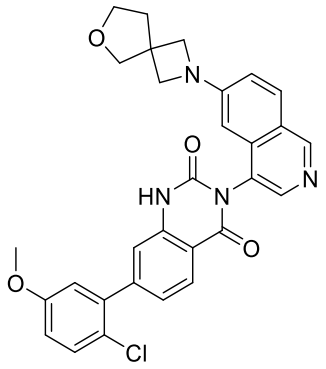
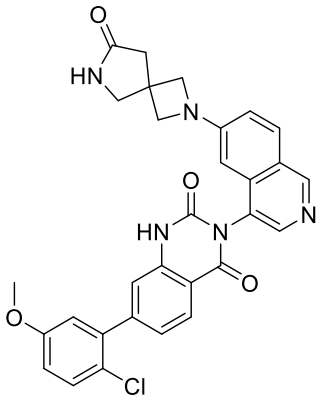
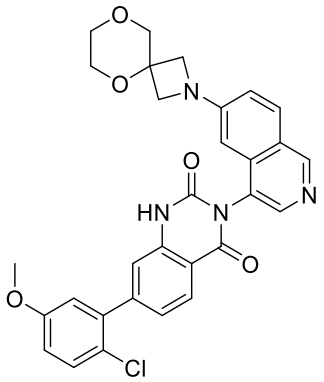
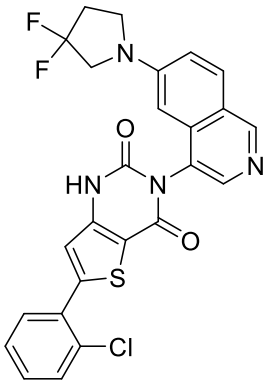
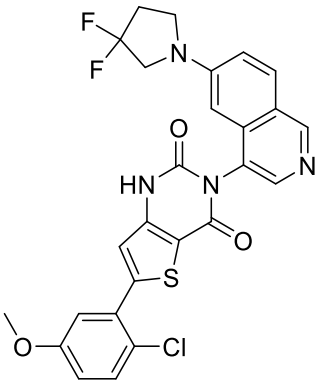
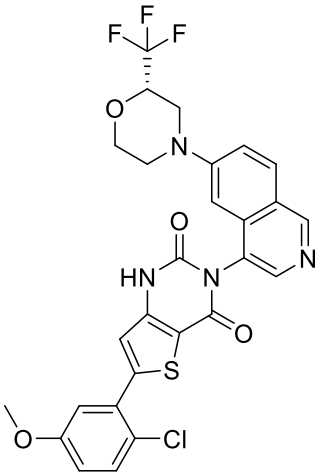
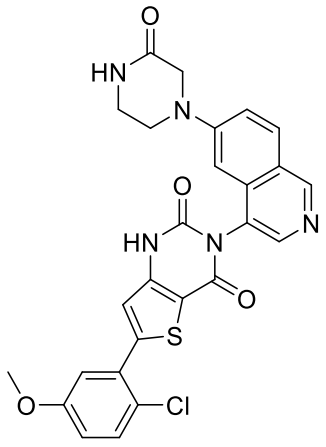
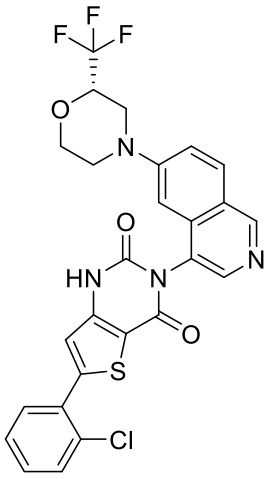
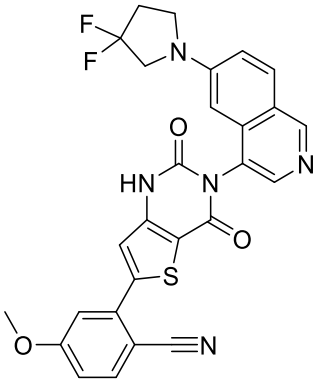

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

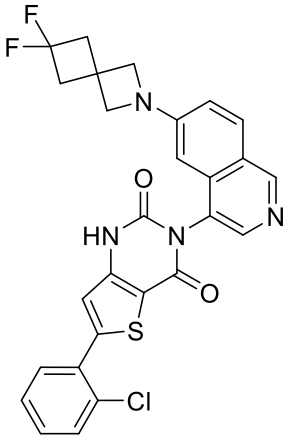
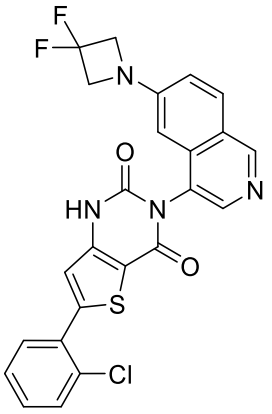
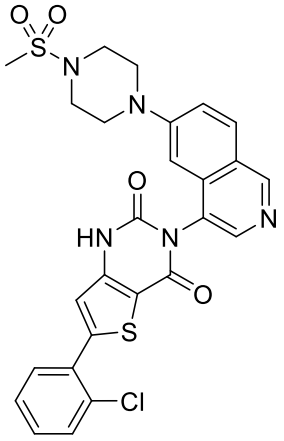
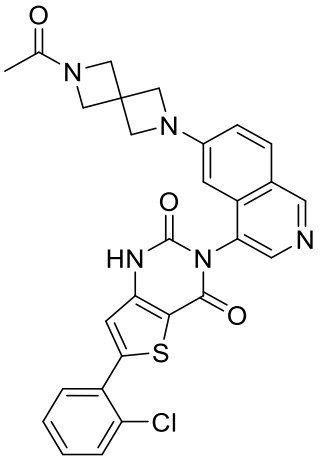
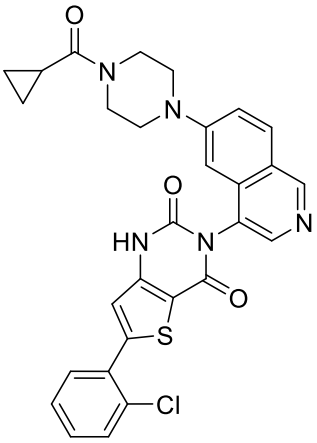
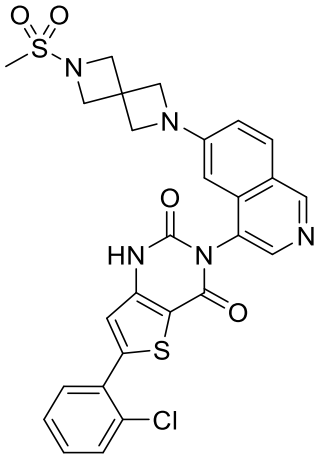
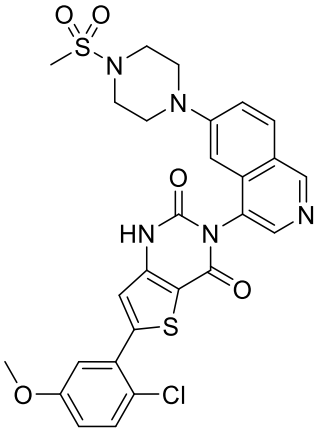
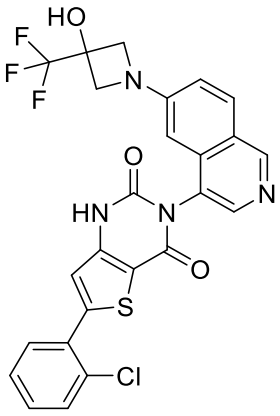
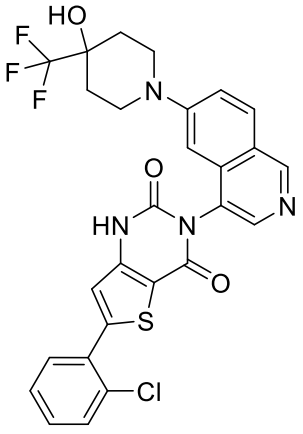

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

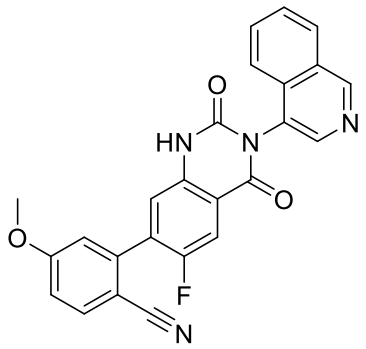
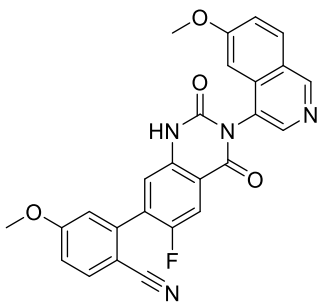
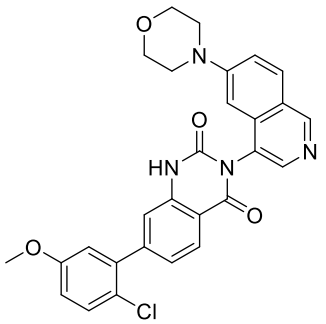
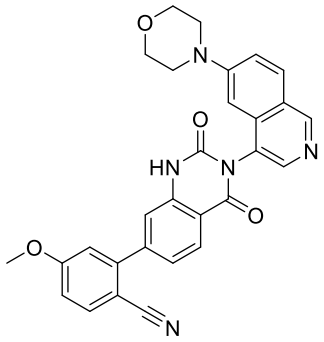
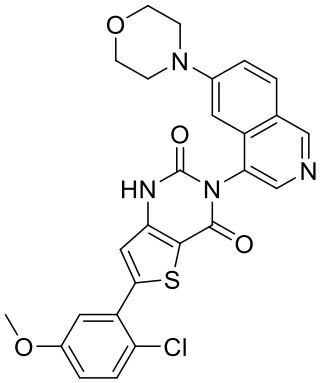
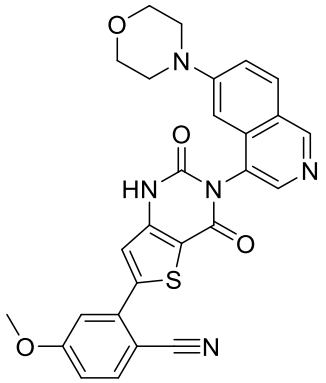
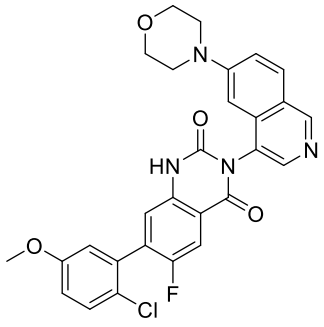
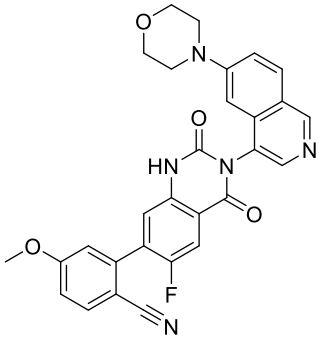
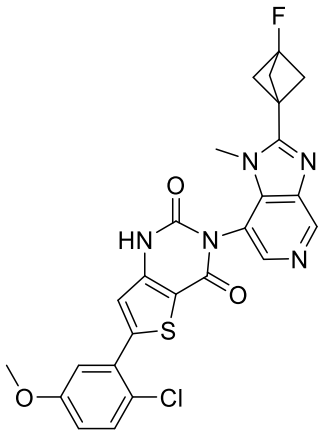
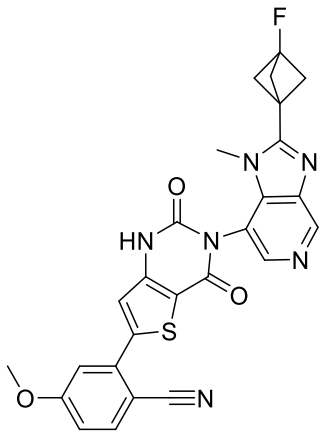
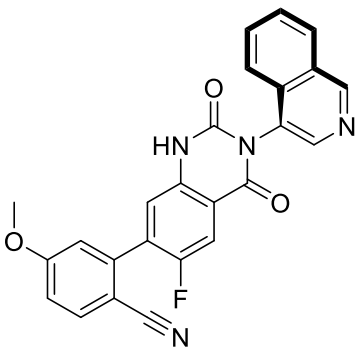
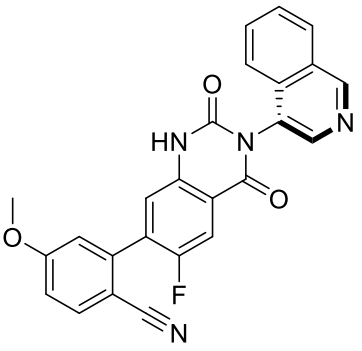

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

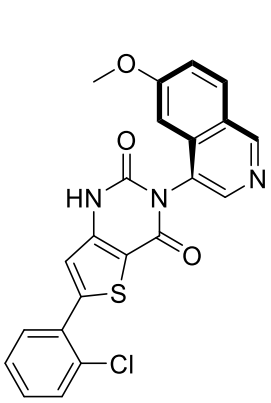
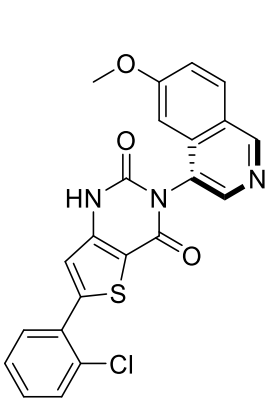
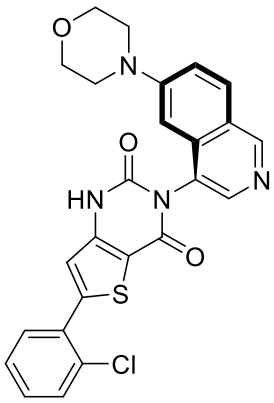
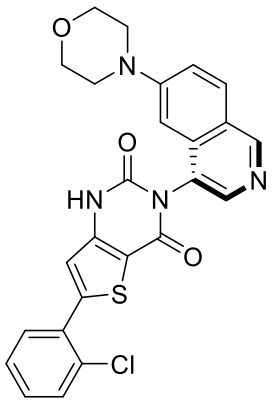
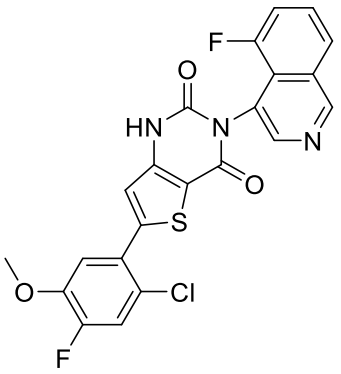
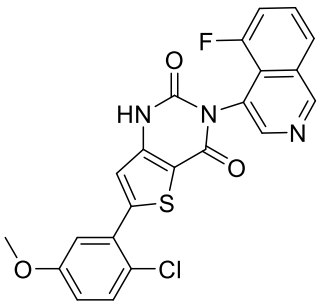
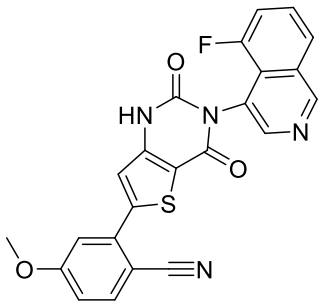
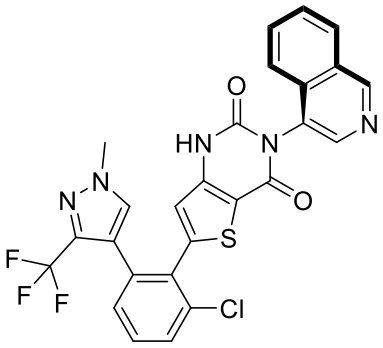
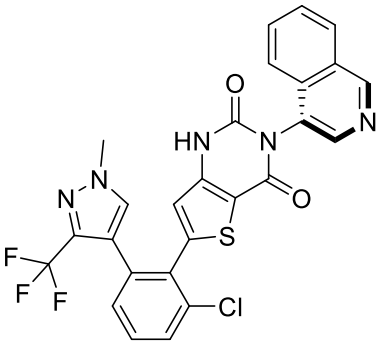
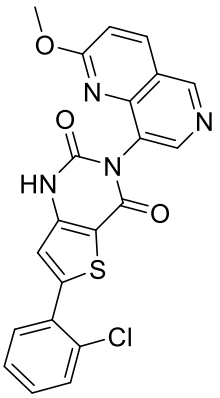
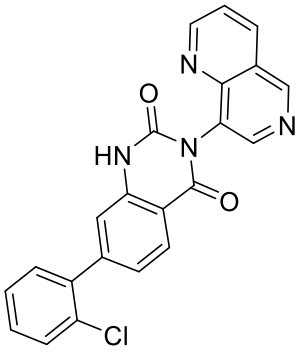
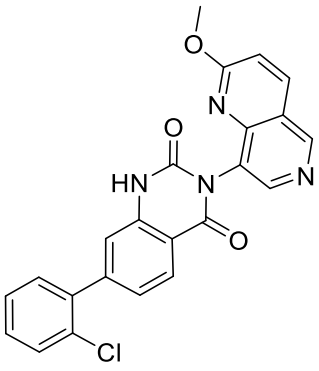
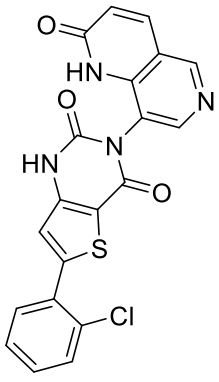
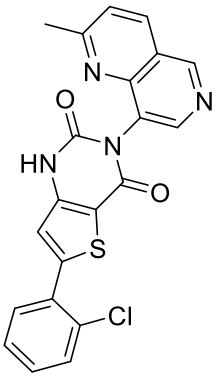

,

,

,

,

,

,

,

,

,

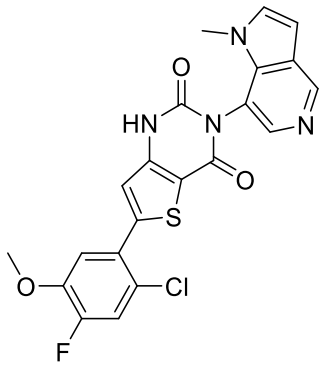
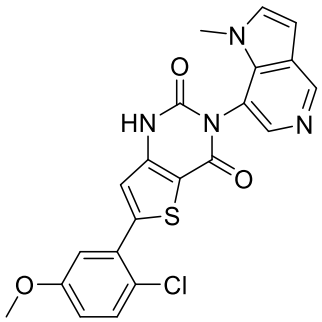
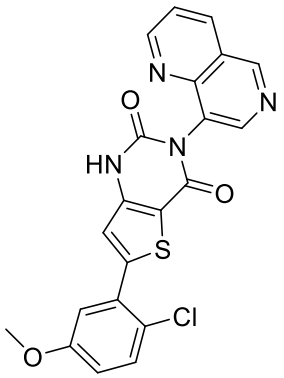
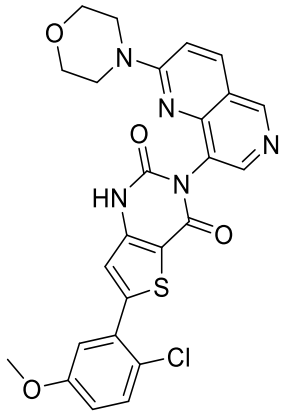
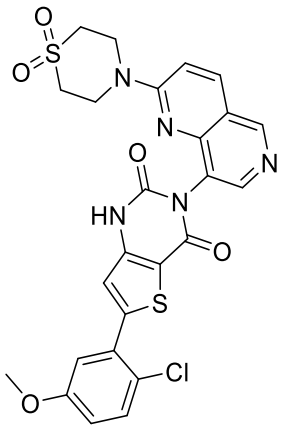
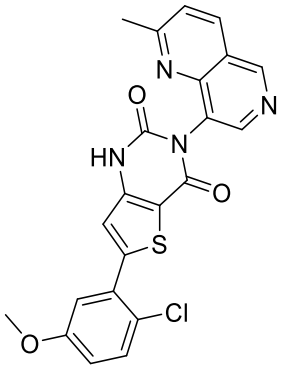
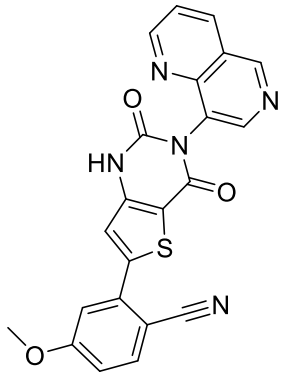
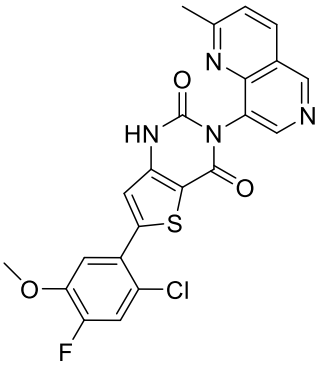
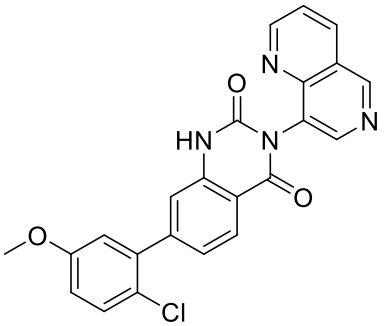
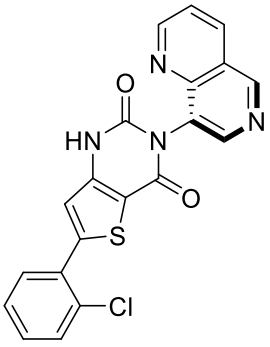
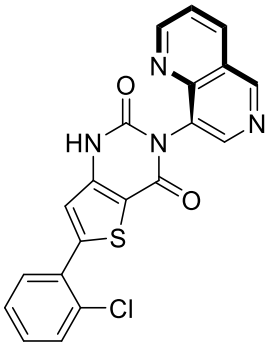
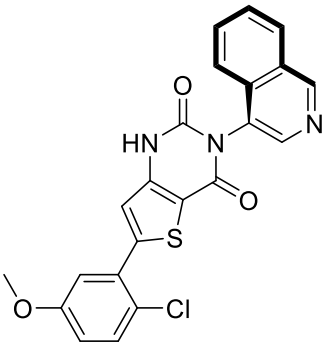

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

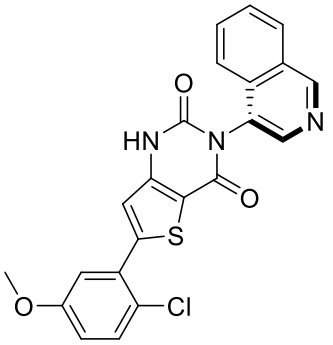
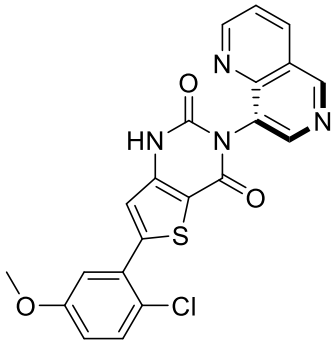
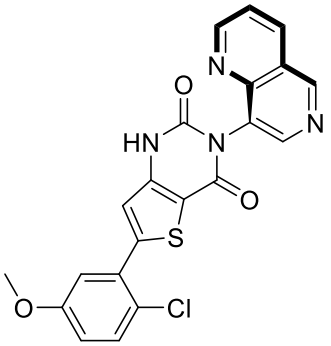
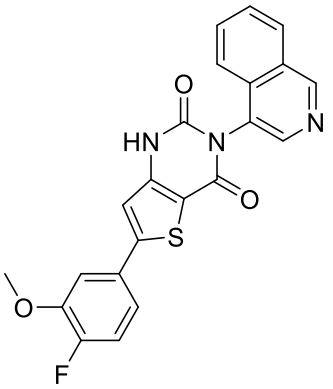
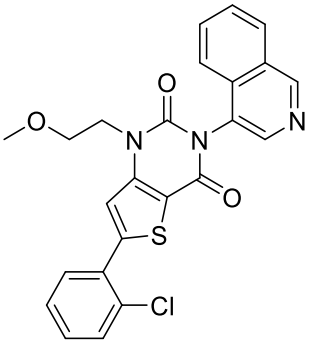
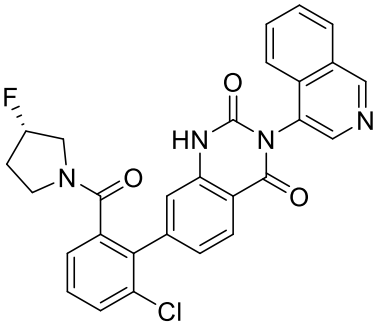
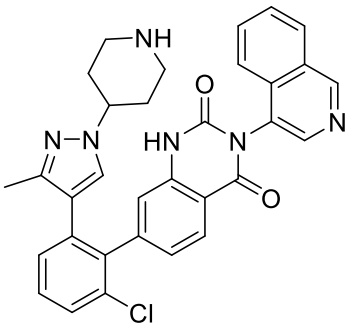
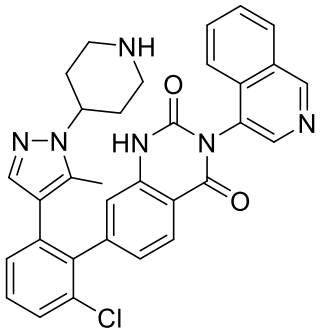
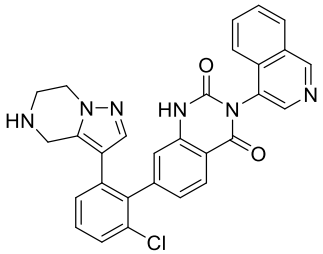
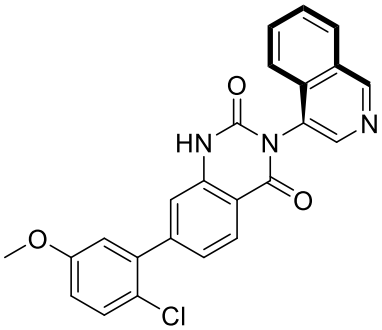
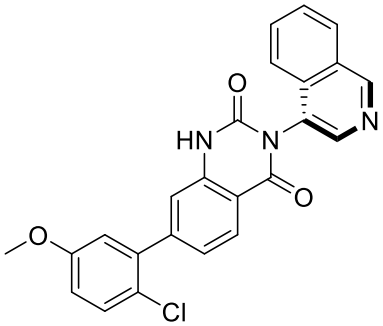
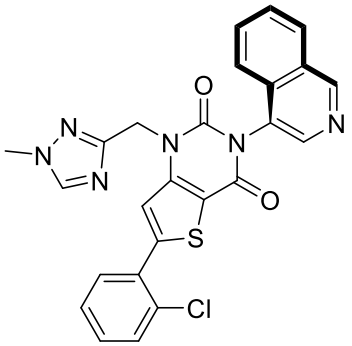

,

,

,

,

,

,

,

,

,

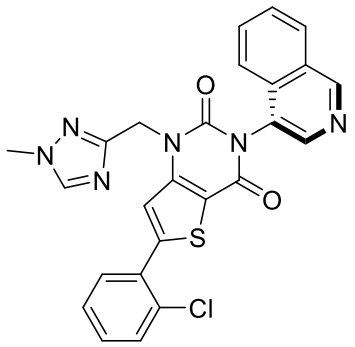
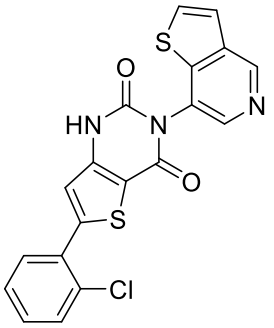
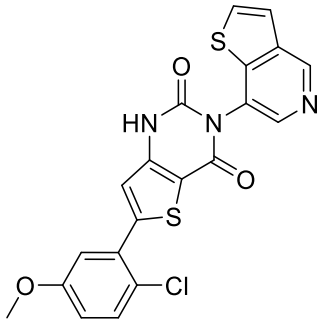
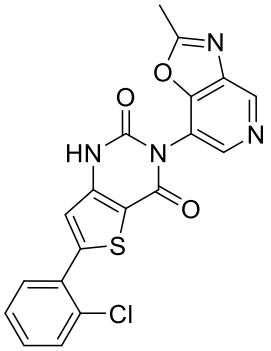
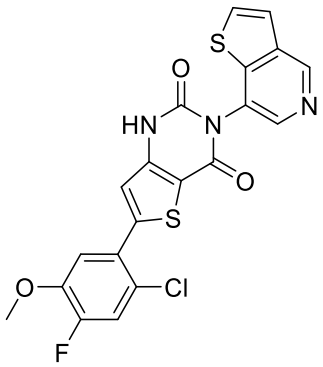
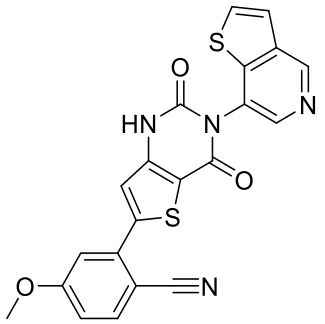
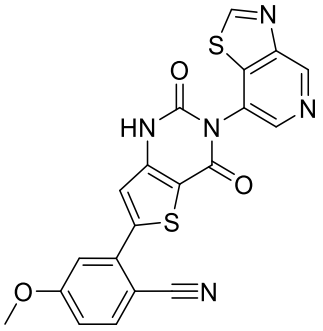
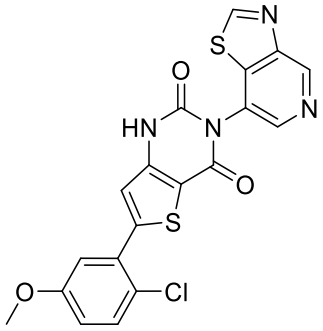
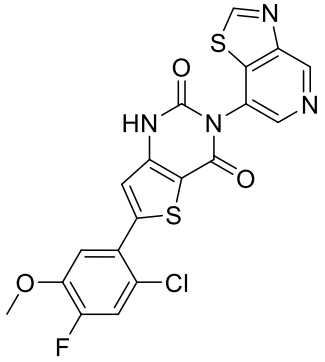
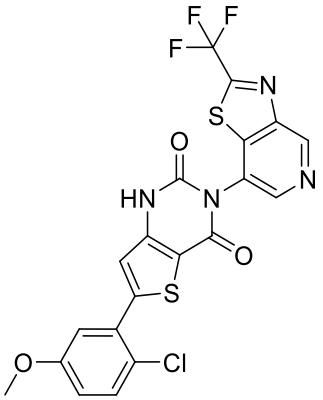
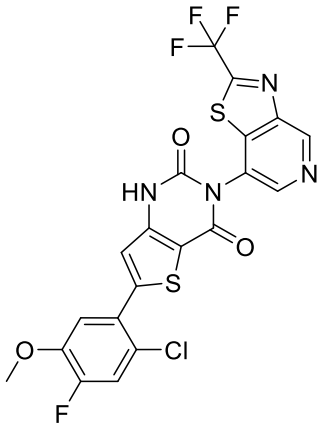
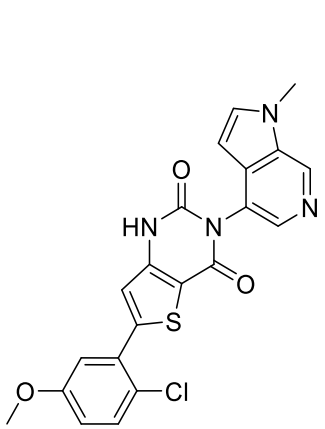

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

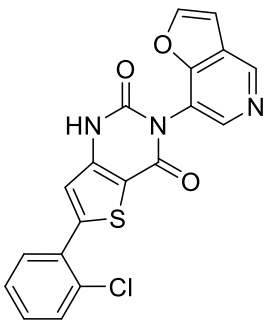
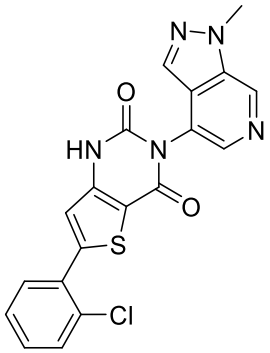
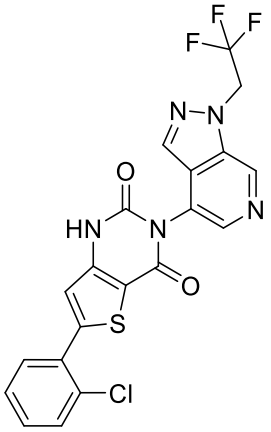
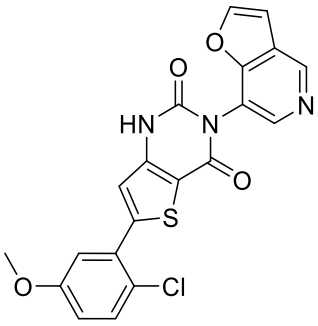
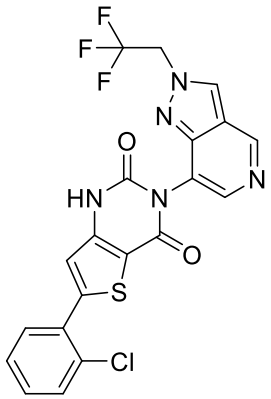
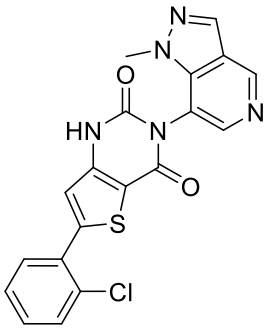
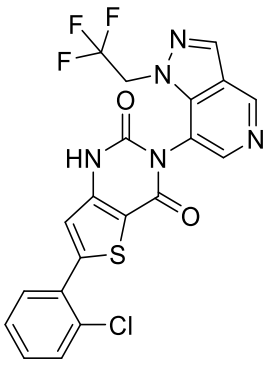
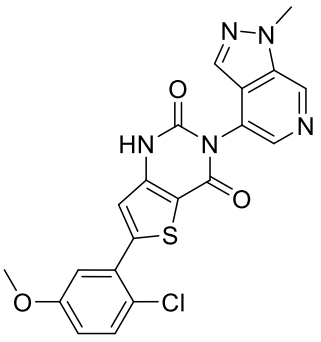
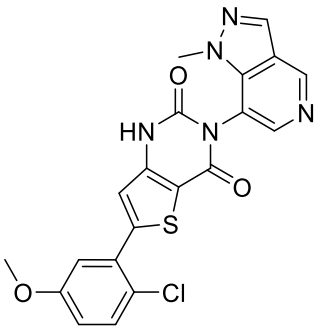
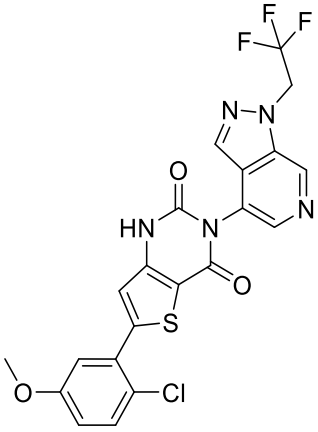
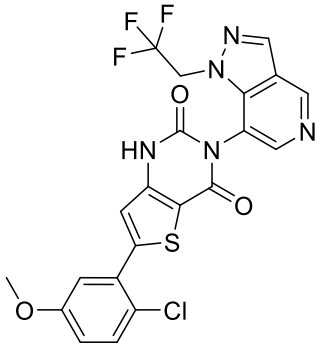
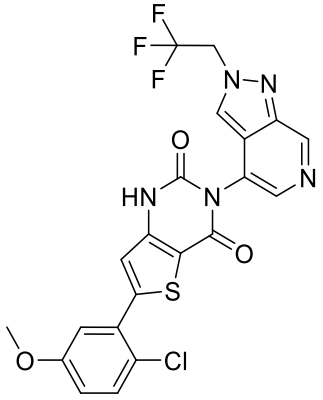

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

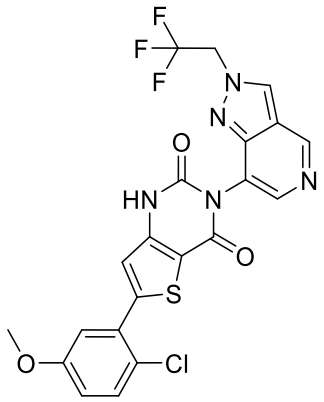
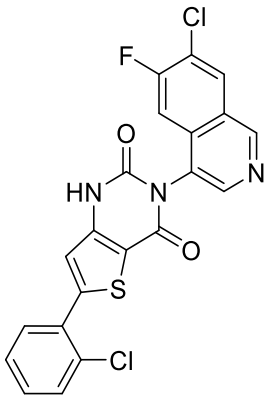
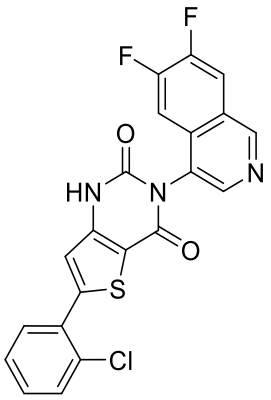
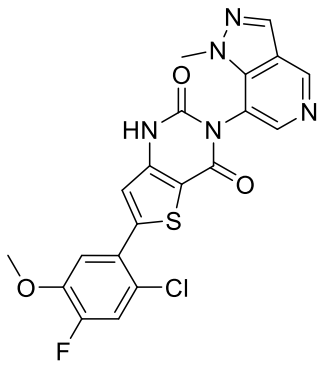
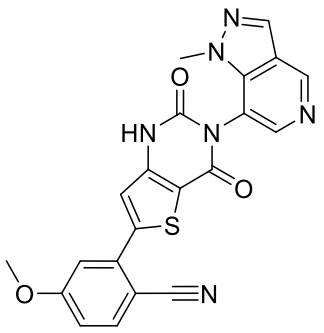
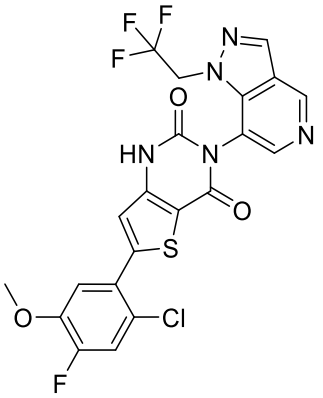
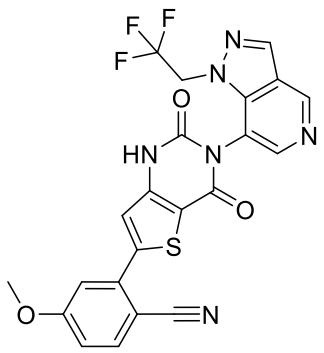
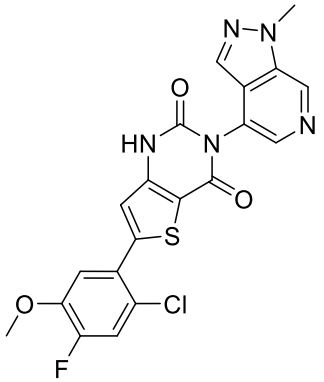
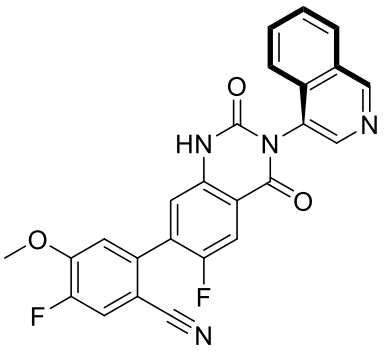
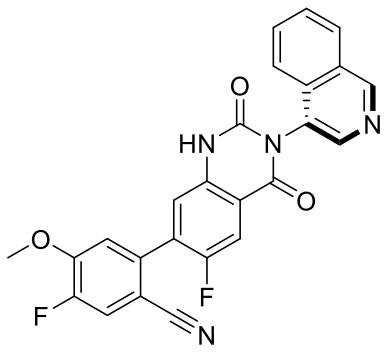
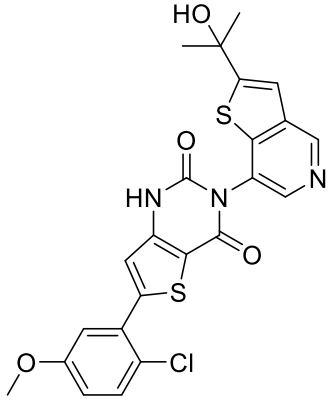
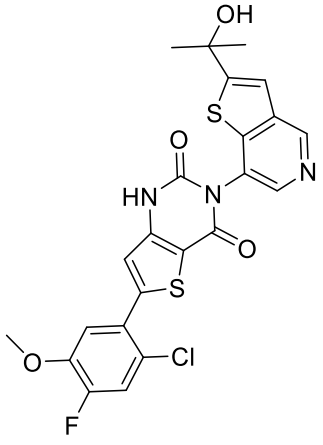

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

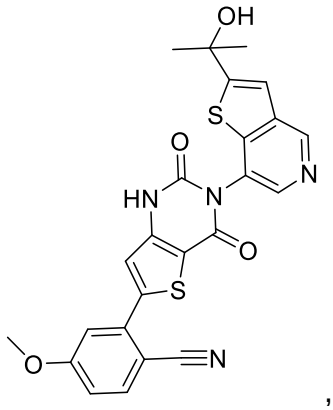
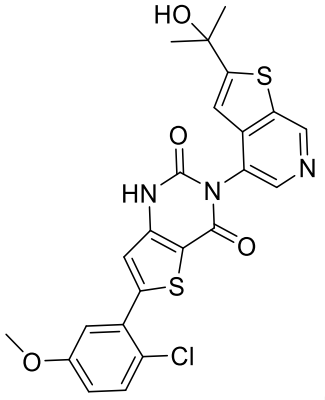
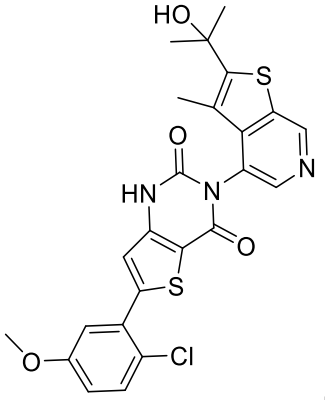
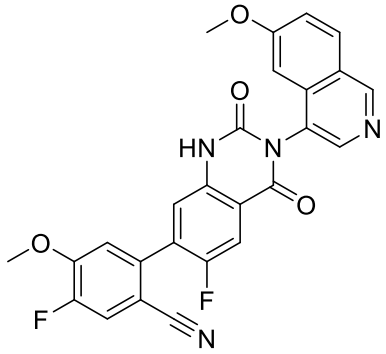
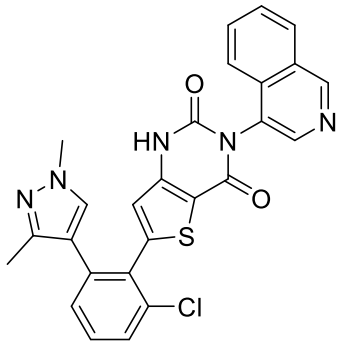
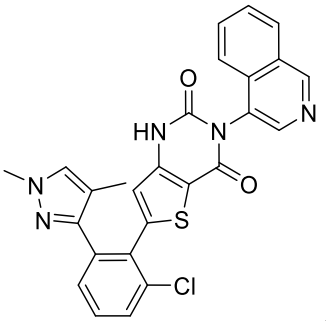
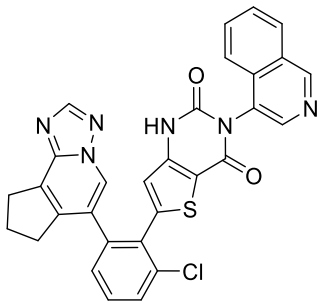
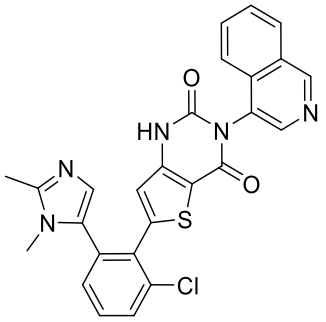
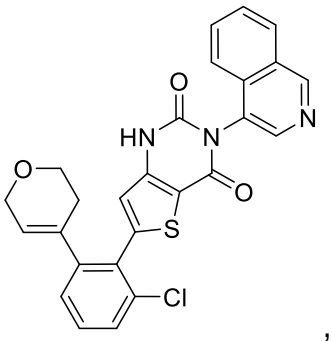
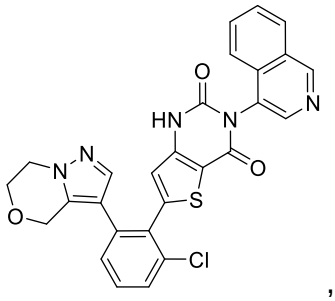
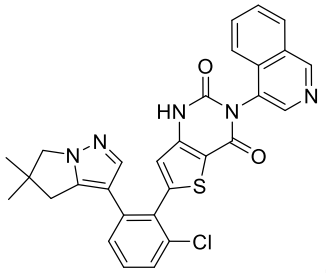
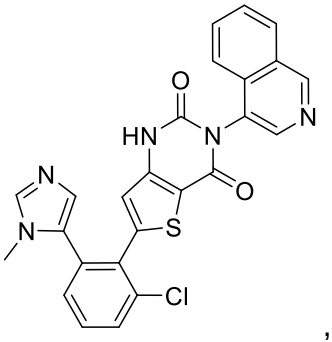
,

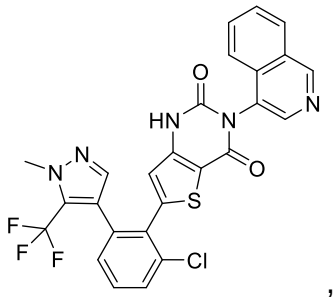
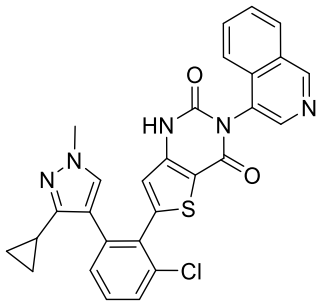
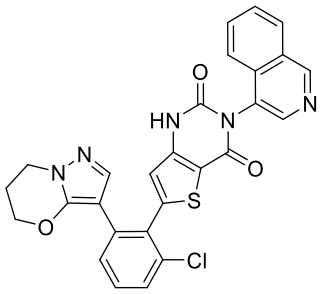
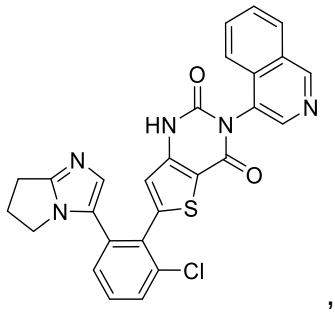
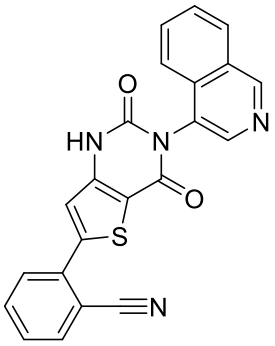
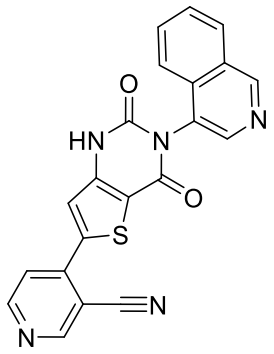
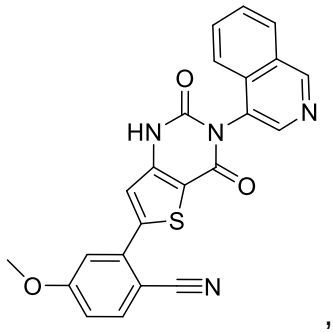
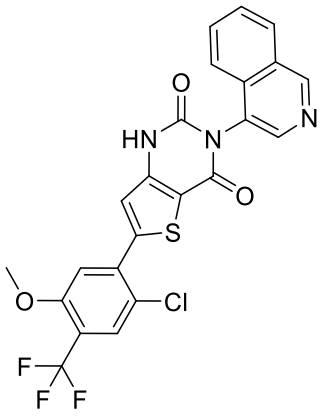
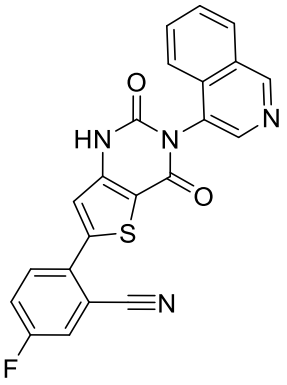
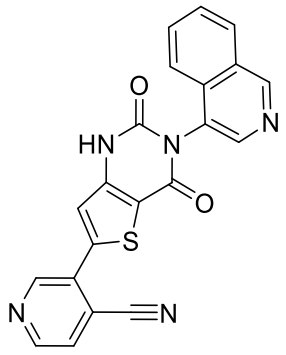
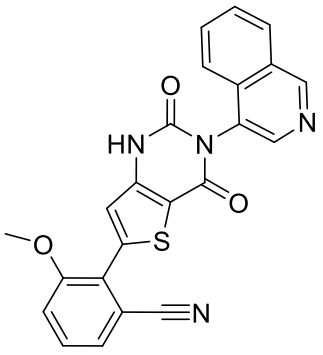
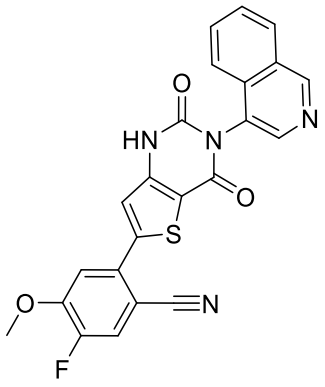
,

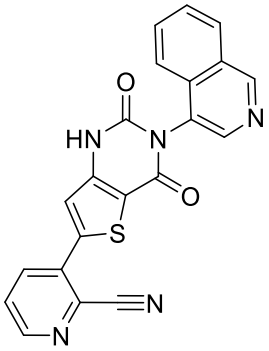
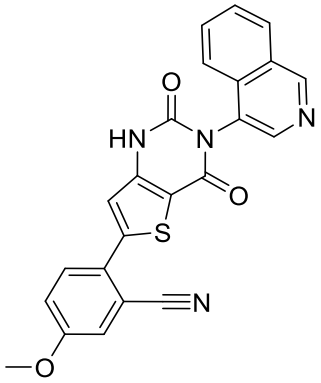
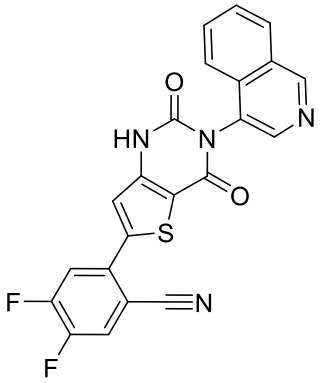
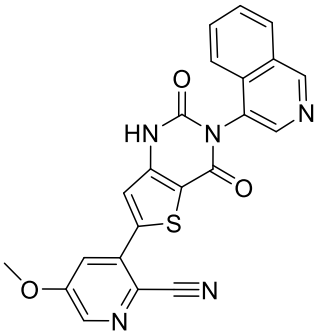
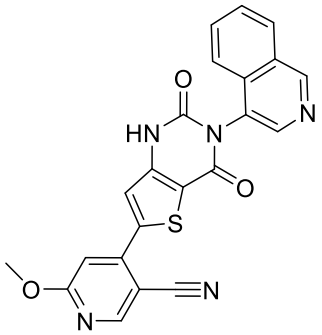
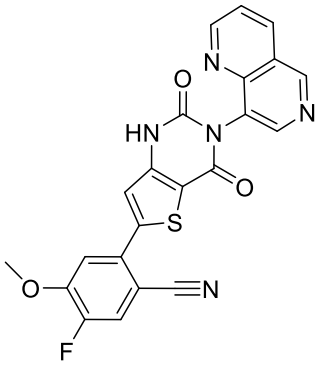
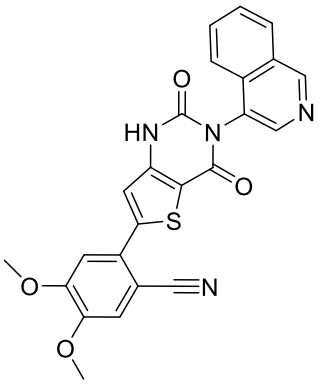
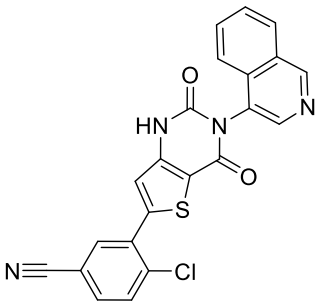
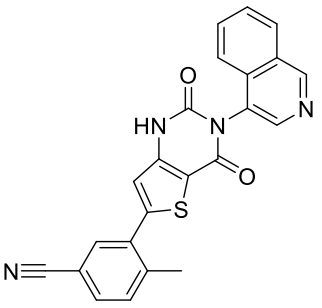
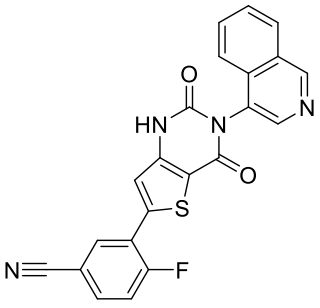
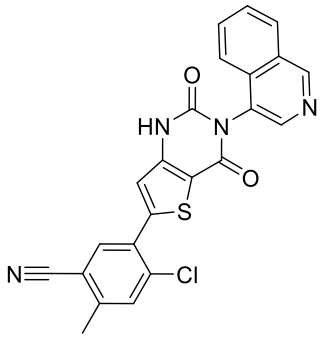
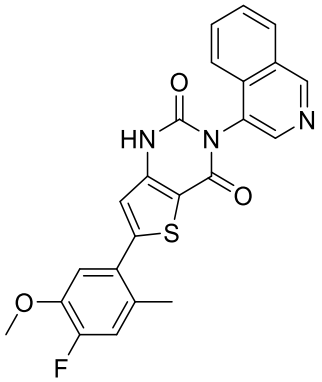
,

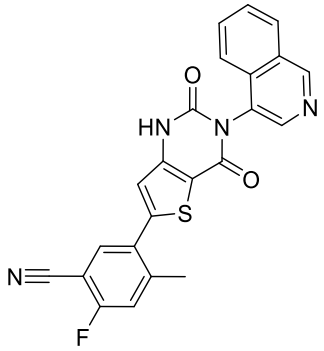
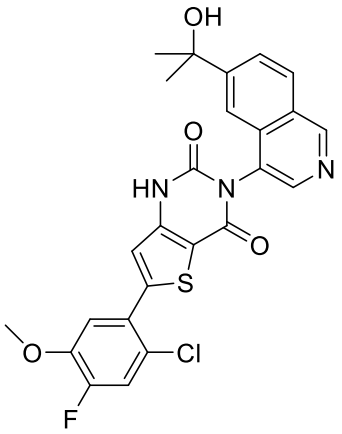
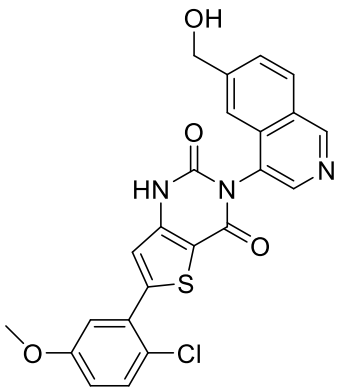
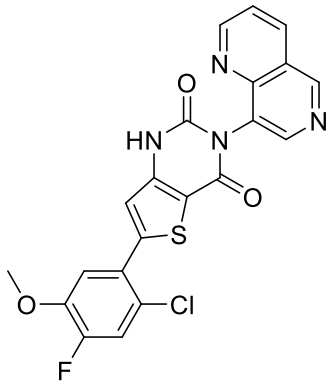
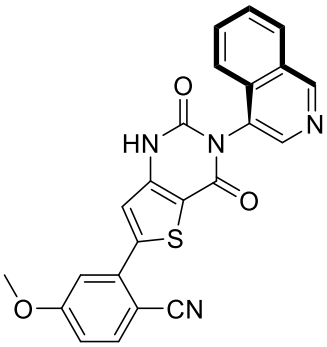
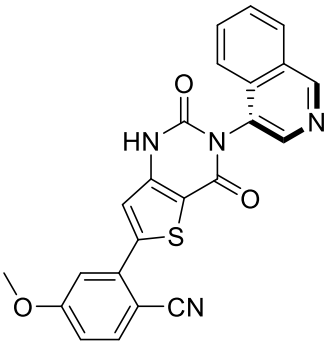
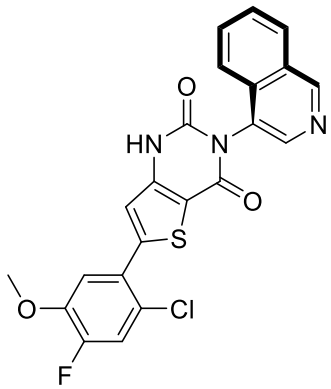
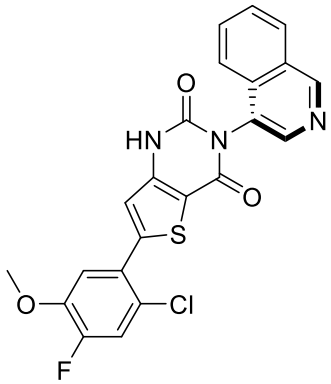
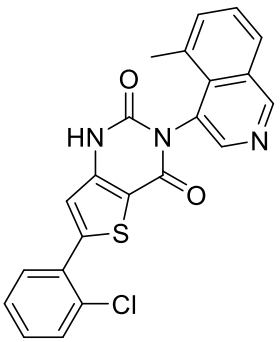
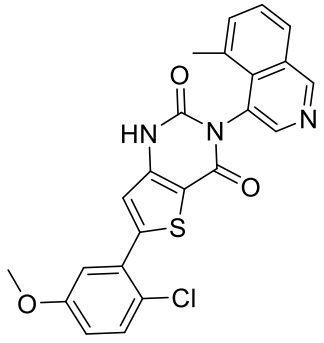
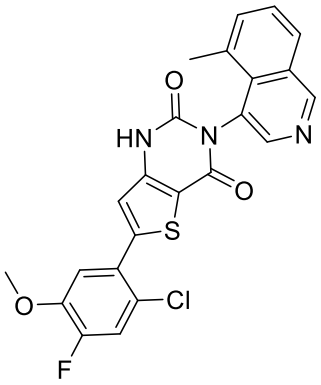
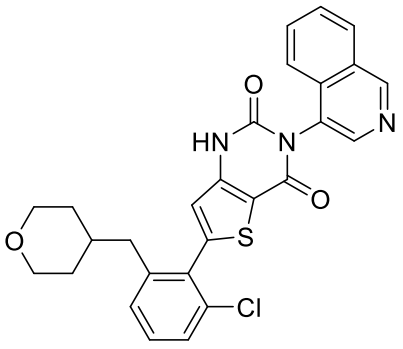

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

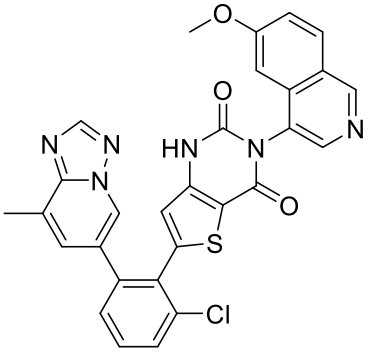
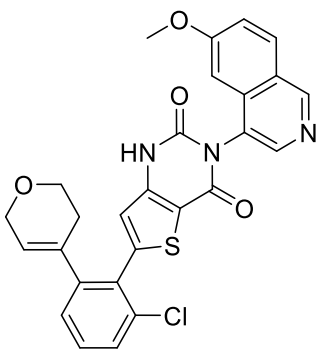
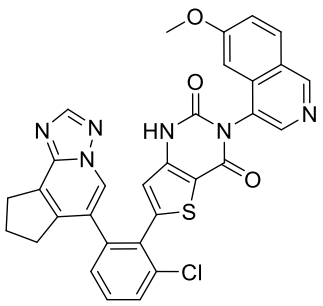
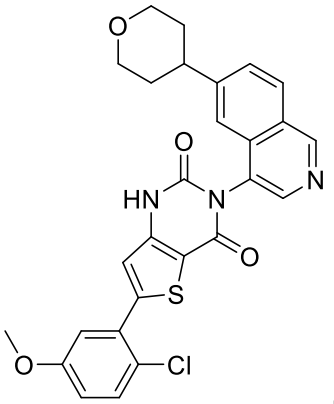
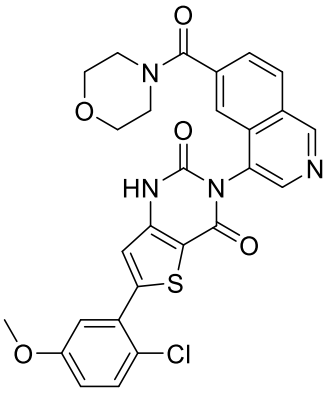
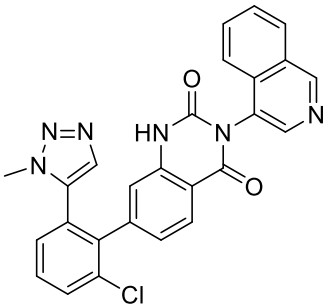
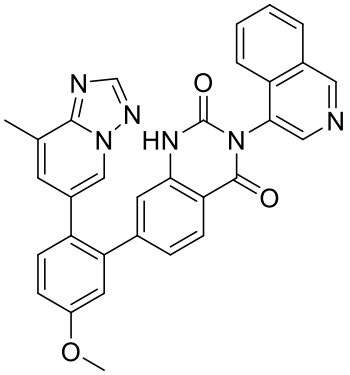
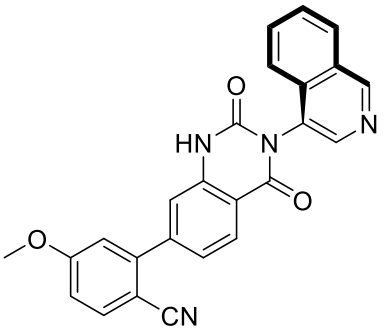
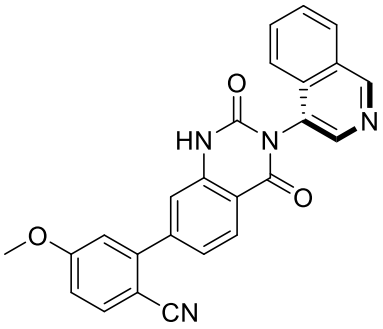
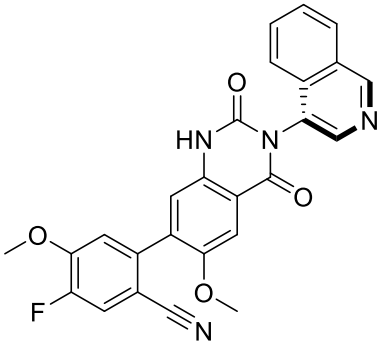
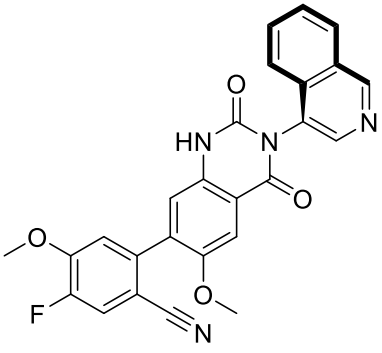
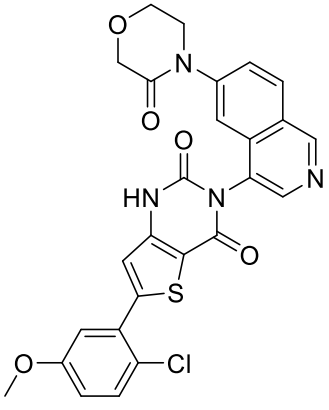

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

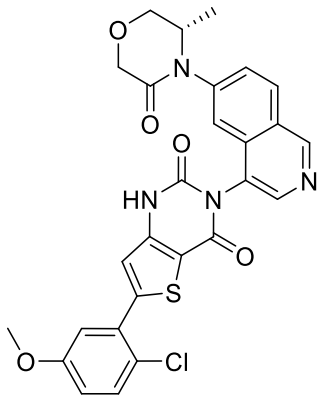
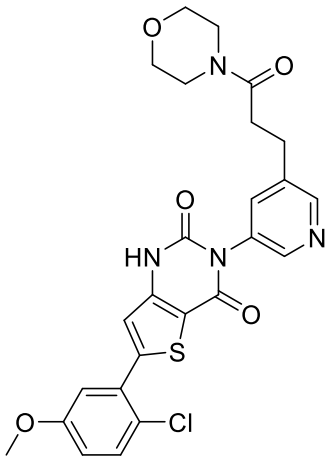
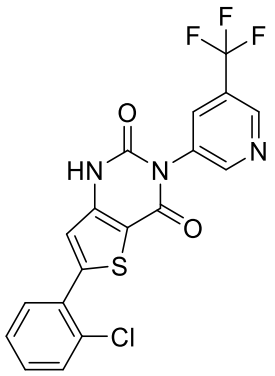
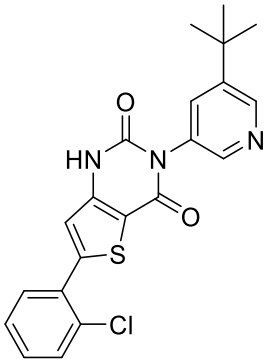
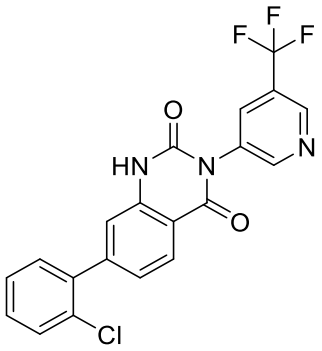
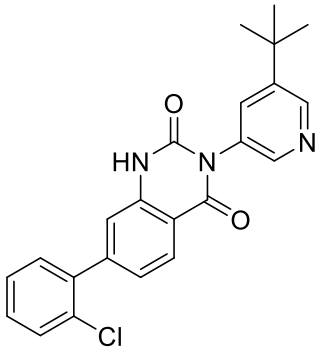
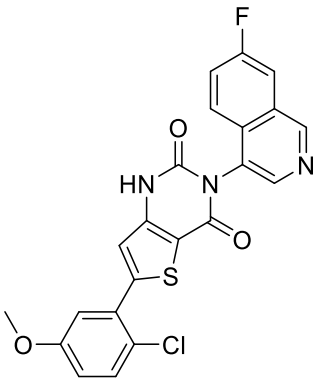
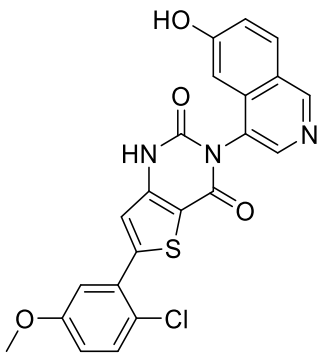
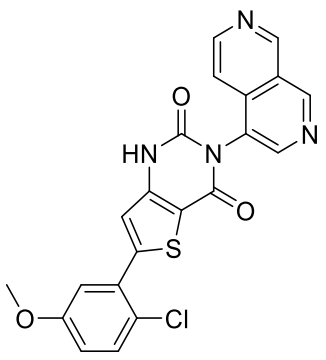
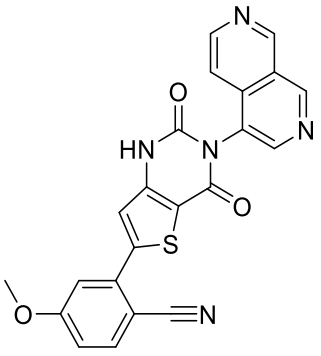
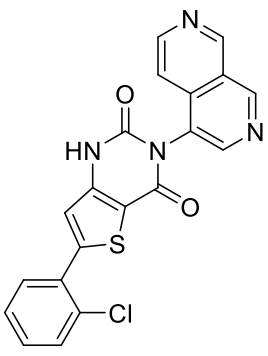
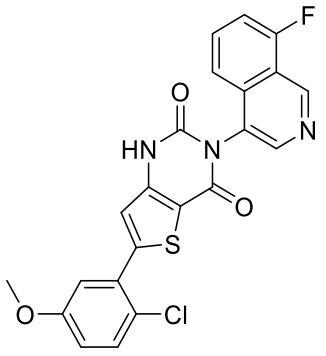

OH
S
O
HN
N
N
O
S
O
N
,

HO
S
O
HN
N
N
O
S
O
Cl
,

HO
S
O
HN
N
N
O
S
O
Cl
,

O
O
HN
N
N
O
O
F
F
N
,

O
HN
N
N
N
O
S
Cl
,

O
HN
N
N
N
O
S
Cl
,

O
HN
N
N
N
N
O
S
Cl
,

O
HN
N
N
N
O
S
Cl
,

O
HN
N
O
O
S
Cl
,

O
HN
N
N
N
O
S
Cl
,

O
HN
N
N
N
O
S
Cl
,

O
HN
N
N
N
O
S
Cl
,

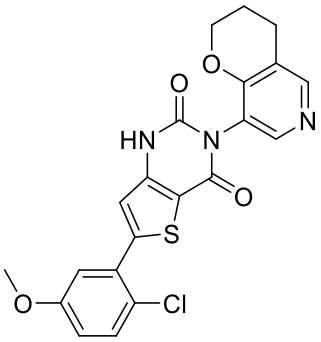
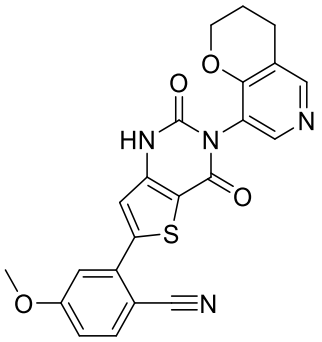
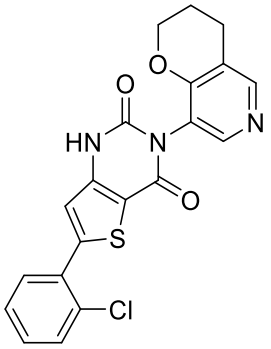
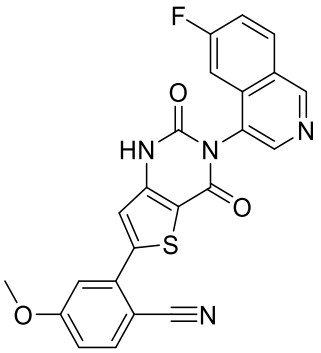
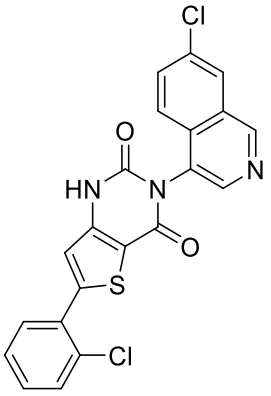
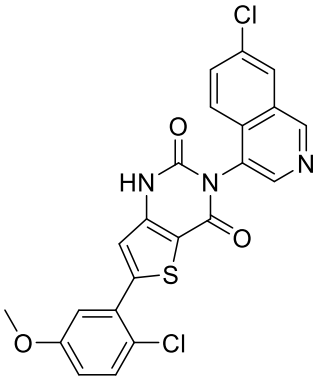
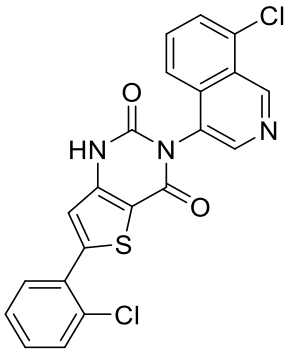
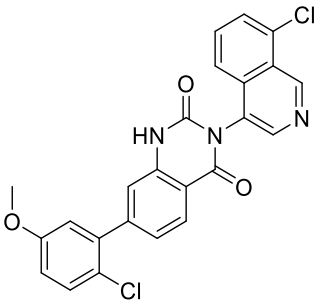
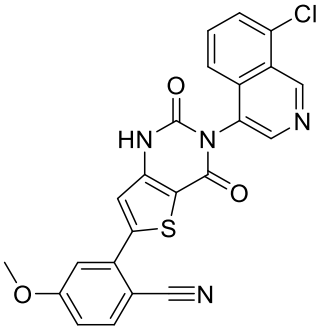
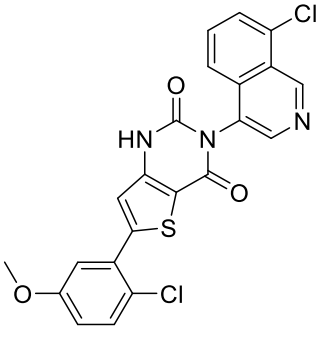
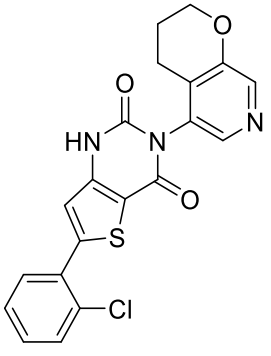
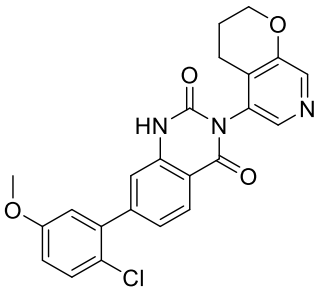

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

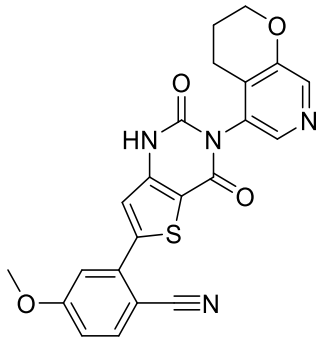
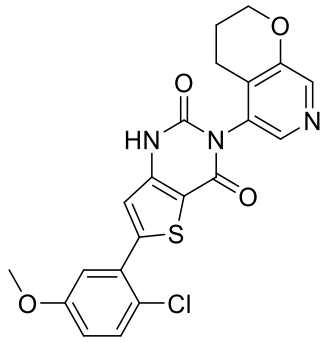
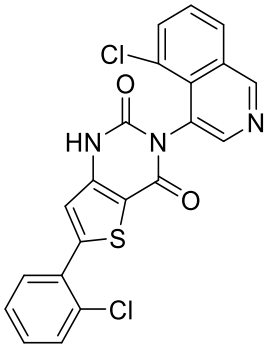
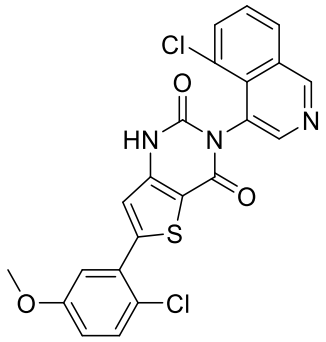
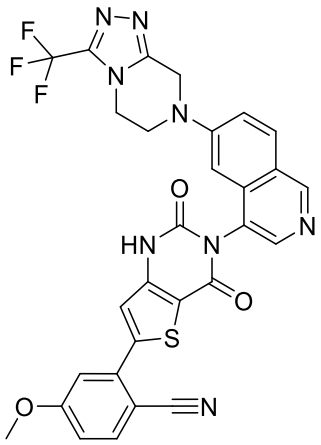
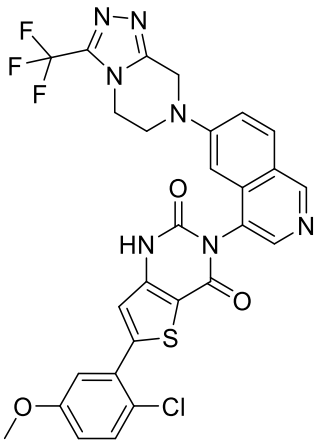
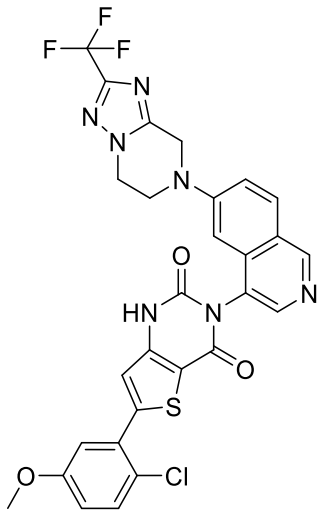
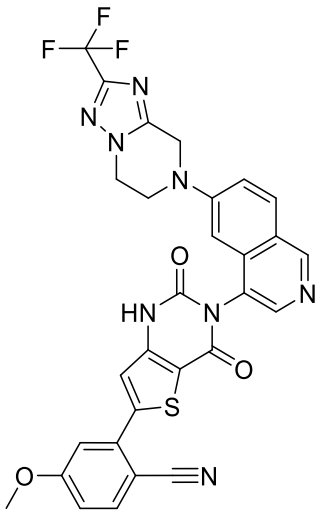
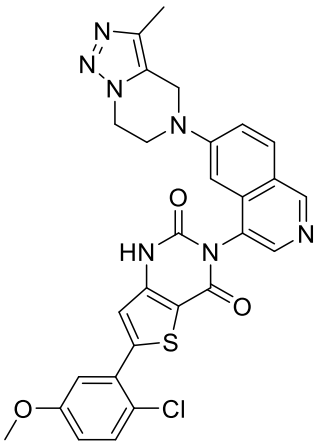
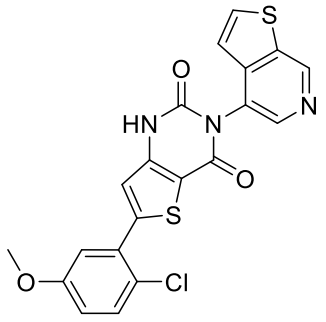
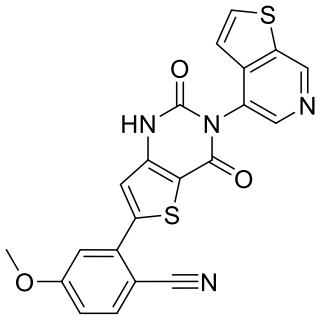
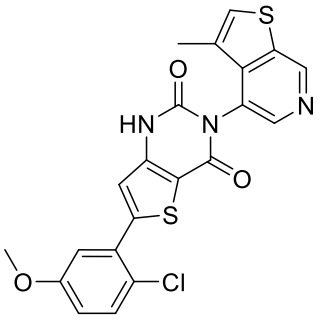

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

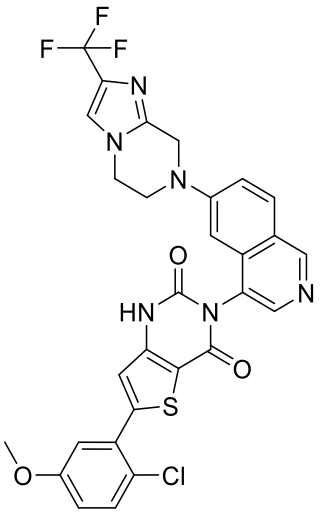
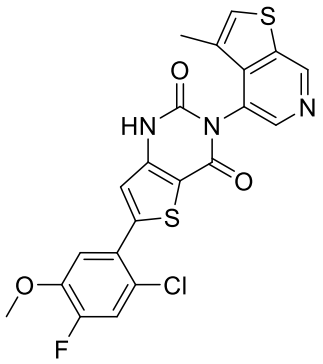
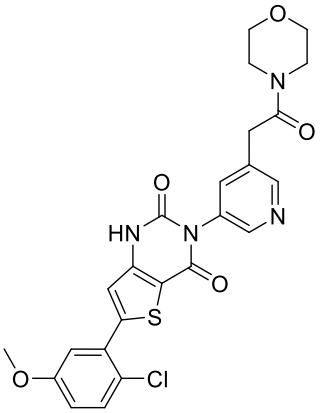
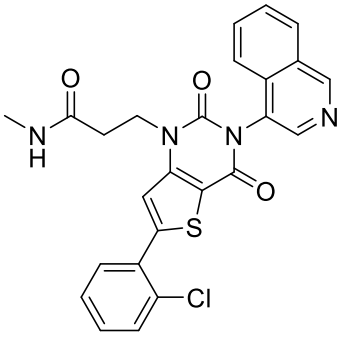
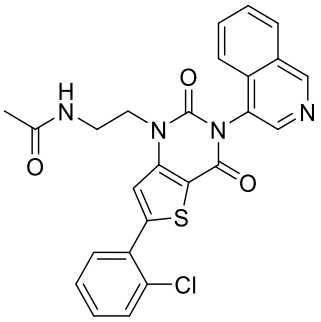
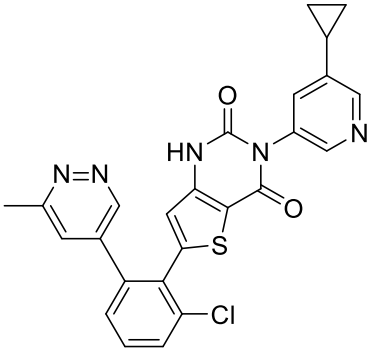
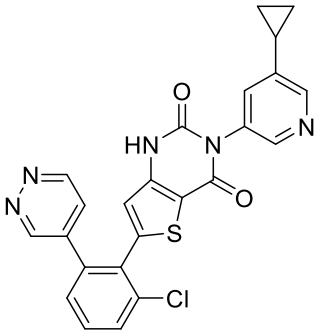
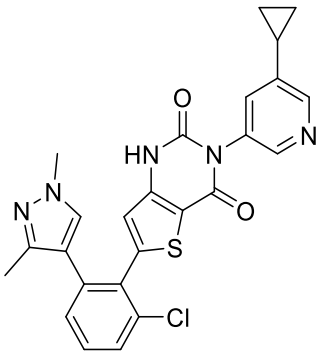
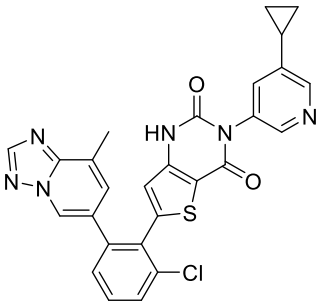
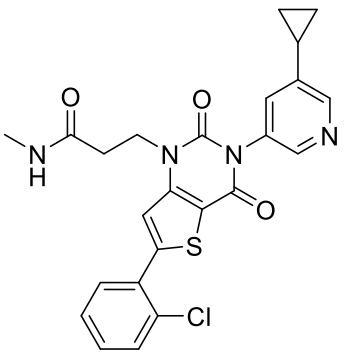
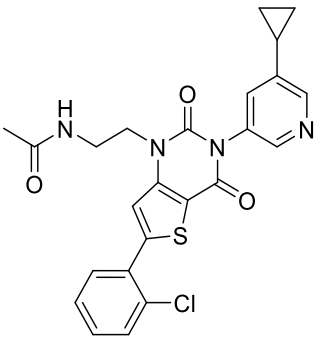
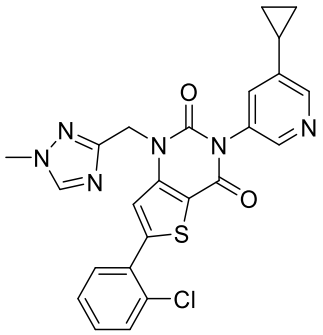

O
HN
N
O
N
S
O
N
F
,

OH
O
HN
N
O
N
S
O
Cl
F
,

OH
O
HN
N
O
N
S
O
Cl
,

N
O
HN
N
O
N
S
O
Cl
F
,

O
HN
N
O
N
S
O
CN
,

O
HN
N
O
N
S
O
CN
,

O
HN
N
O
N
S
O
Cl
F
,

O
HN
N
O
N
S
O
Cl
F
,

O
HN
N
O
N
S
O
Cl
,

O
HN
N
O
N
S
O
Cl
,

O
HN
N
O
N
S
O
Cl
F
,

O
HN
N
O
N
S
O
O
Cl
,

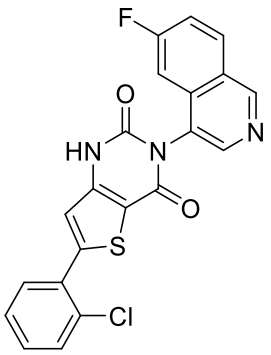
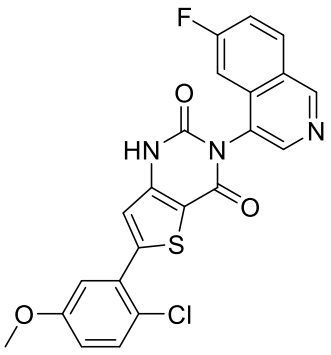
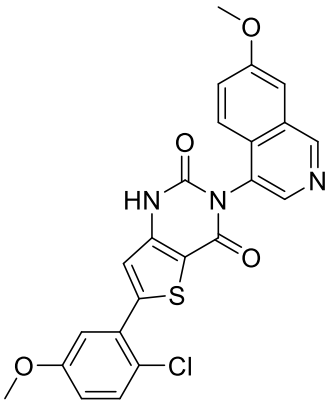
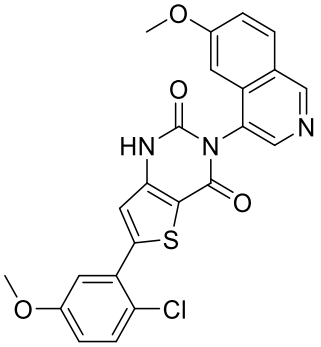
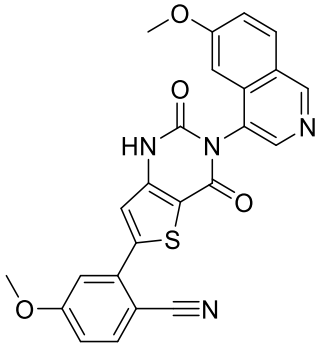
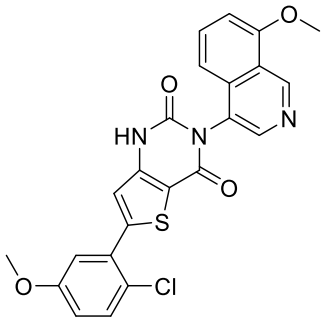
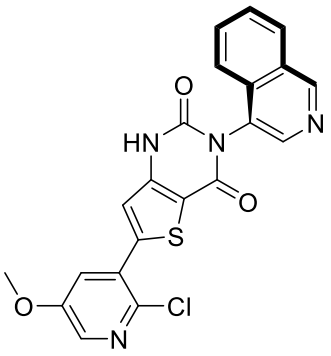
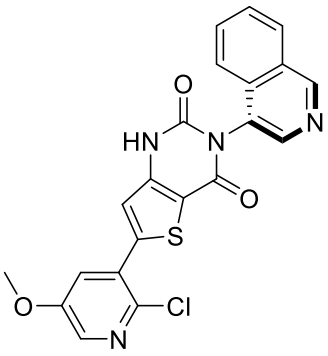
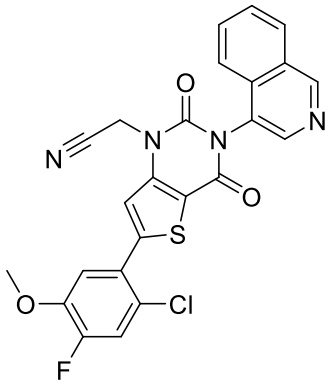
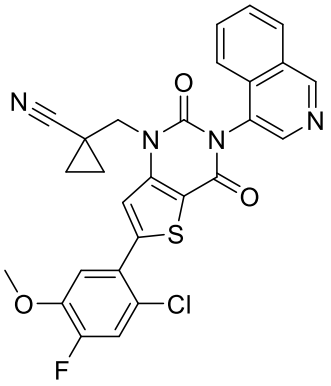
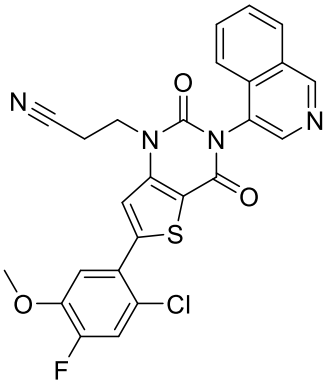
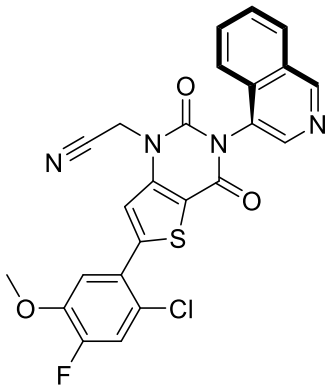

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

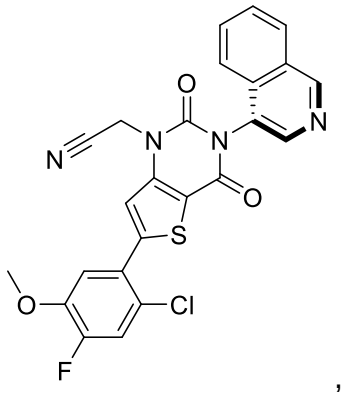
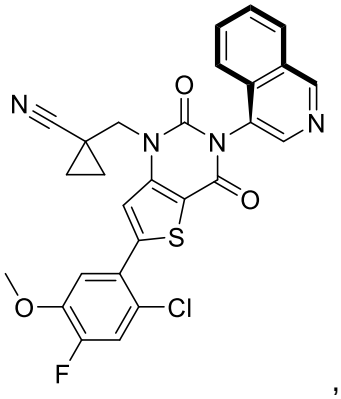
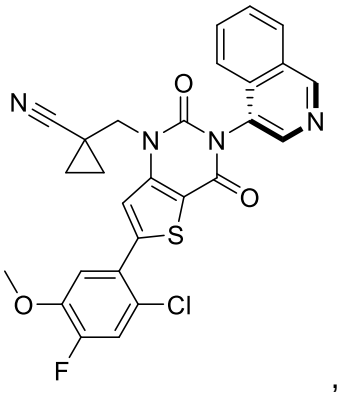
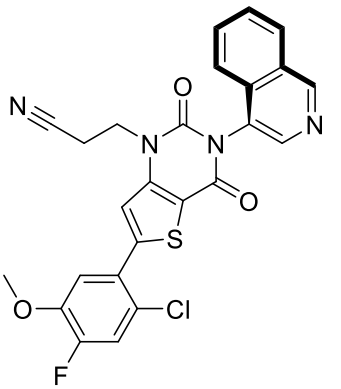
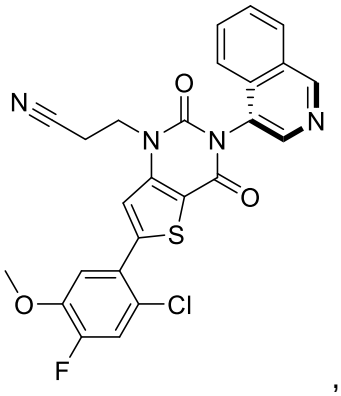
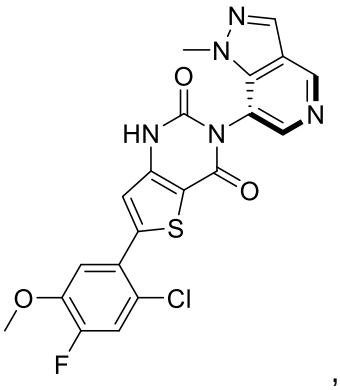
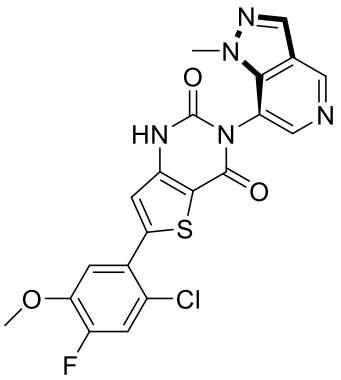
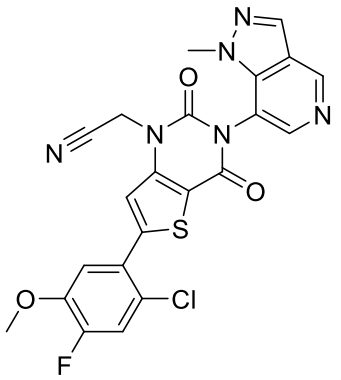
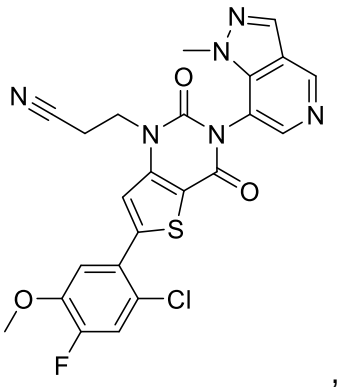
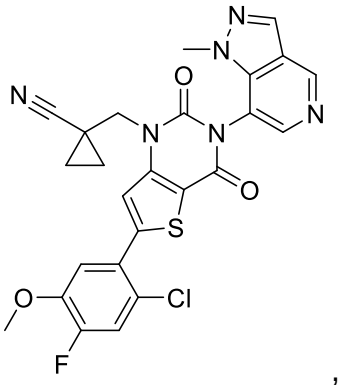
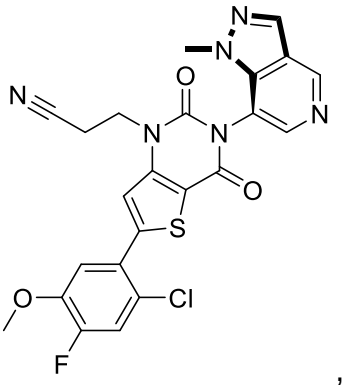
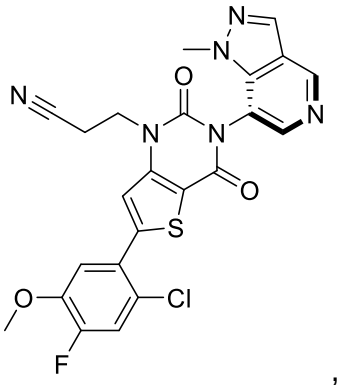

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

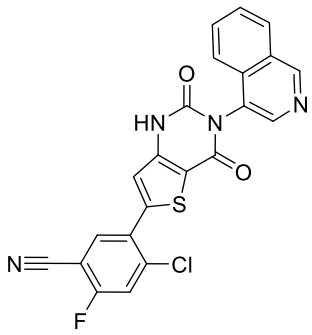
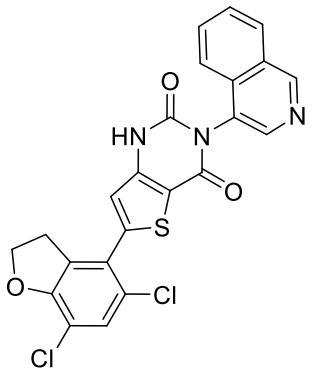
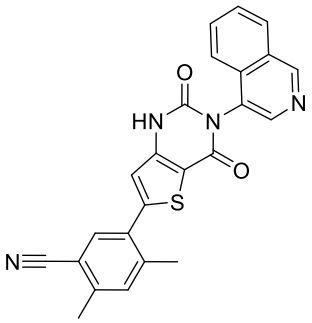
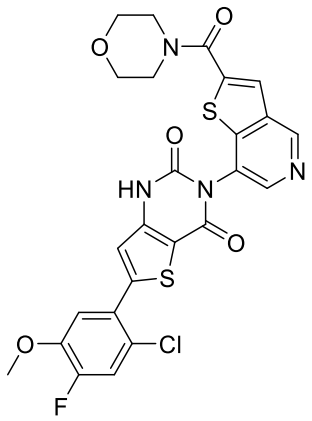
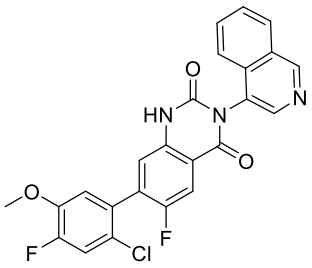
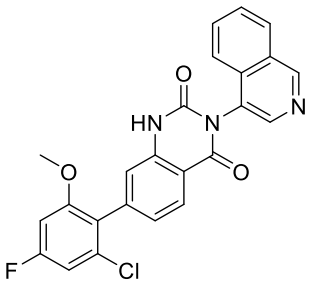
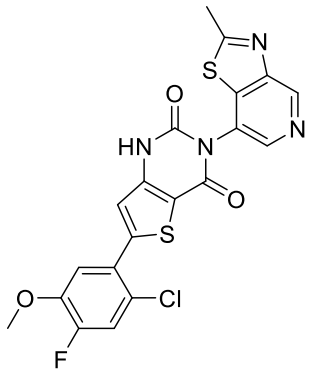
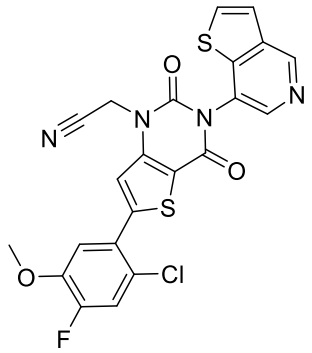
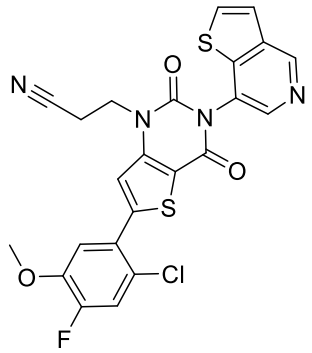
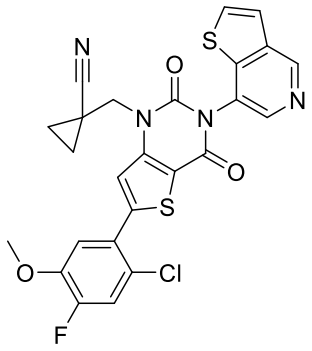
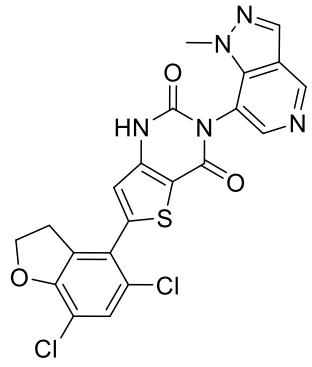
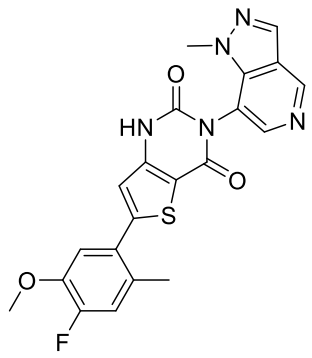

O
HN
N
O
N
O
S
O
Cl
,

O
HN
N
O
N
O
S
O
N
,

O
HN
N
O
N
O
S
Cl
,

F
O
HN
N
O
N
S
O
N
,

Cl
O
HN
N
O
N
S
Cl
,

Cl
O
HN
N
O
N
S
O
Cl
,

Cl
O
HN
N
O
N
S
O
Cl
,

Cl
O
HN
N
O
N
O
S
Cl
,

Cl
O
HN
N
O
N
S
O
N
,

Cl
O
HN
N
O
N
S
O
Cl
,

O
HN
N
O
N
O
S
Cl
,

O
HN
N
O
N
O
Cl
,

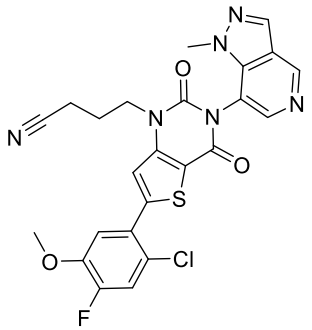
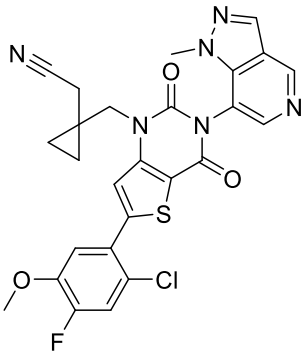
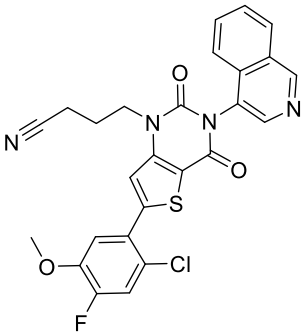
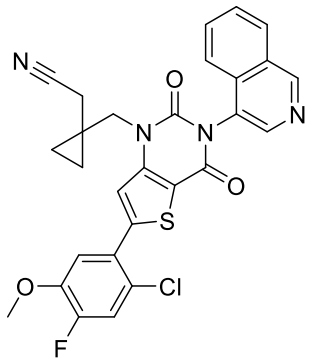
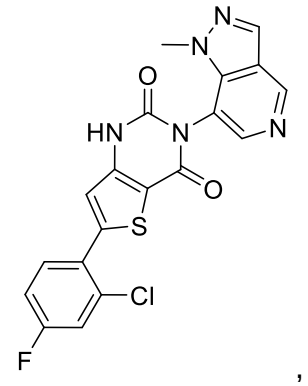
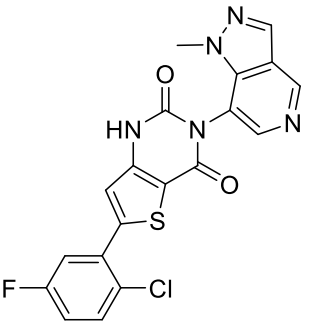
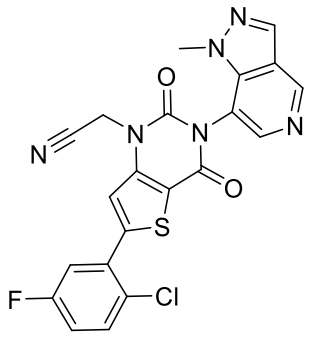
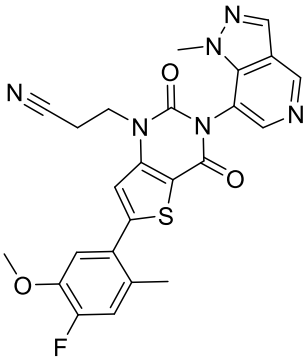
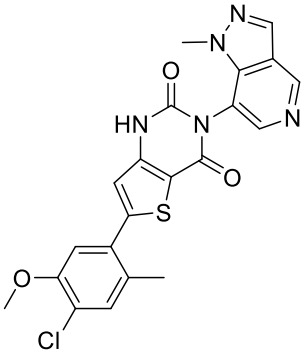
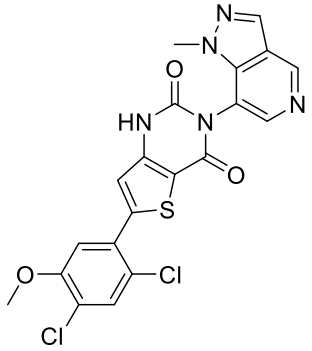
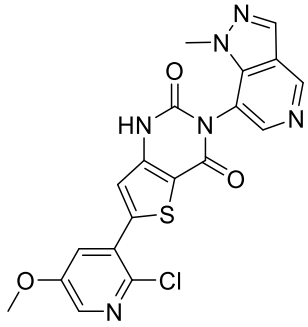
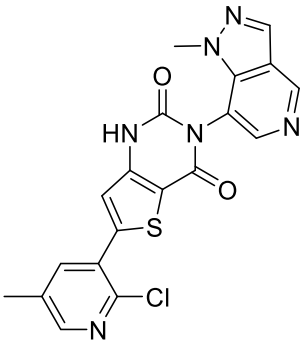

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

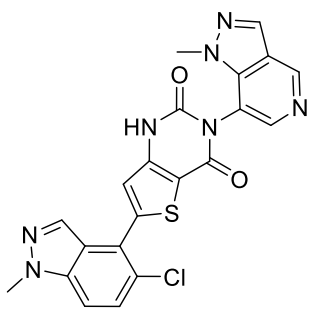
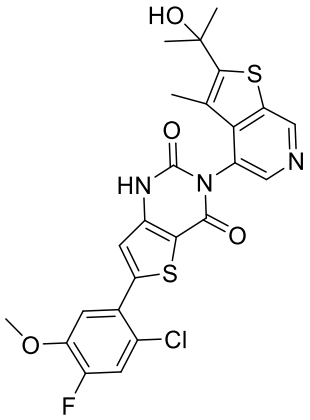
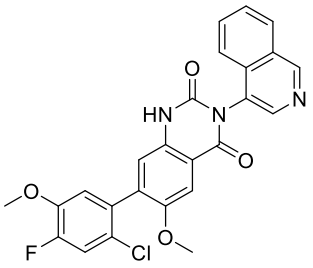
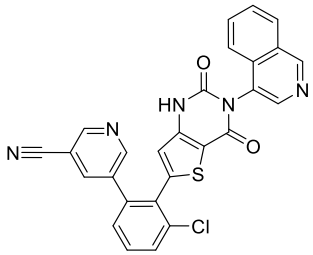
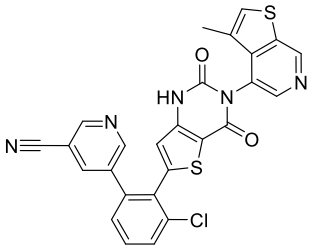
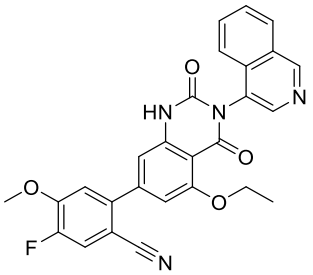
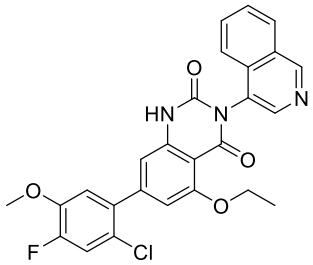
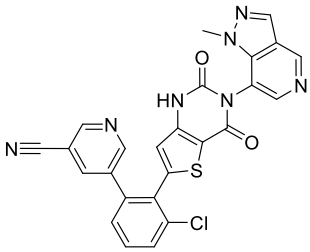
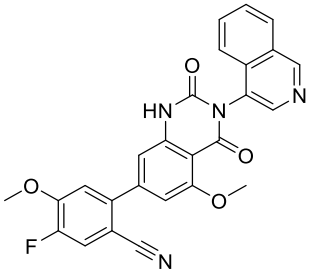
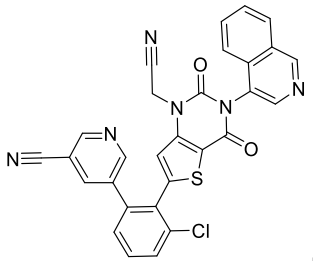
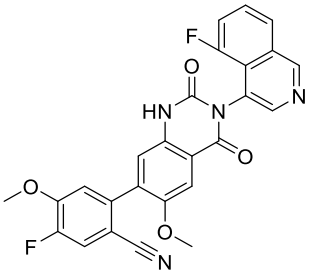
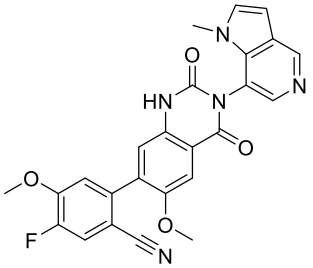
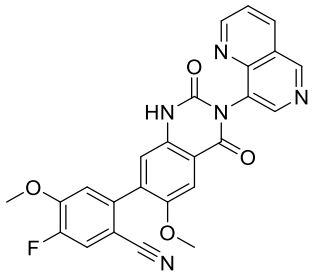
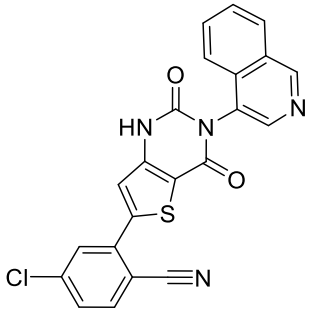
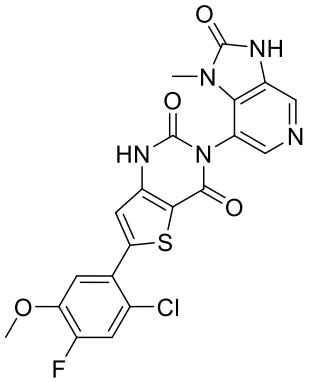

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

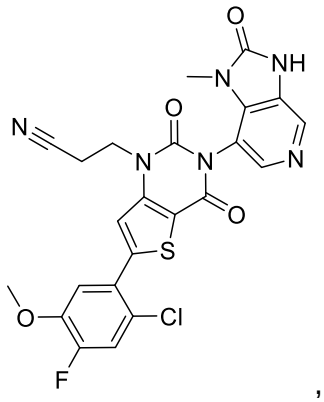
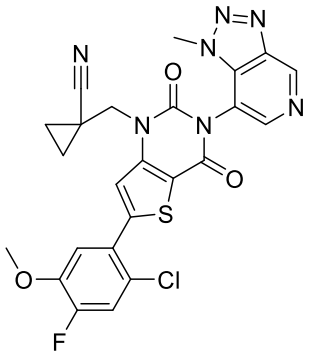
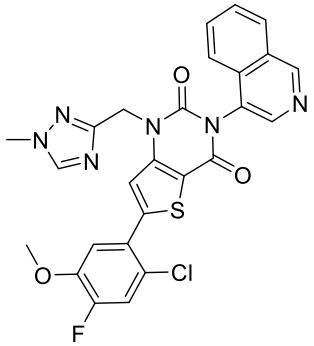
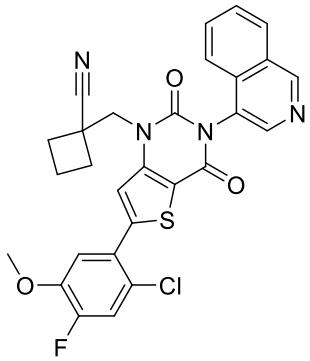
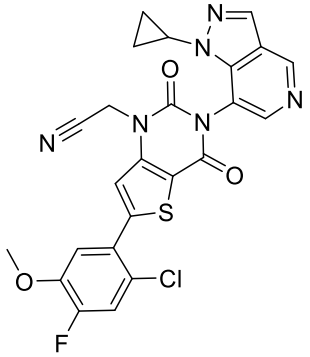
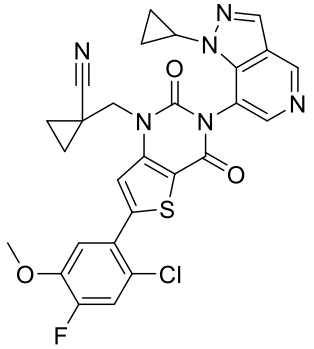
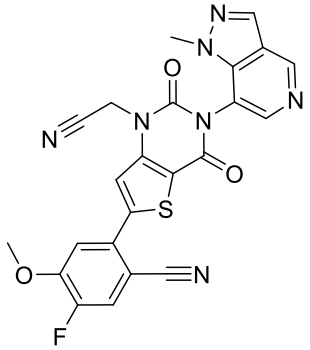
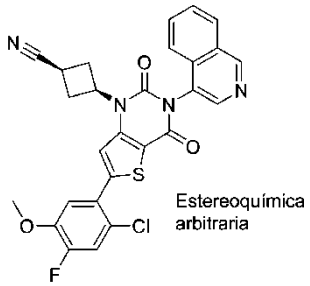
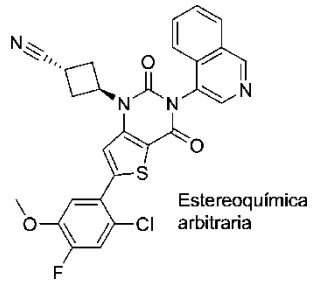
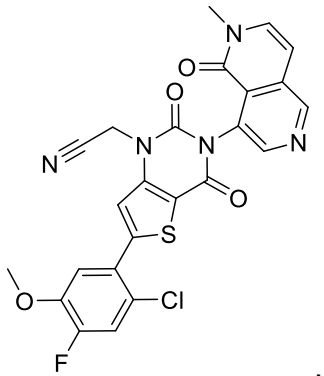
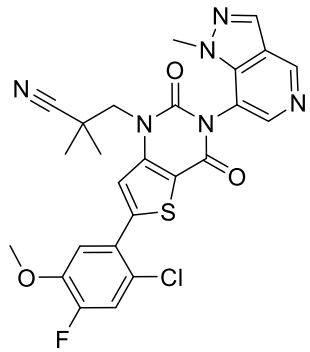
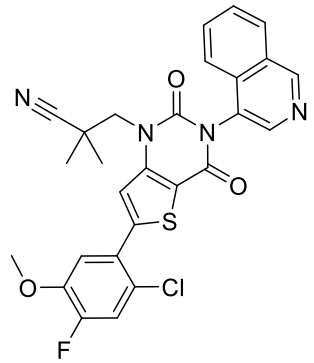

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

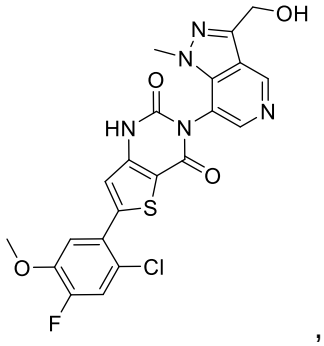
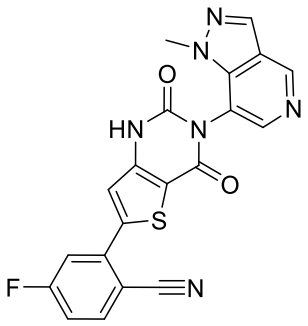
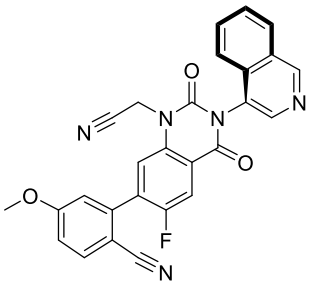
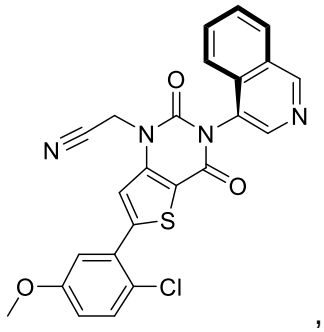
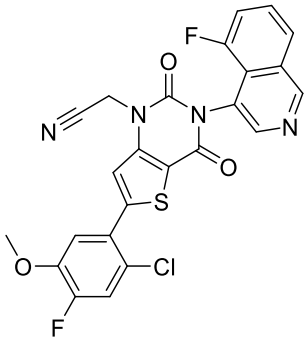
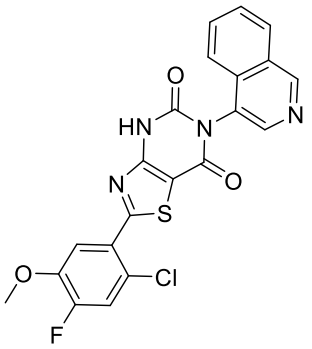
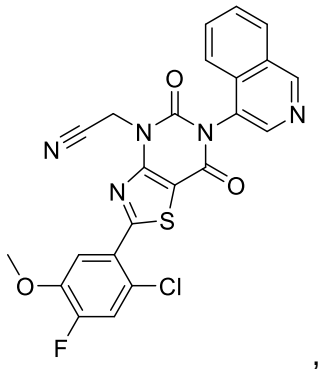
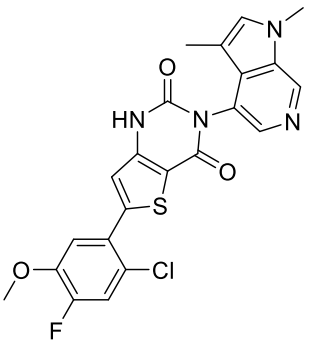
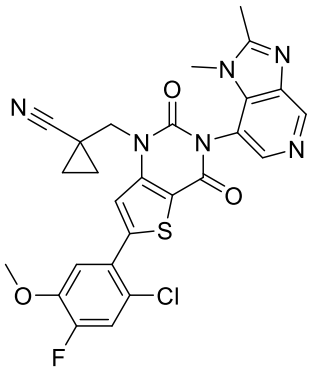
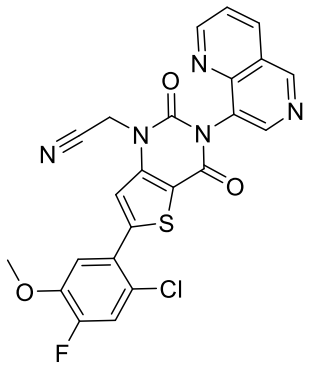
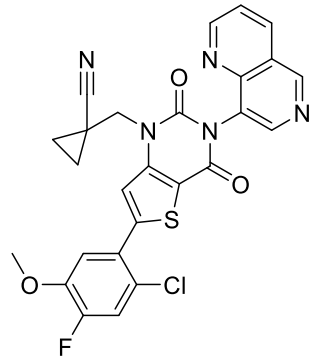
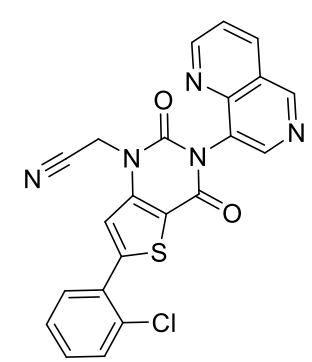

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

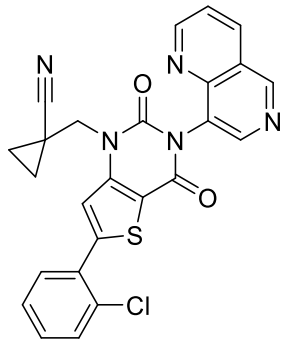
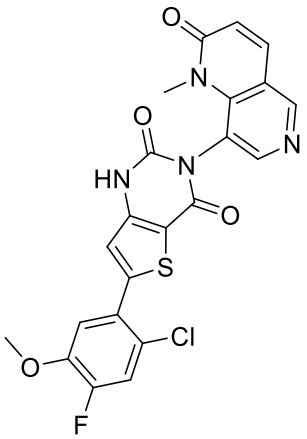
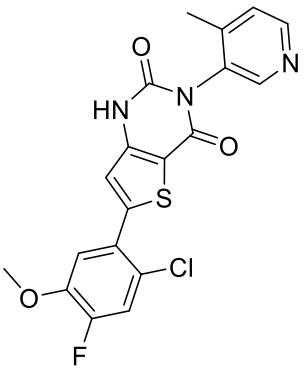
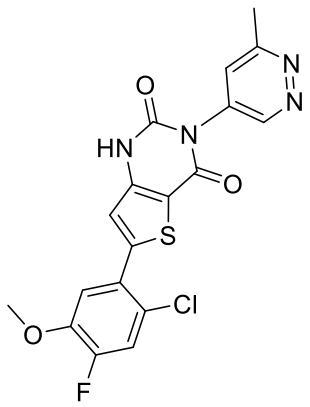
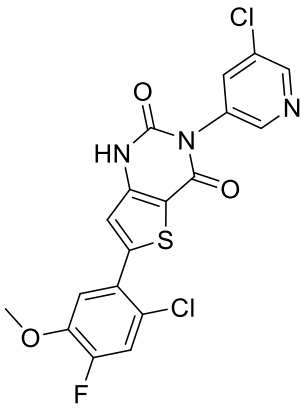
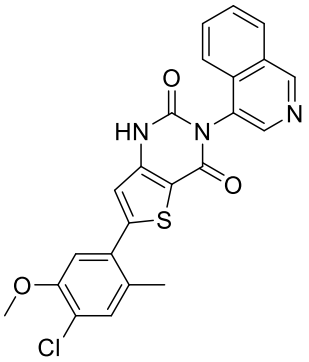
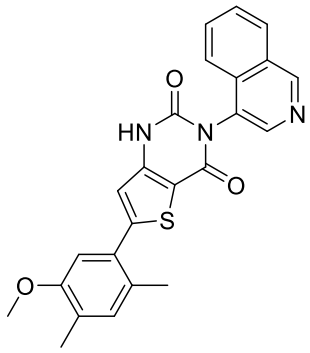
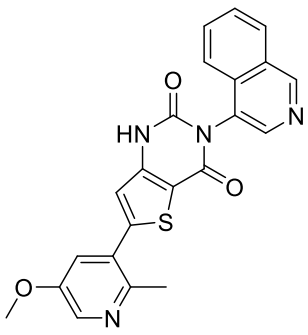
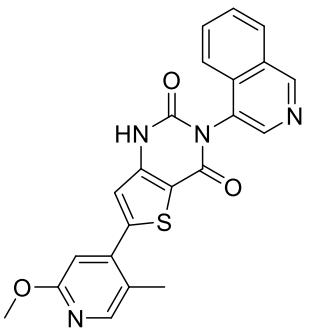
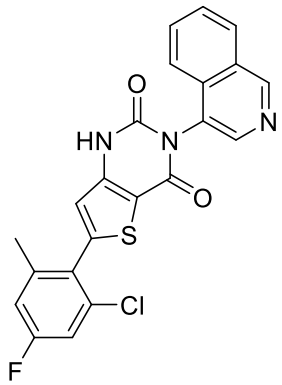
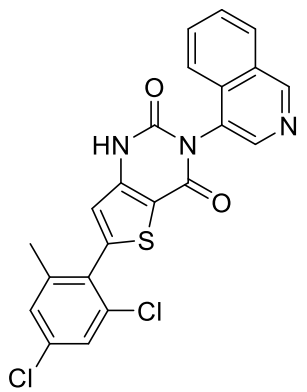
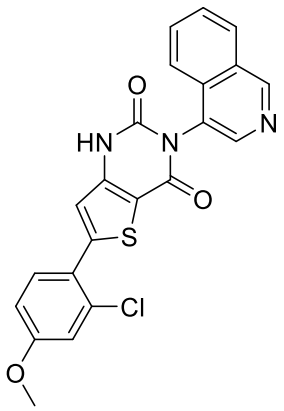

,

,

,

,

,

,

,

Estereoquímica arbitraria
,

Estereoquímica arbitraria
,

,

,

,

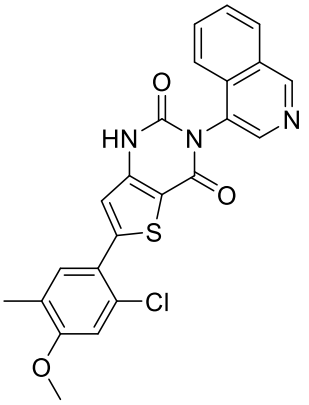
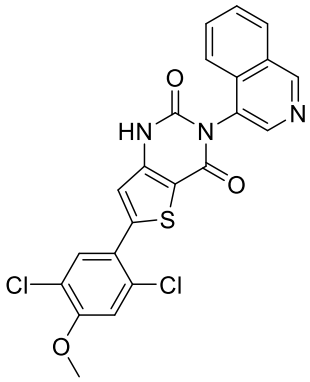
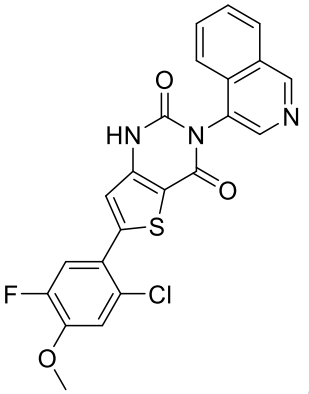
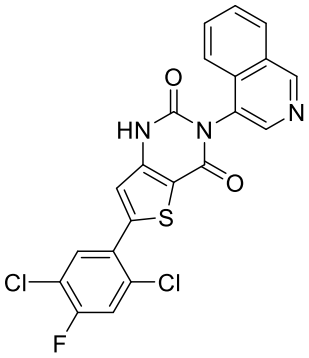
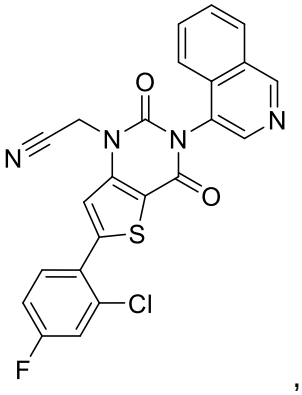
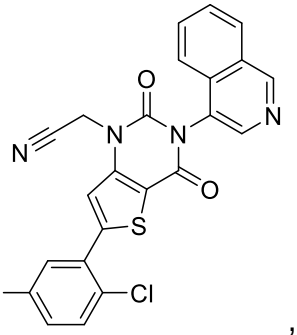
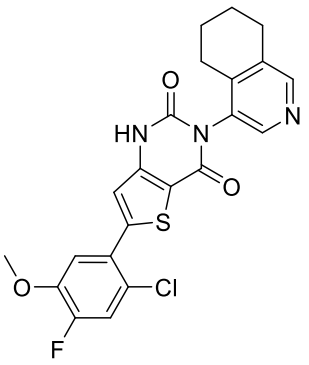
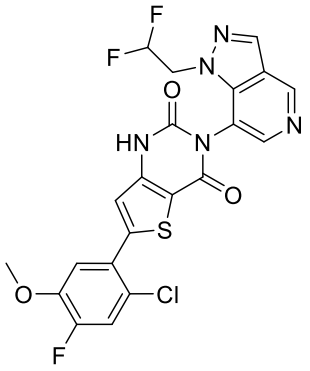
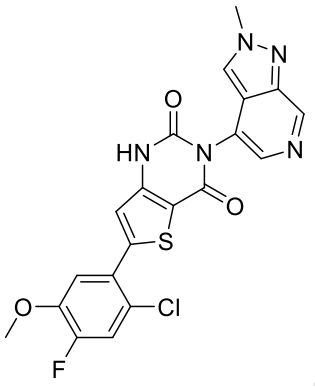
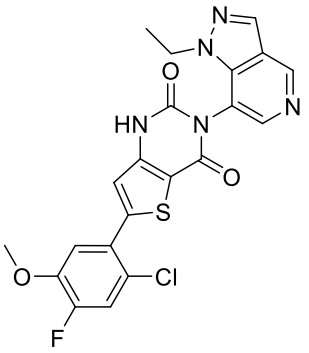
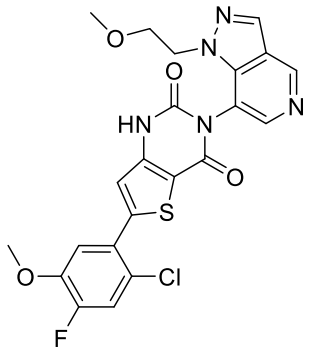
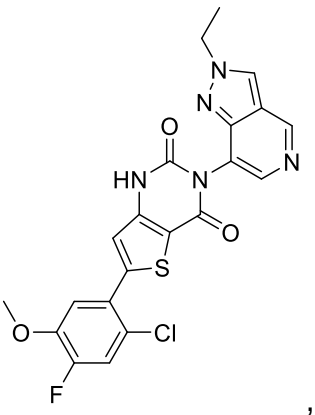

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

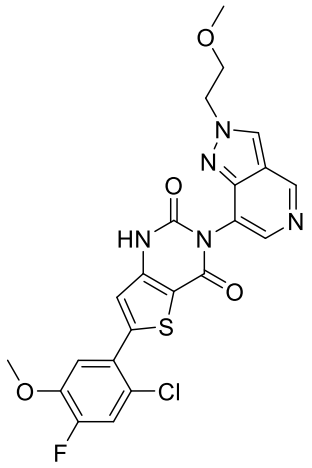
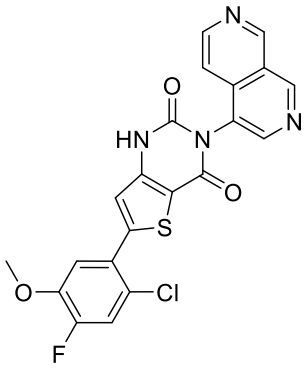
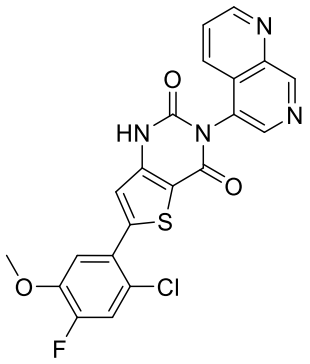
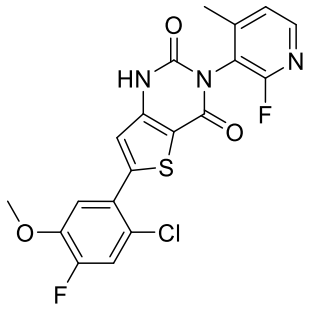
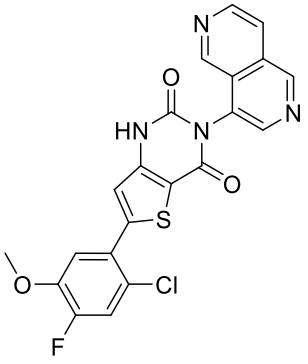
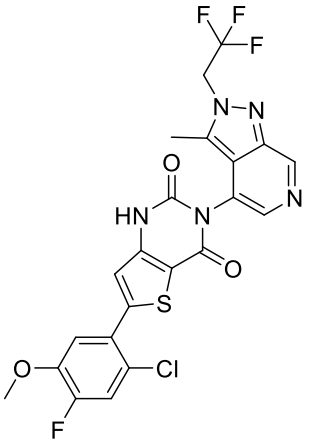
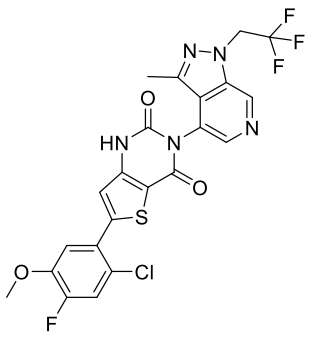
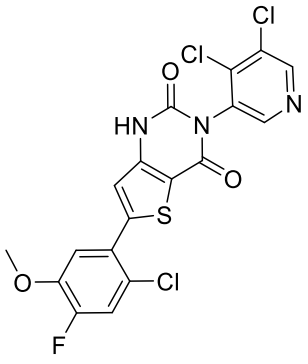
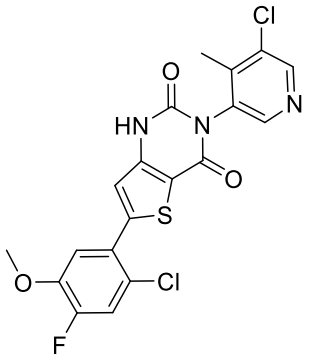
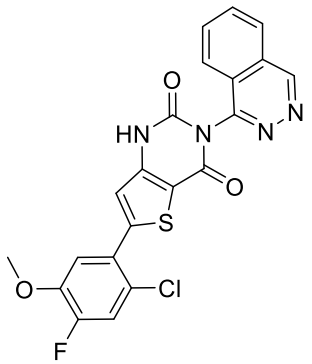
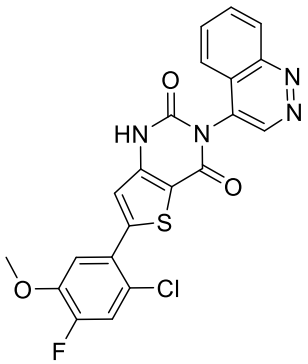
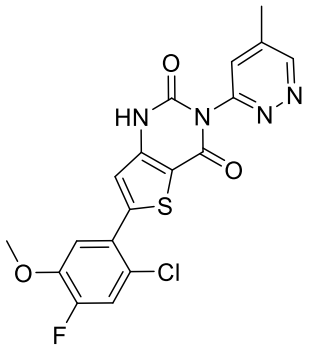
,

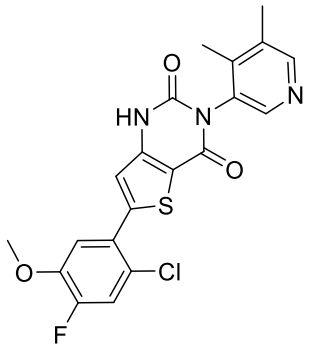
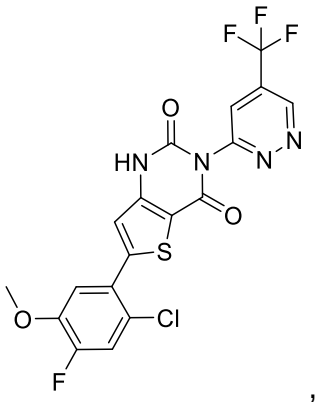
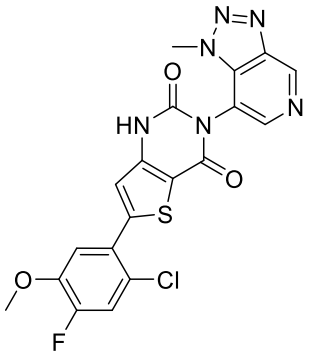
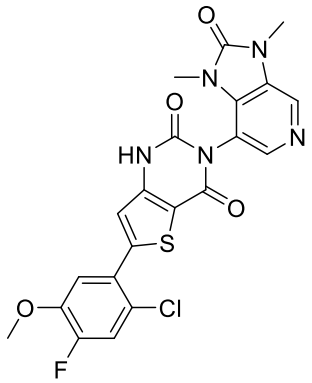
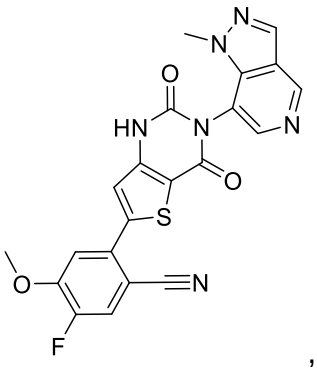
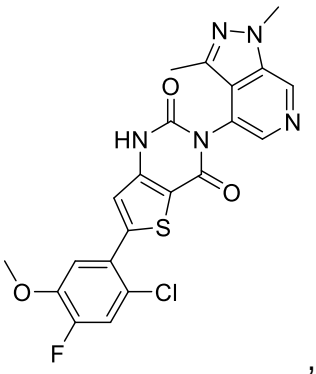
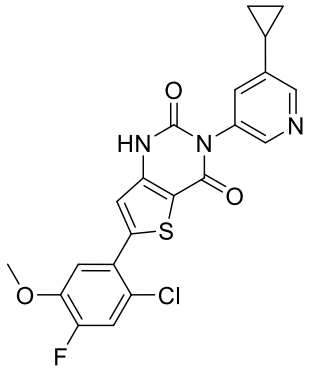
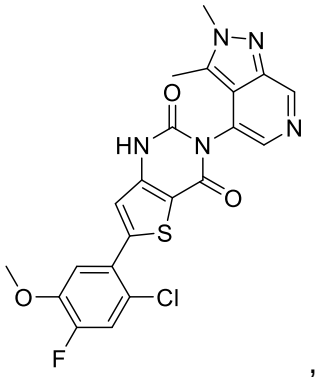
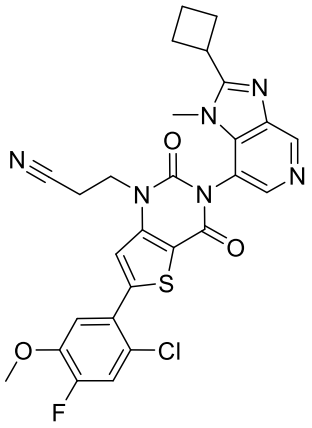
,

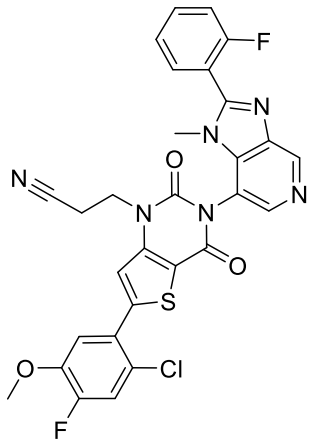
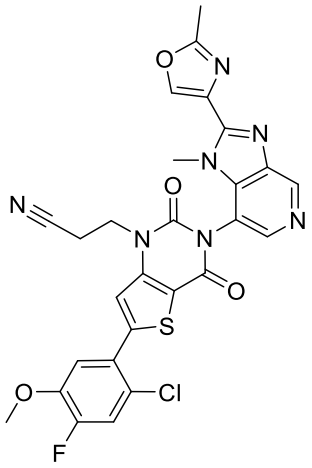
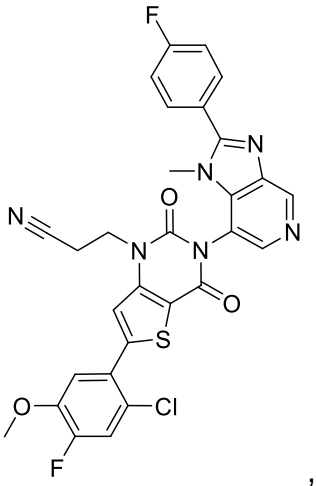
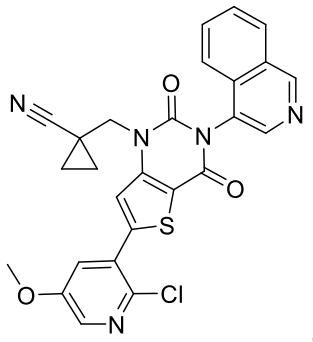
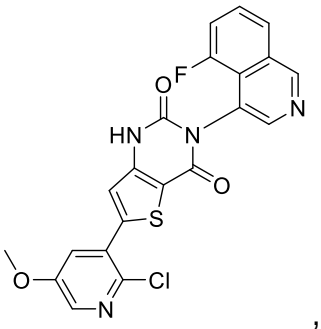
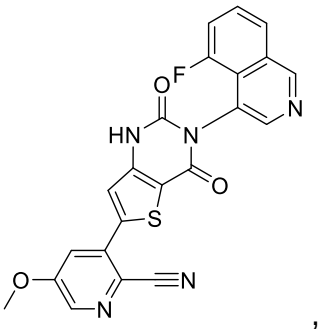
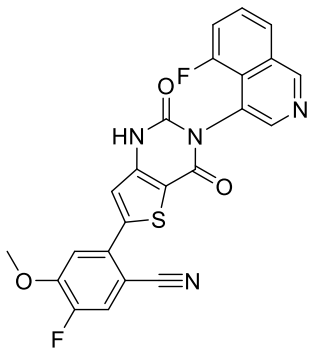
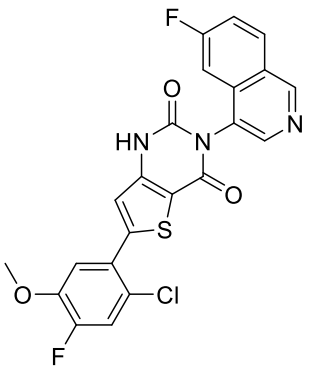
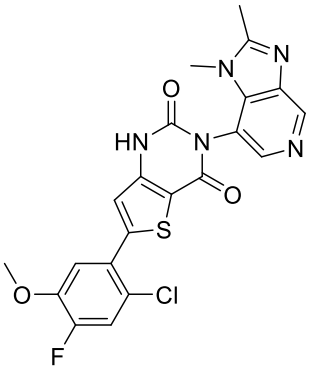
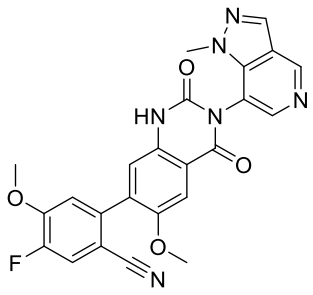
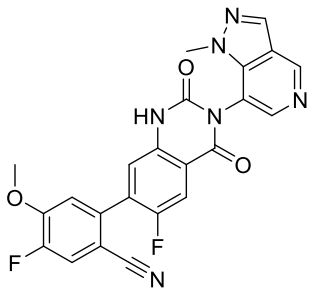
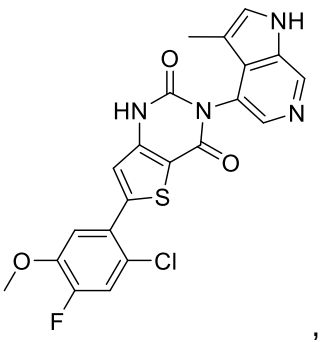
,

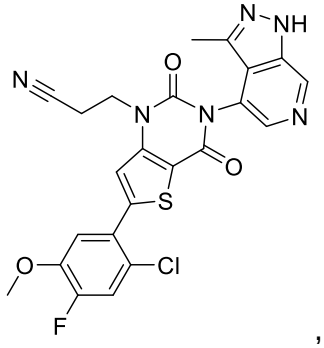
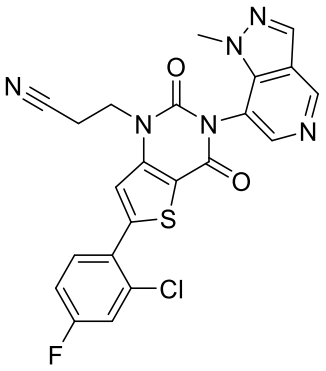
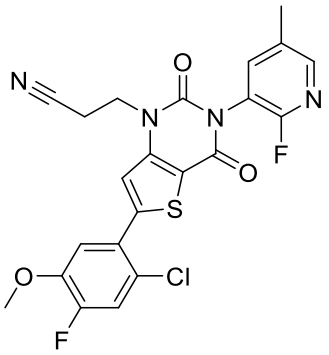
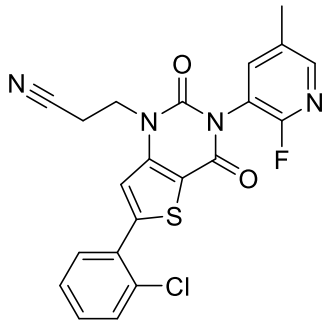
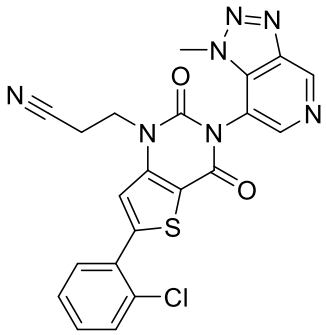
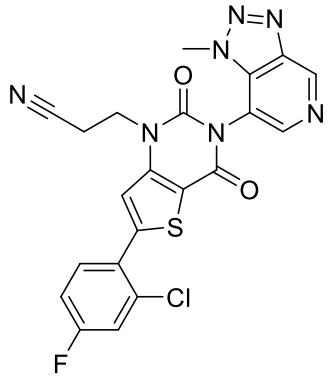
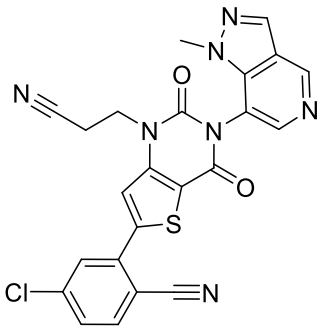
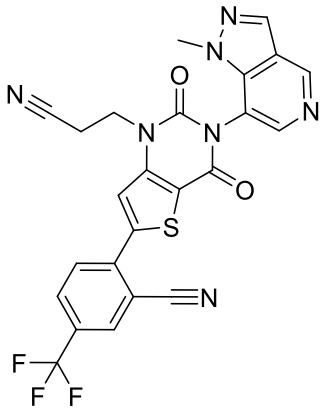
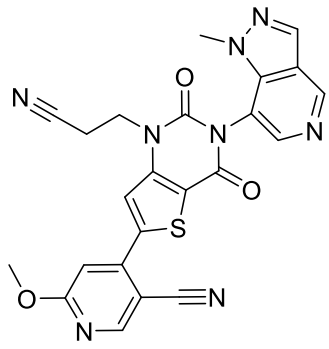
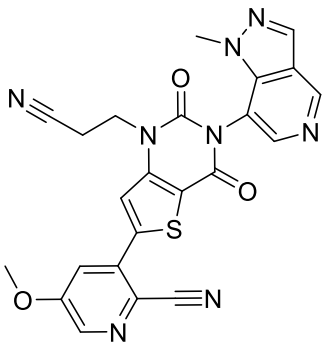
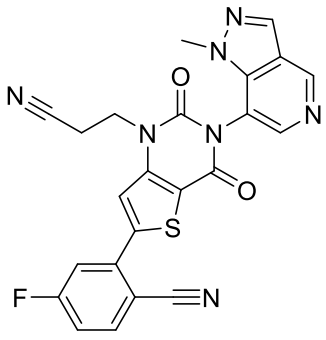
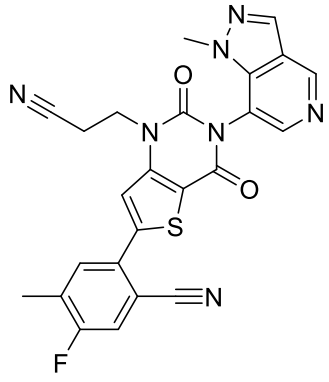

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

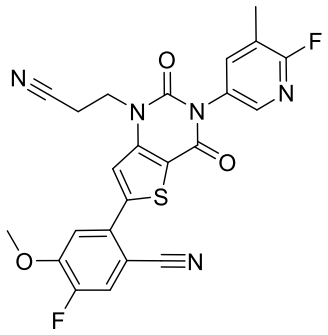
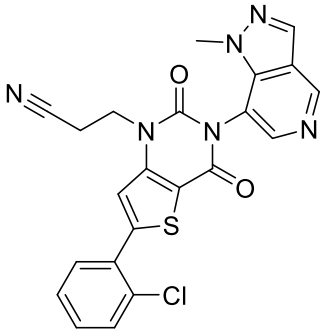
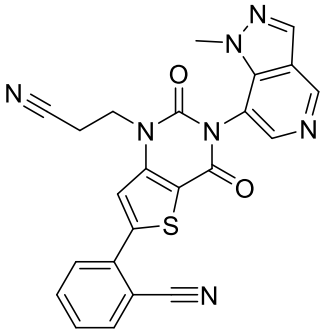
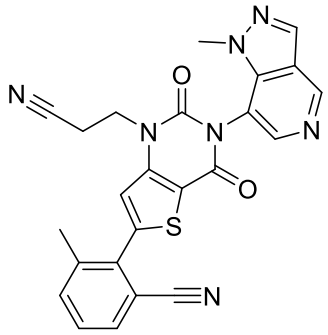
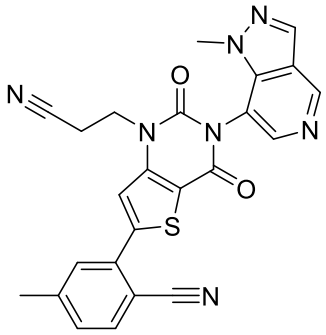
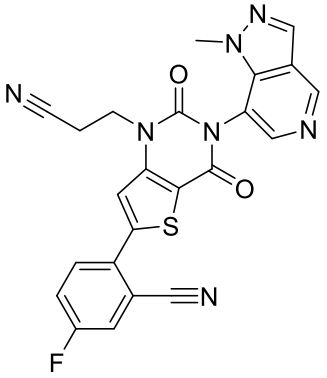
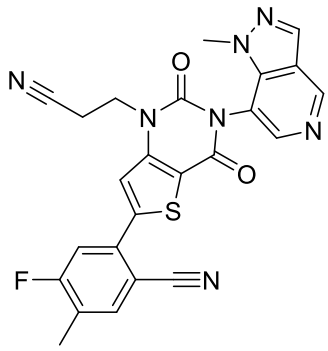
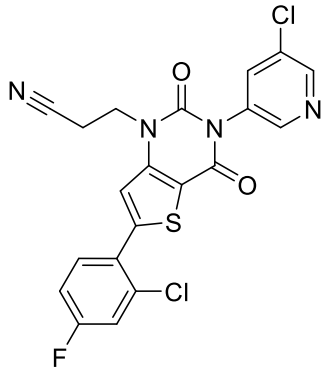
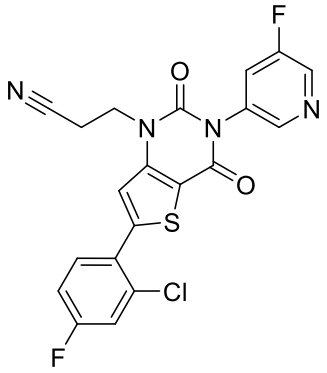
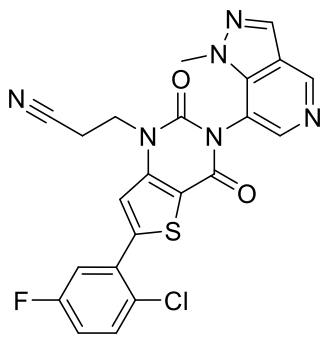
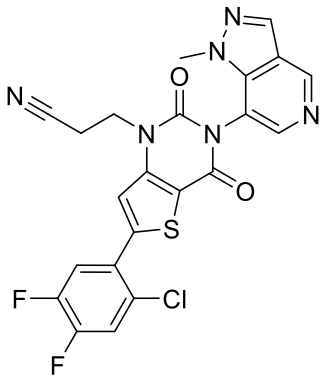
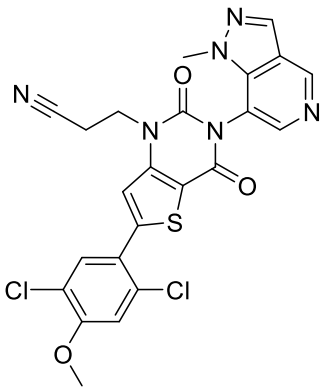

O
HN
N
O
N
S
Cl
O
,

O
HN
N
O
N
S
Cl
Cl
O
,

O
HN
N
O
N
S
F
Cl
O
,

O
HN
N
O
N
S
Cl
Cl
F
,

O
N
N
O
N
N
S
Cl
F
,

O
N
N
O
N
N
S
F
Cl
,

O
HN
N
O
N
S
O
Cl
F
,

F
F
N
N
O
HN
N
O
N
S
O
Cl
F
,

N
N
O
HN
N
O
N
S
O
Cl
F
,

N
N
O
HN
N
O
N
S
O
Cl
F
,

O
N
N
O
HN
N
O
N
S
O
Cl
F
,

N
N
N
O
HN
N
O
N
S
O
Cl
F
,

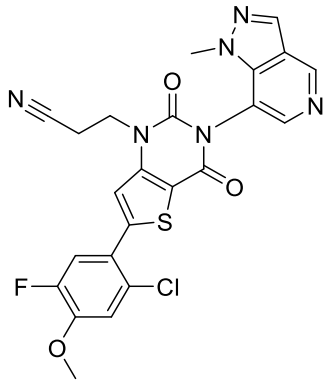
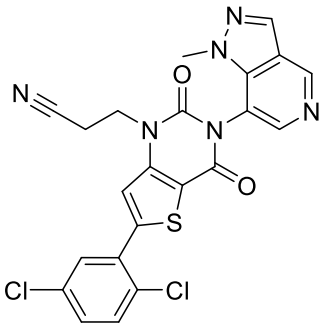
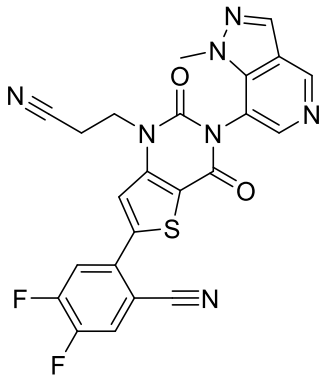
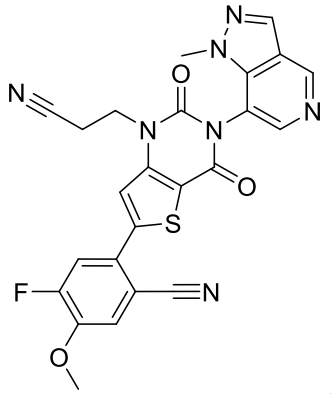
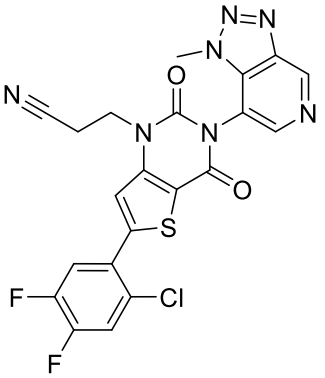
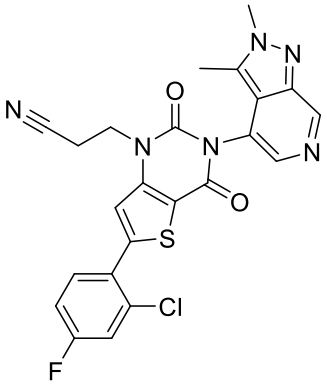
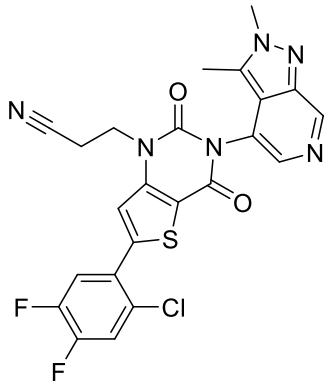
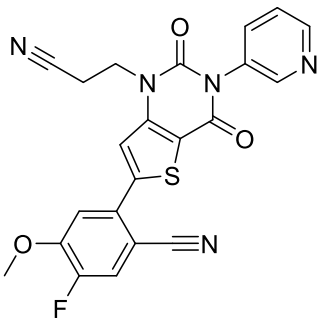
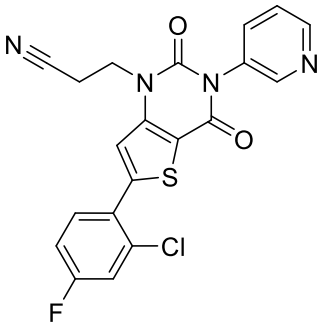
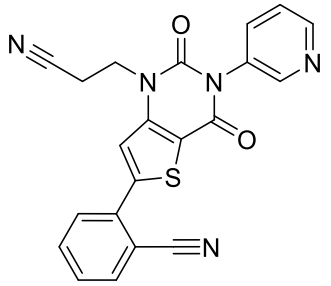
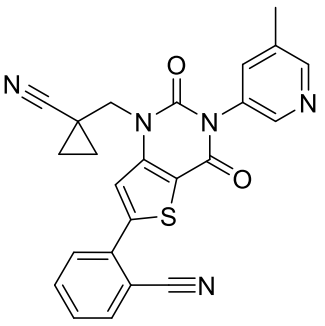
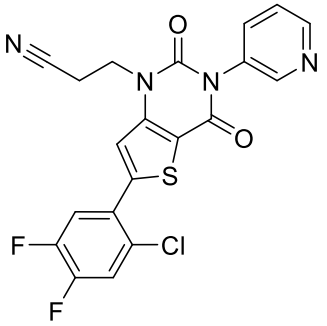

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

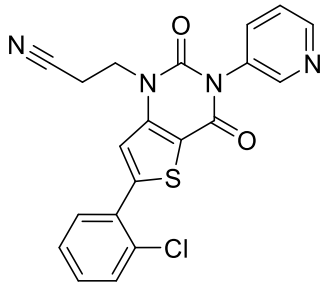
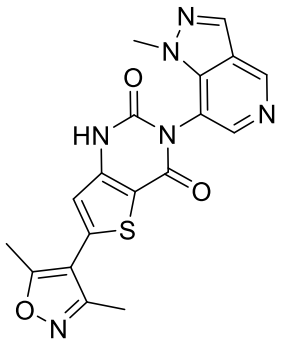
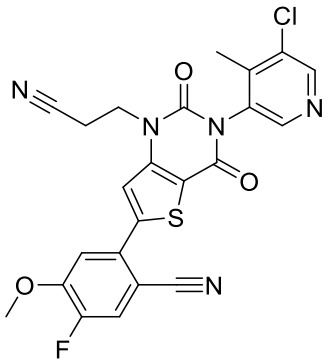
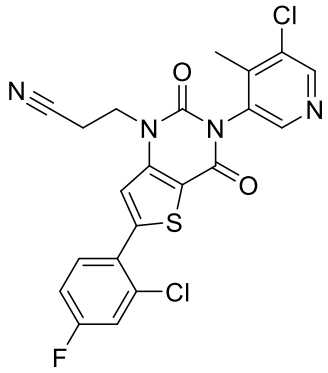
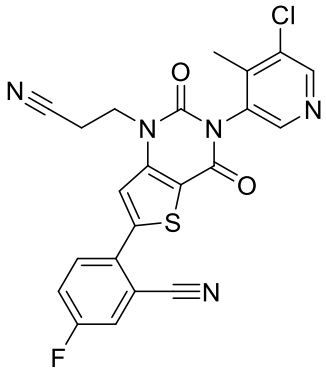
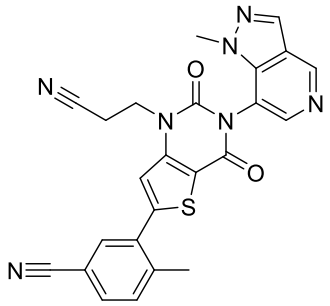
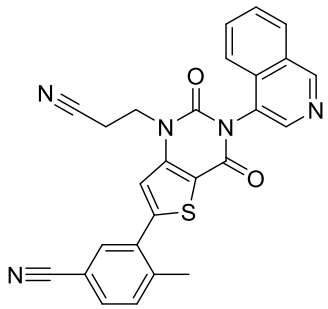
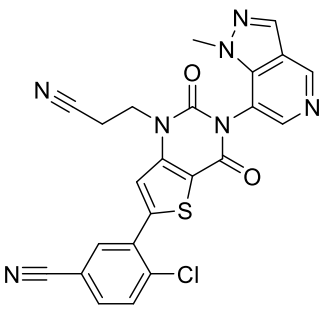
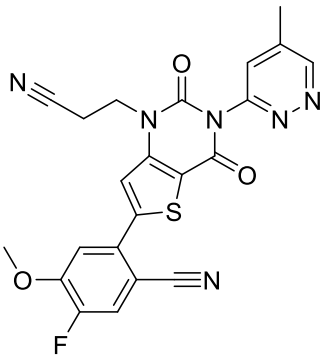
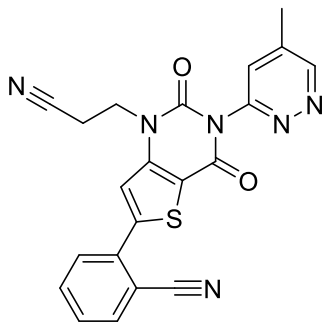
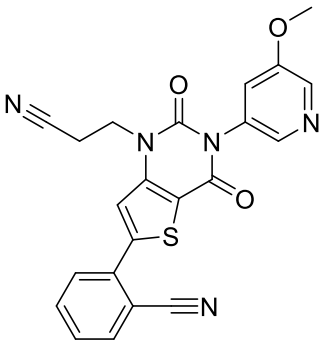
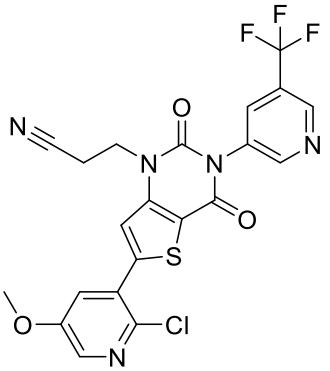

,

,

,

,

,

,

,

,

,

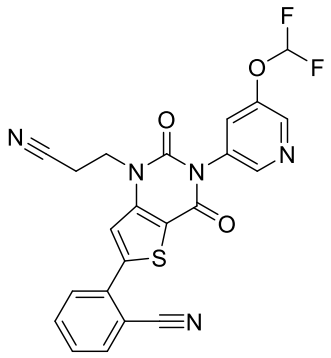
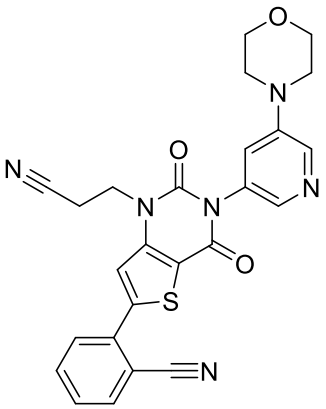
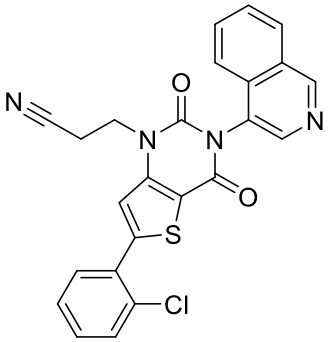
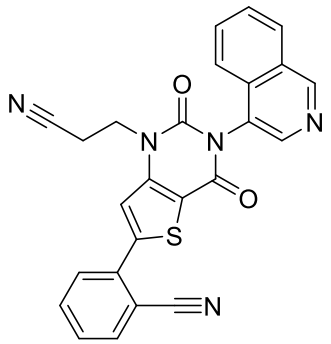
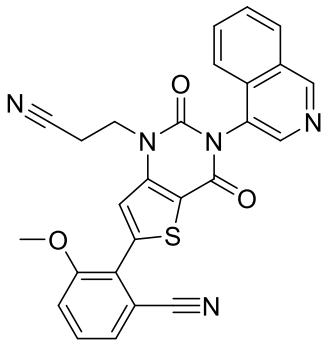
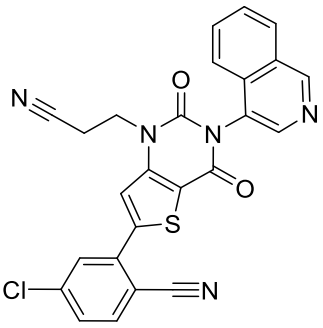
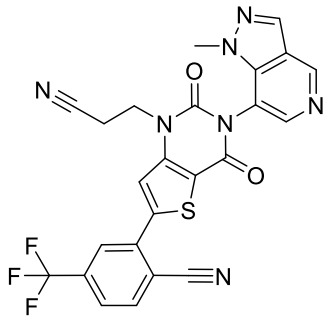
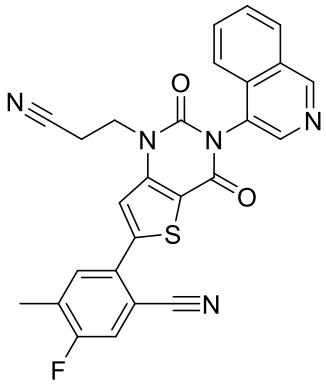
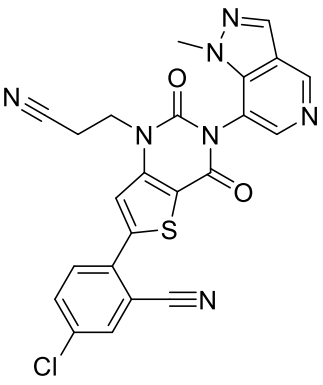
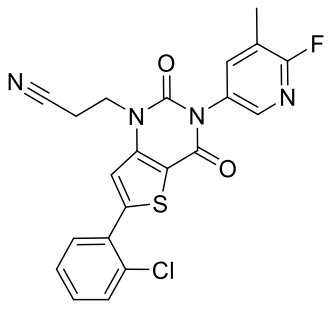
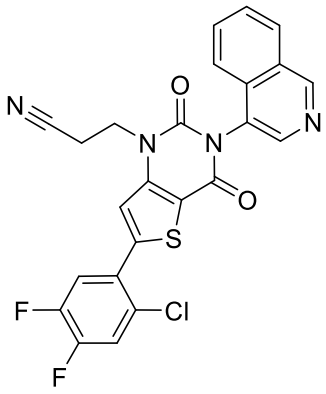
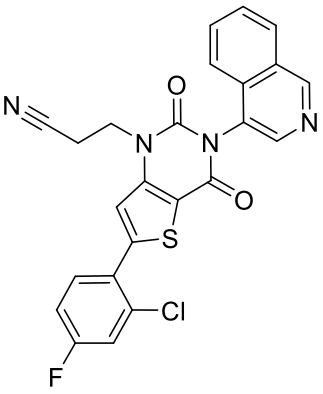

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

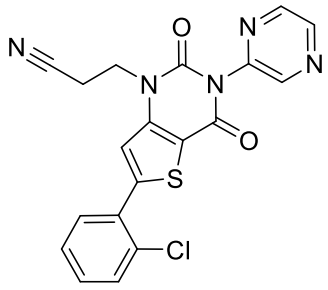
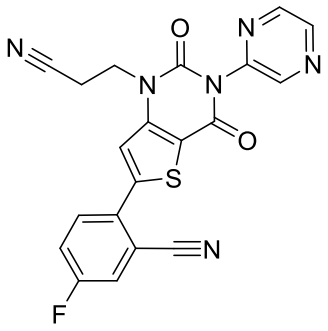
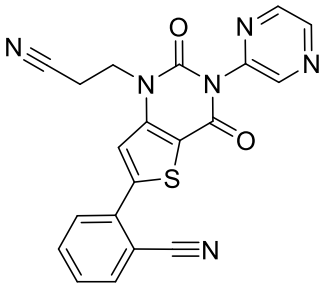
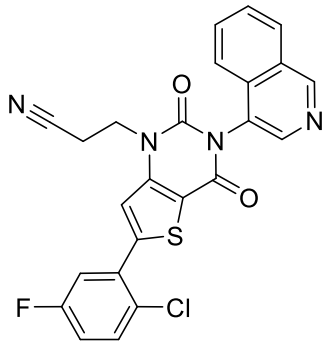
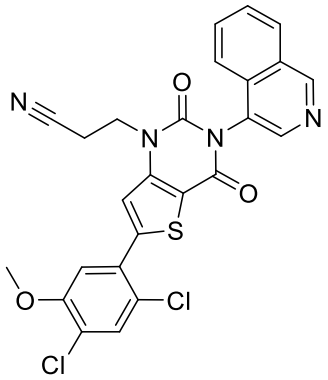
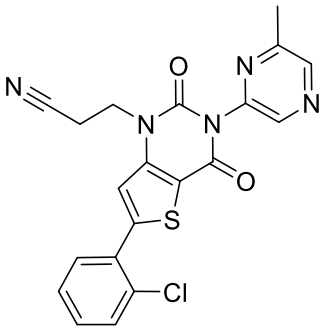
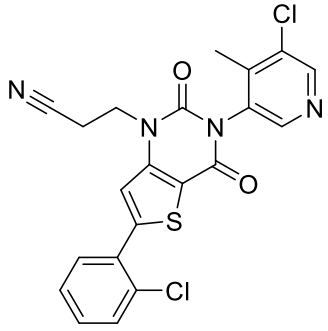
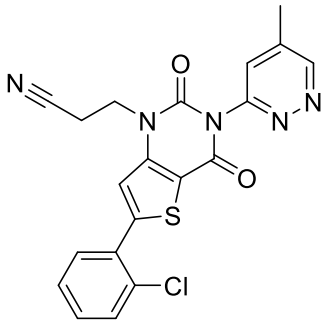
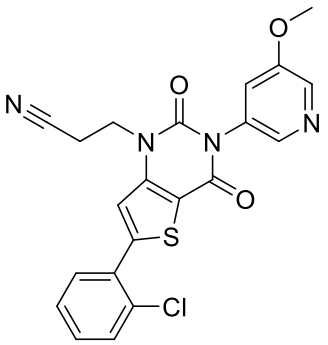
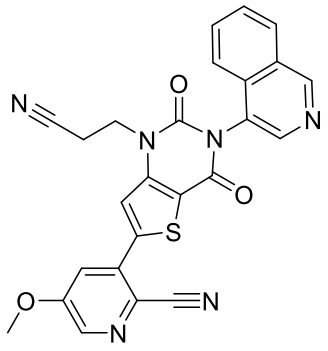
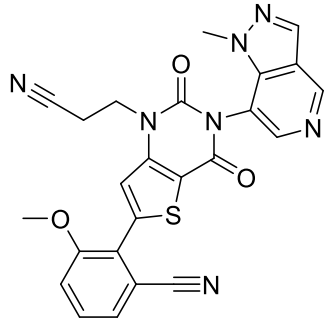
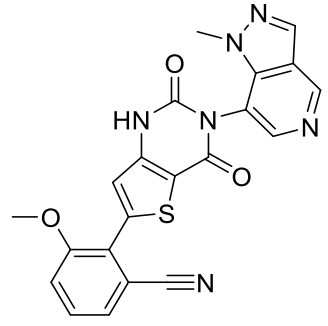

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

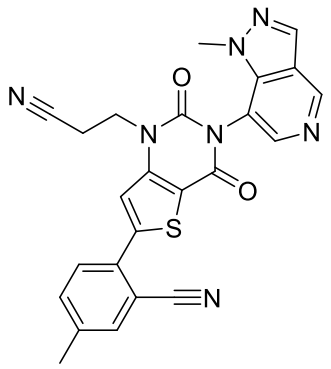
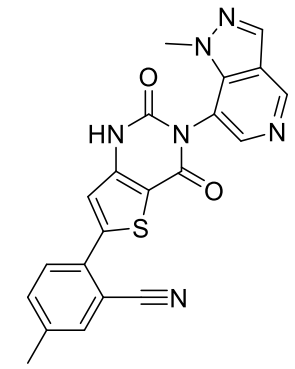
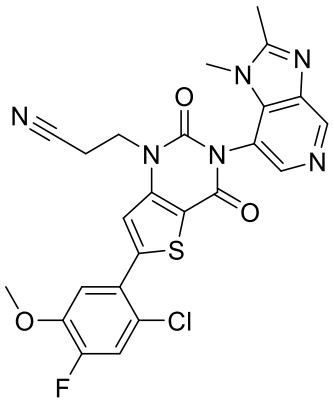
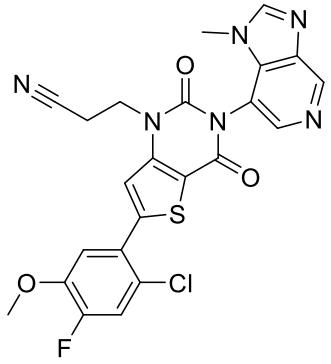
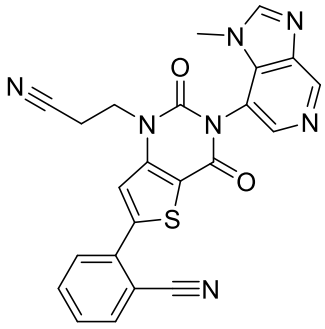
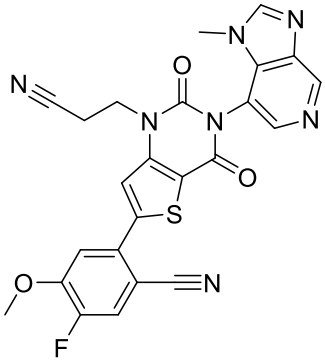
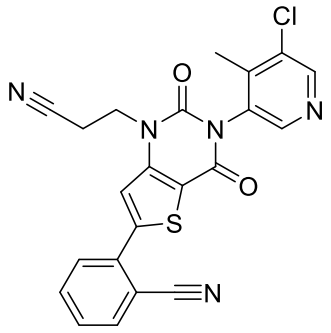
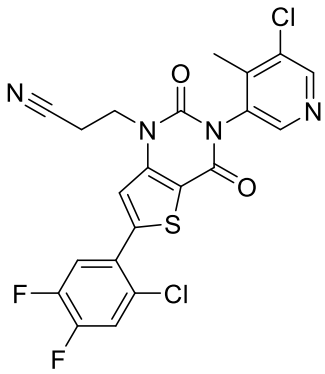
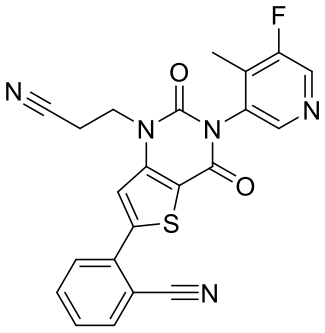
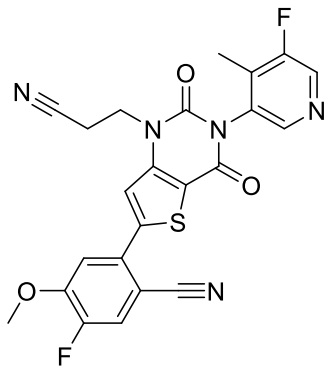
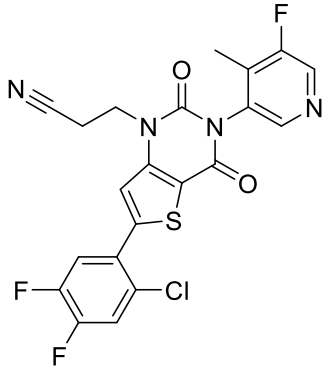
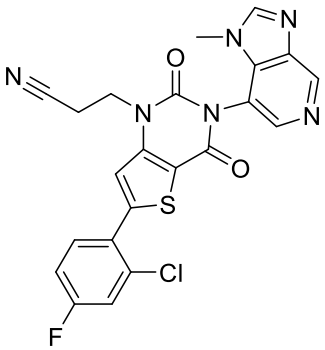

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

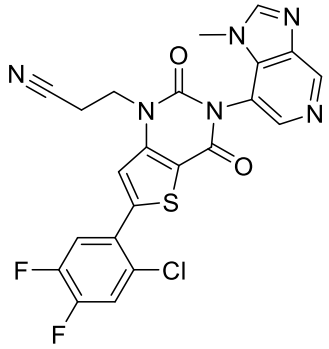
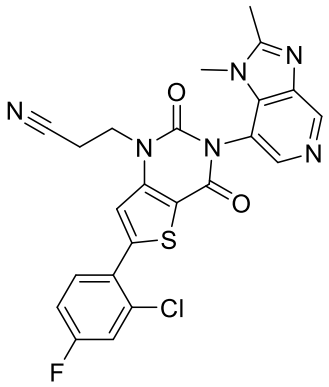
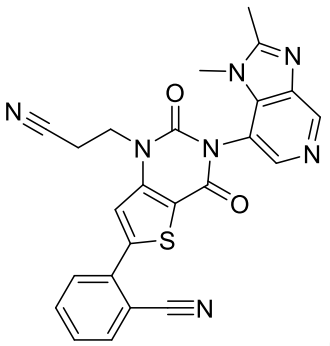
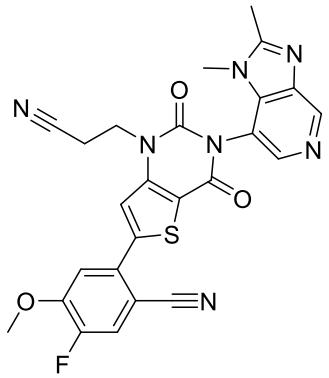
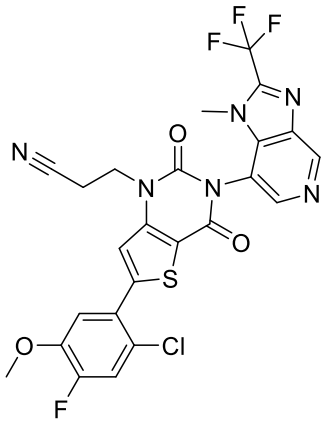
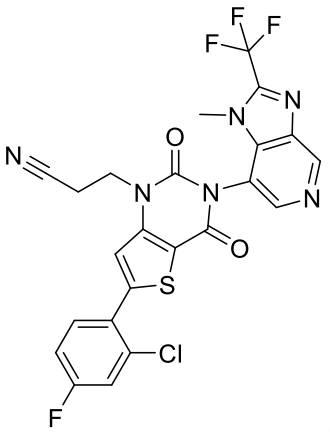
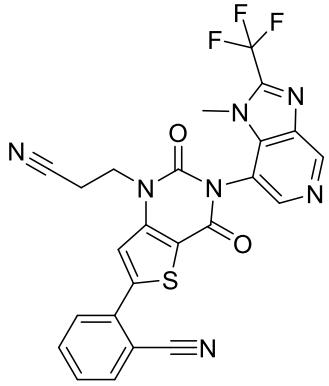
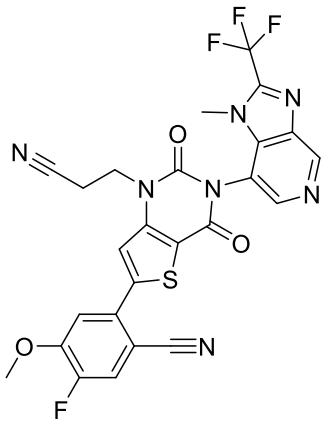
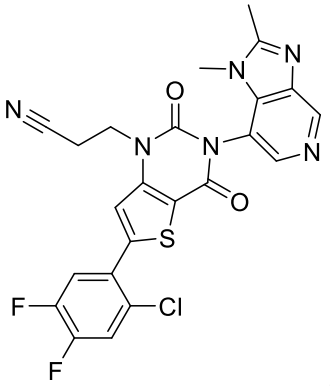
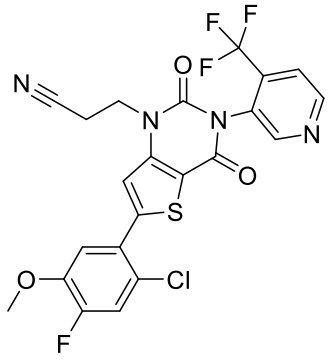
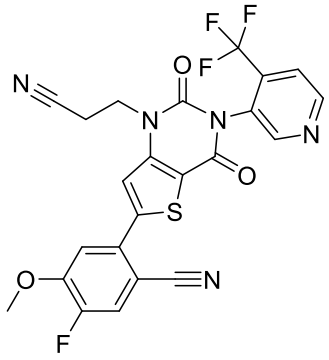
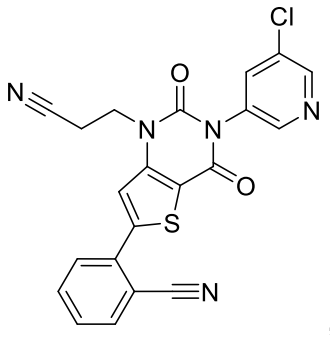

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

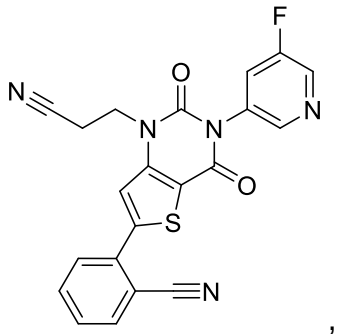
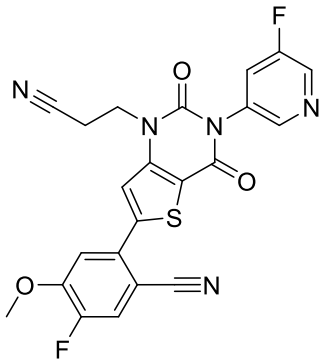
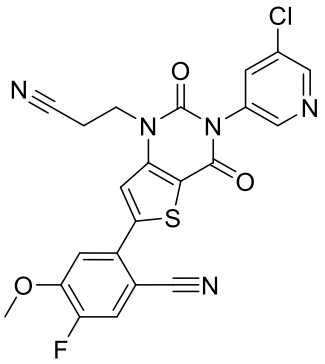
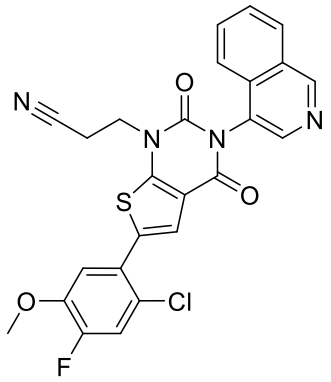
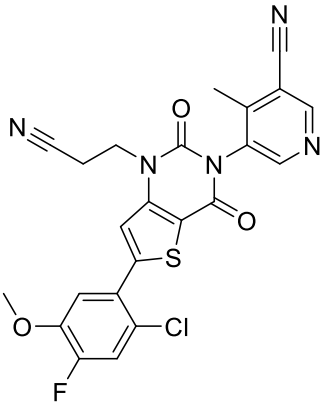
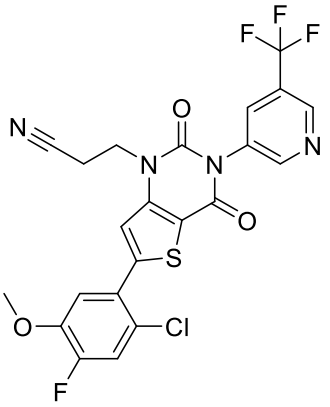
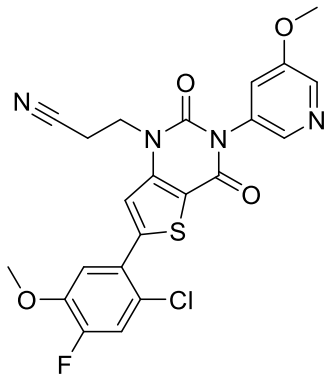
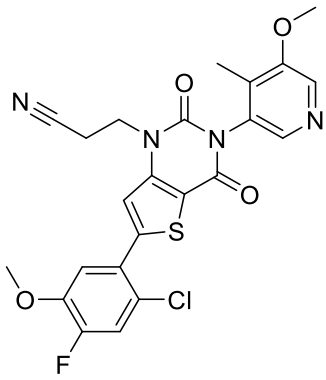
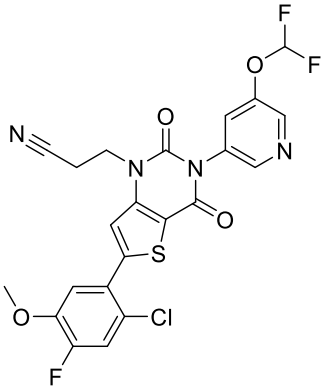
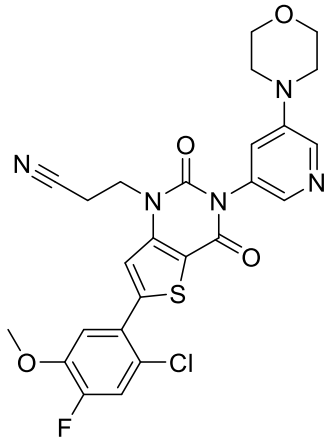
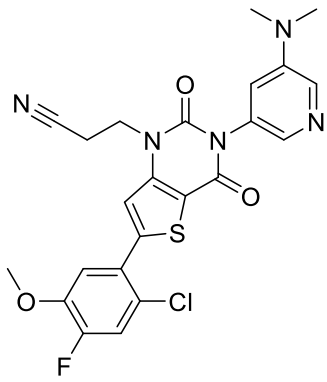
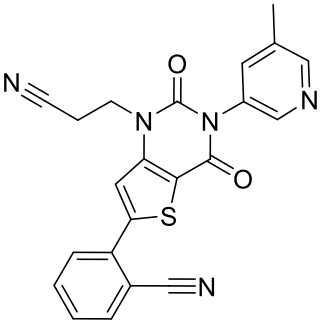

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

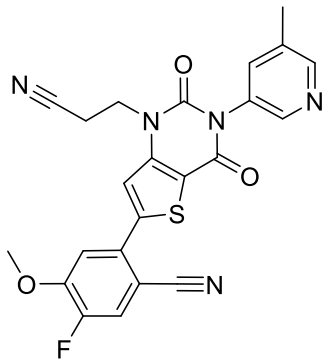
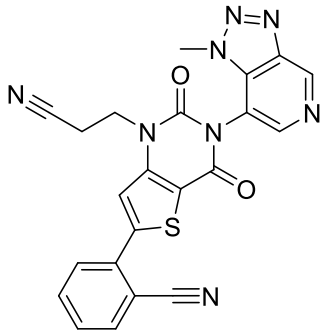
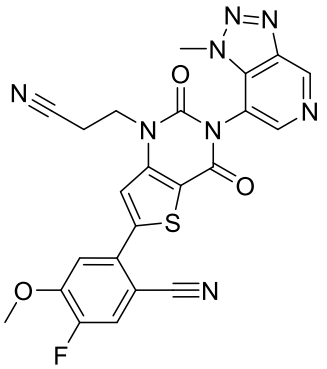
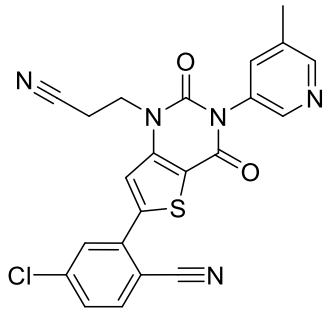
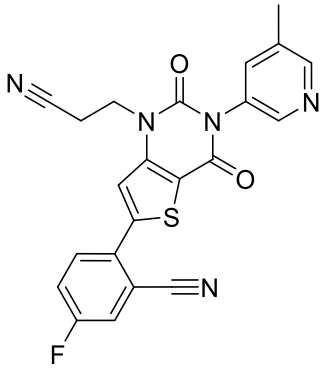
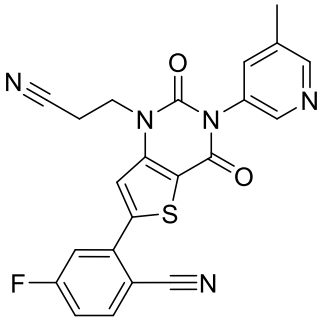
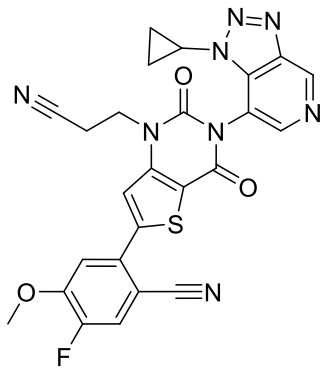
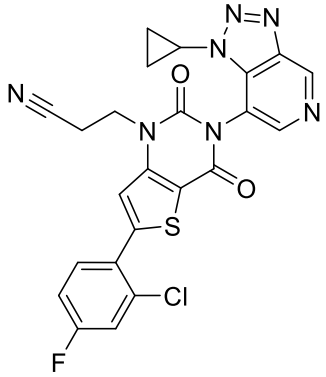
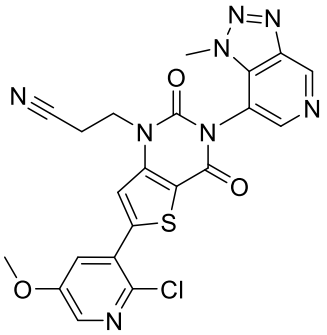
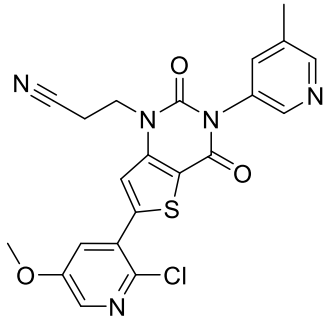
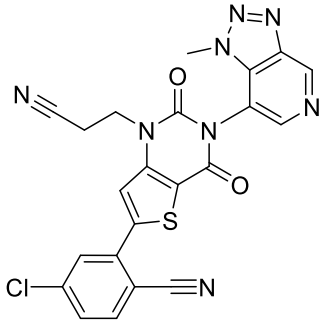
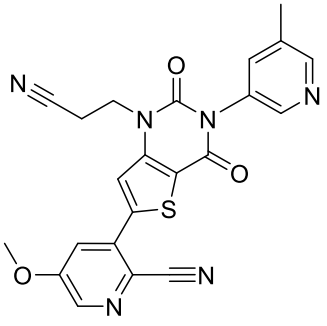

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

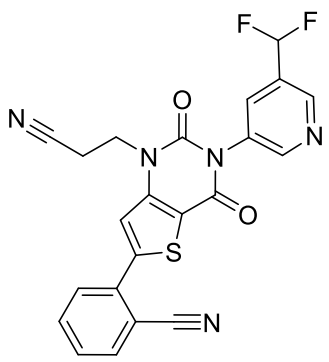
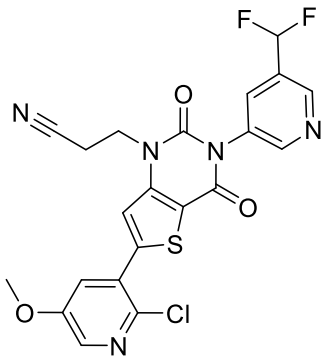
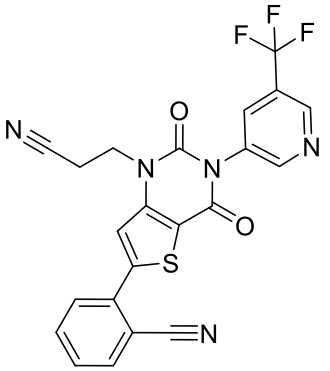
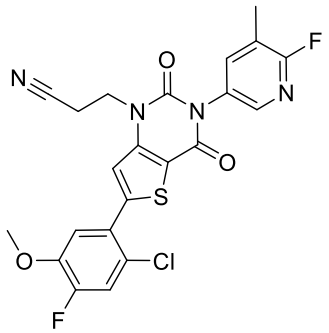
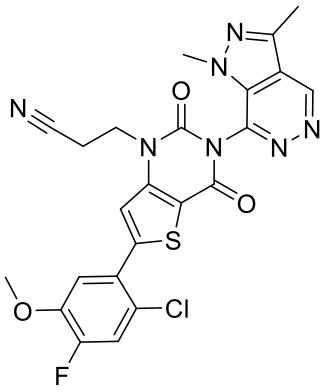
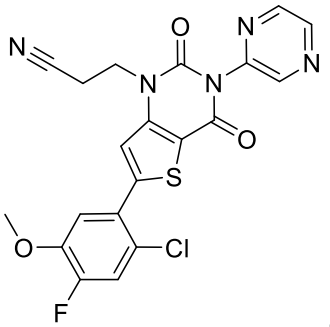
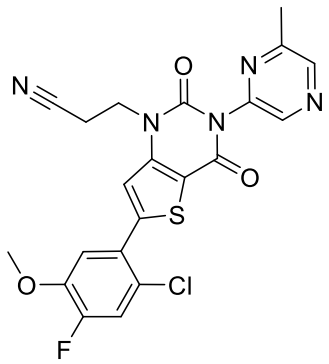
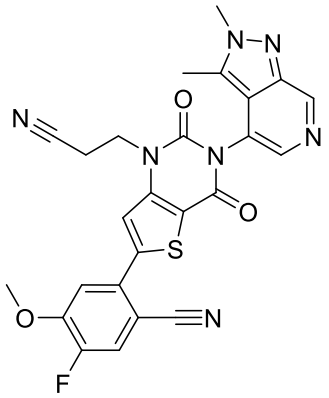
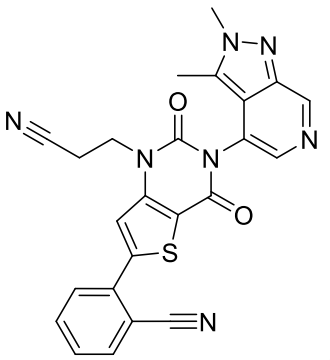
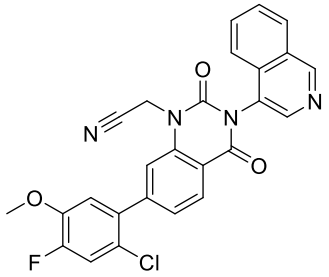
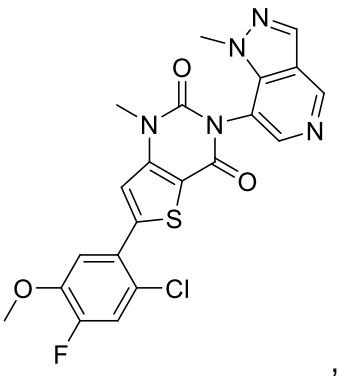
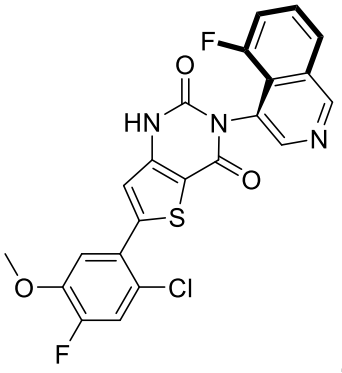

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

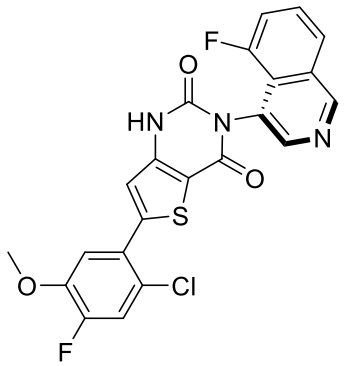
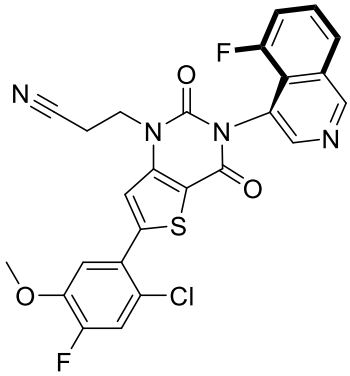
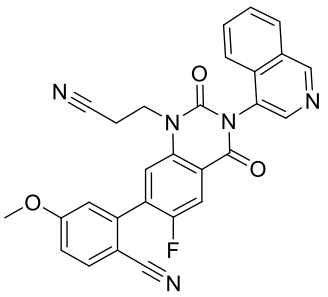
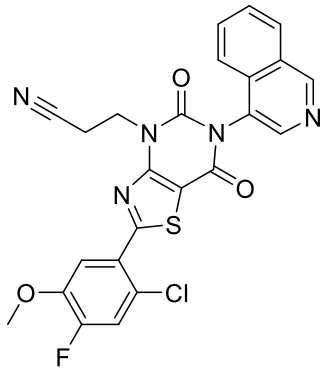
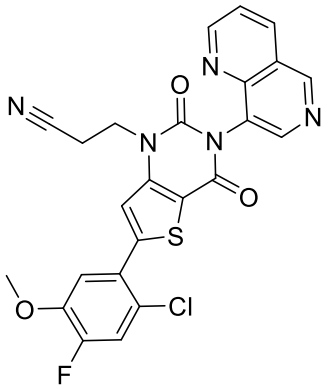
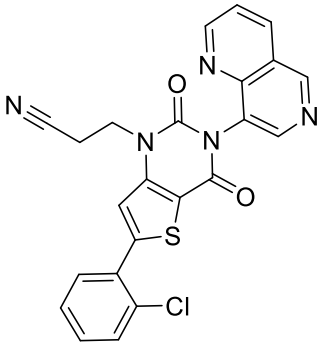
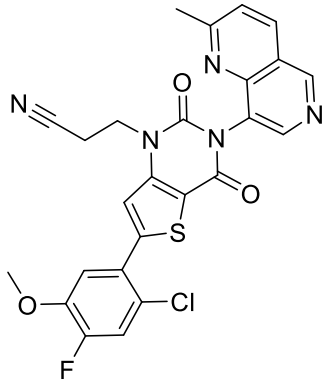
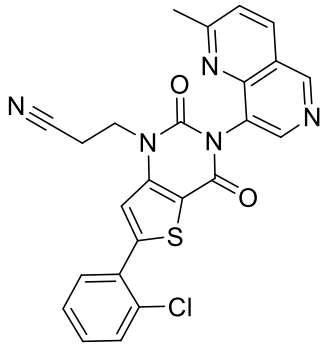
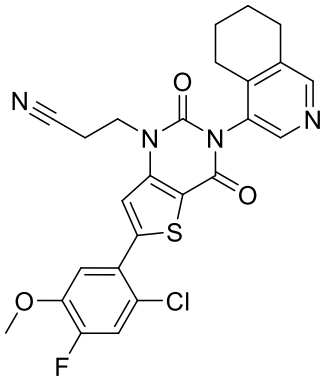
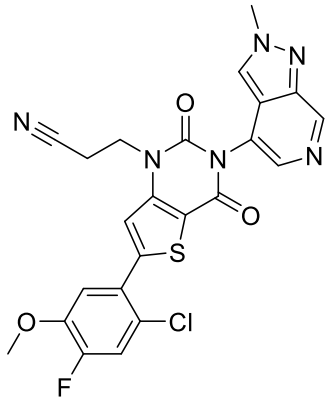
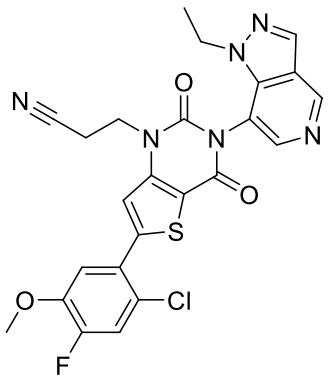
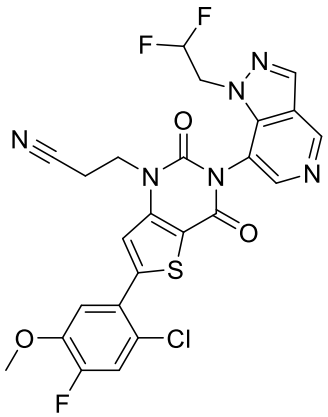

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

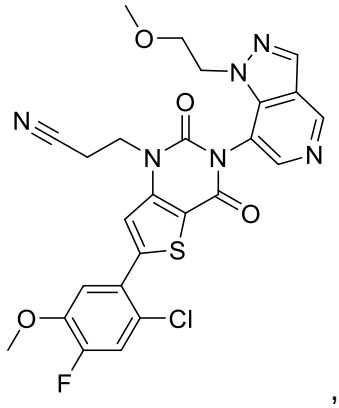
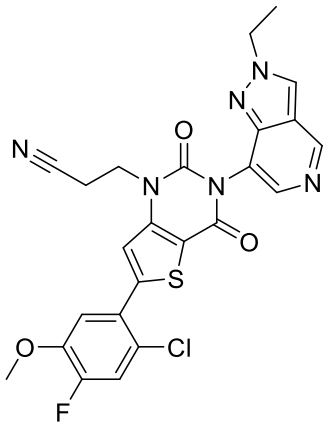
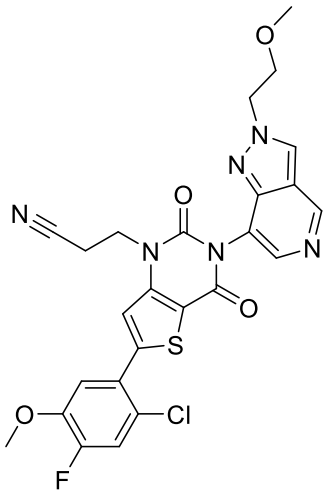
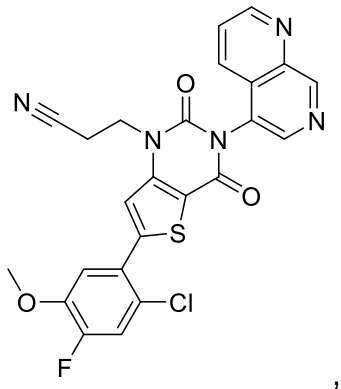
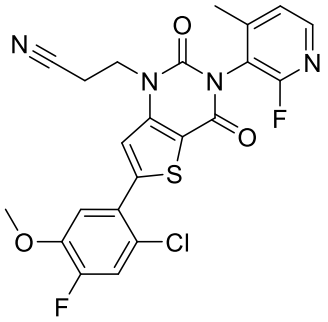
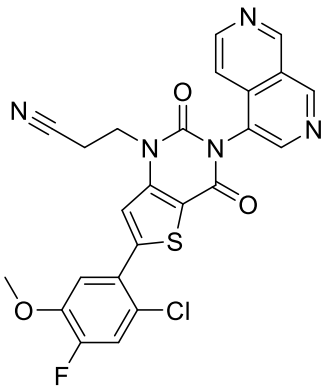
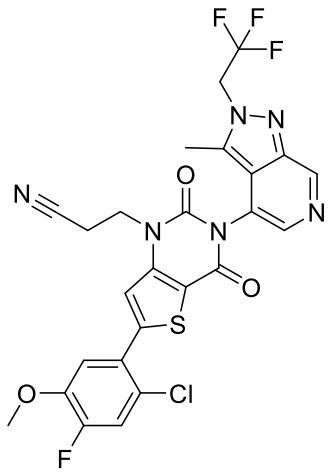
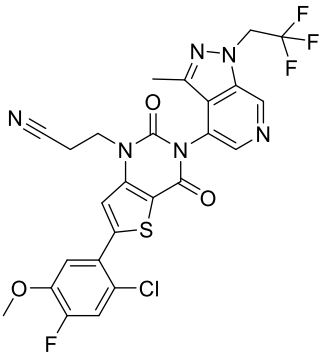
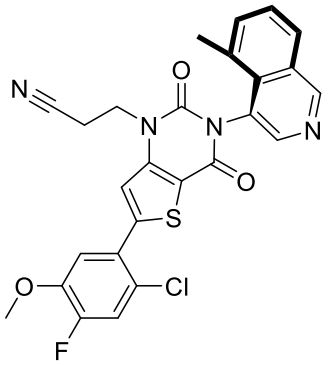

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

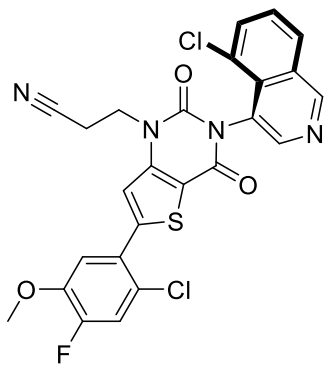
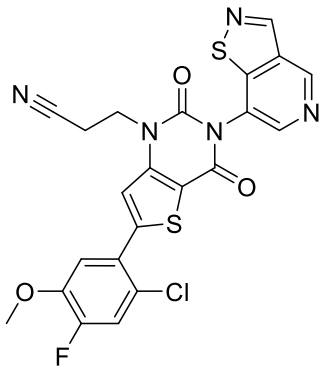
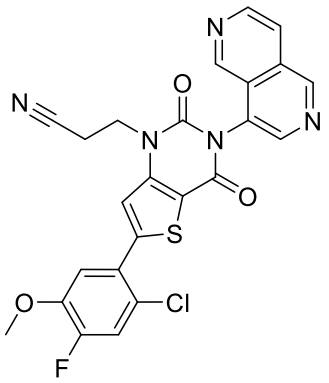
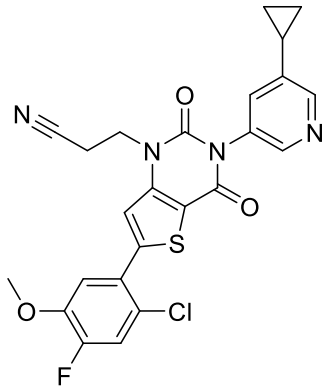
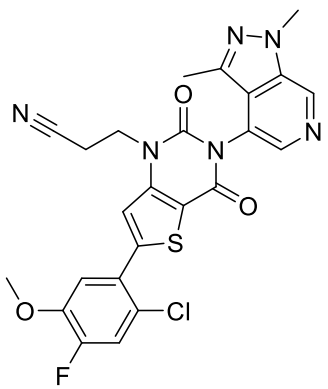
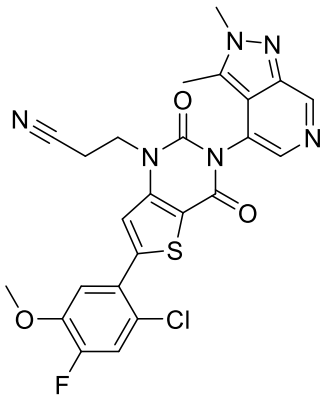
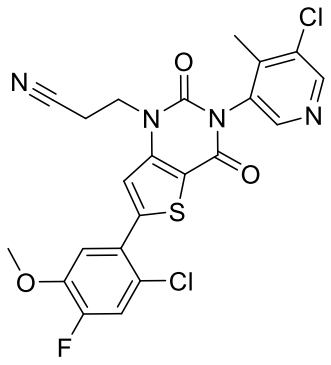
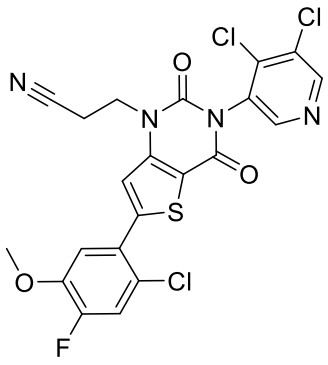
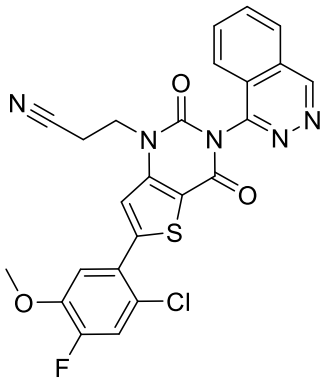
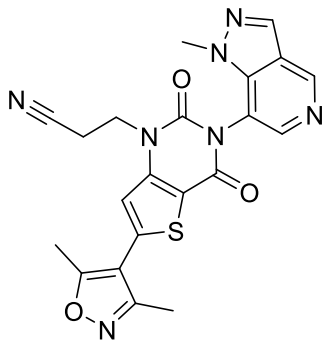
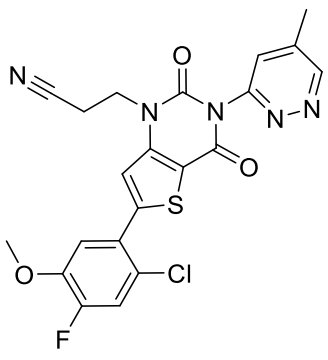
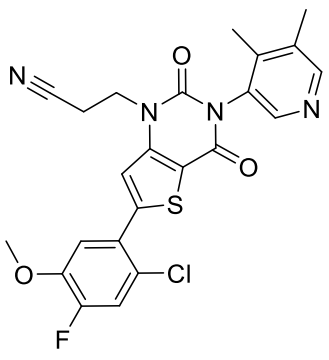

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

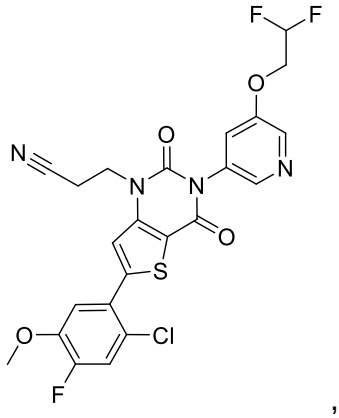
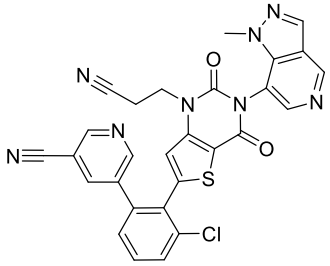
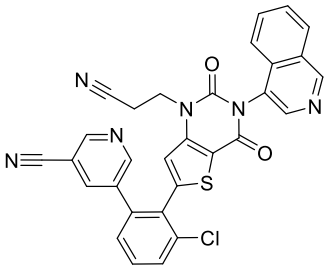
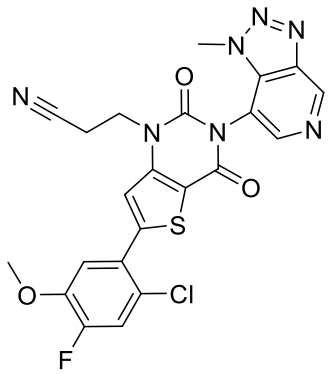
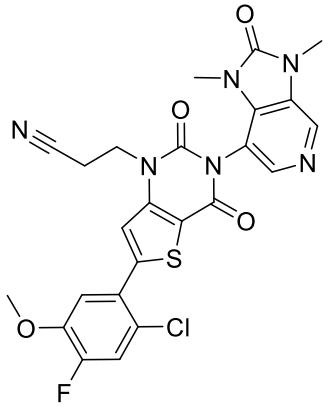
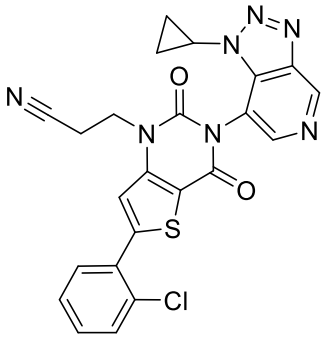
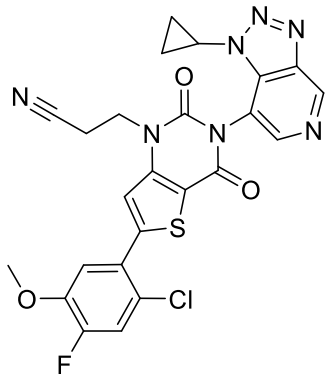
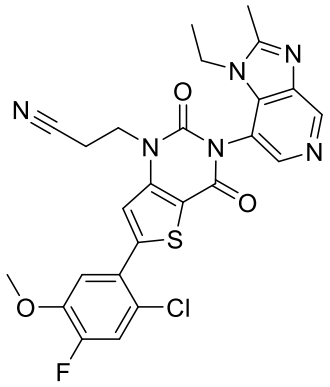
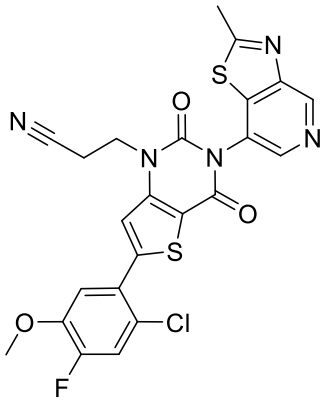
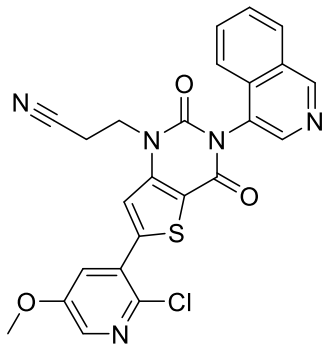
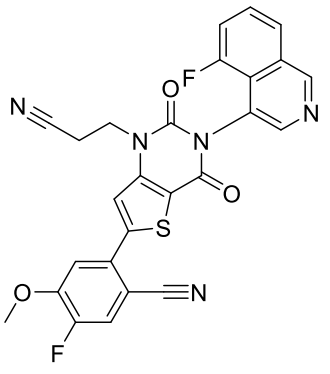
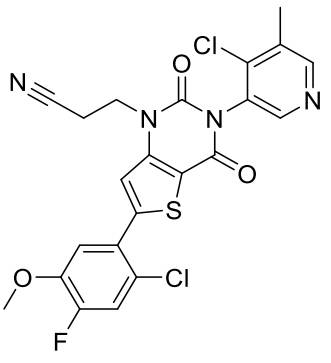

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

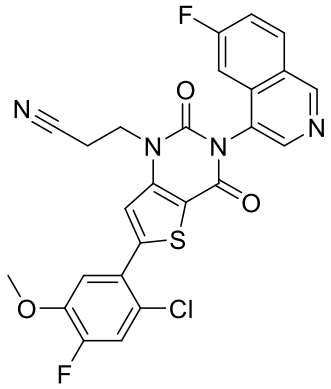
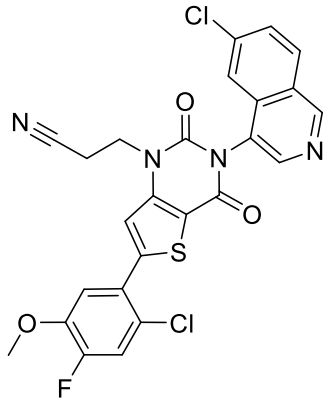
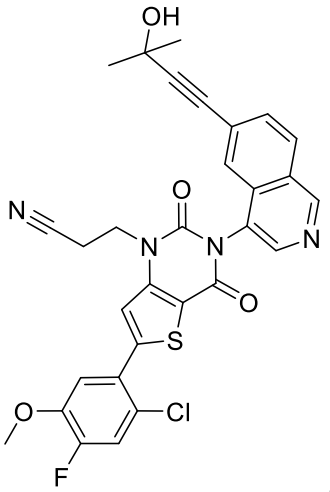
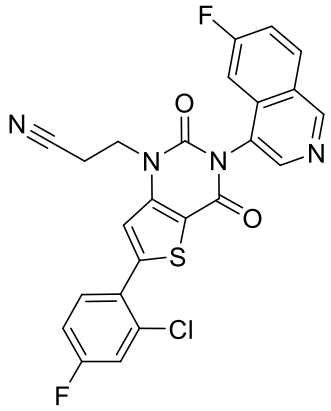
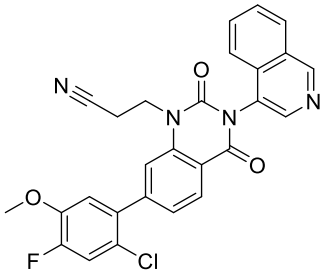
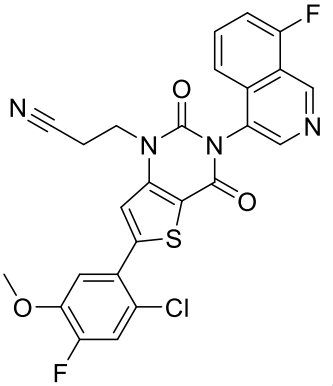
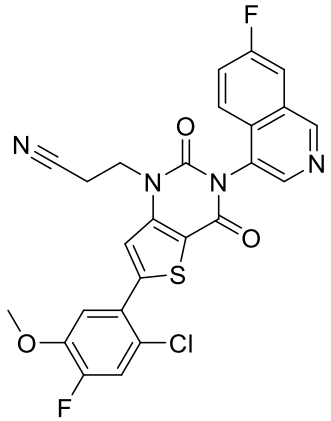
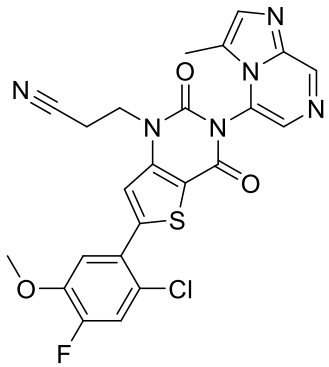
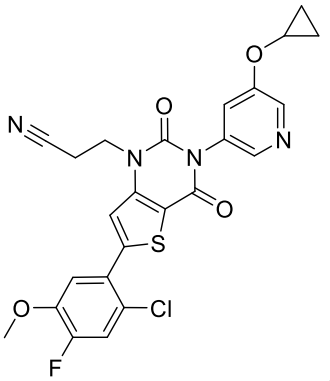

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

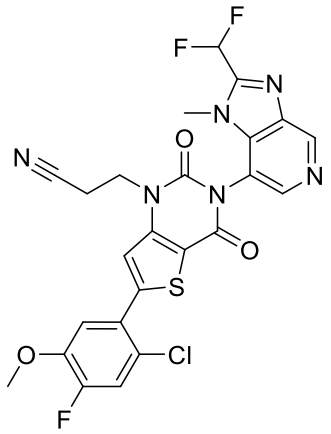
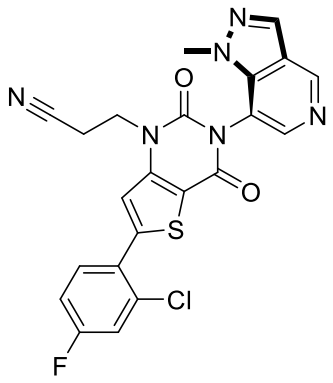
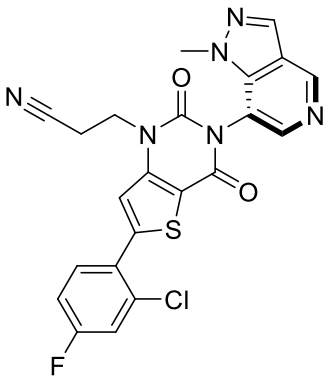
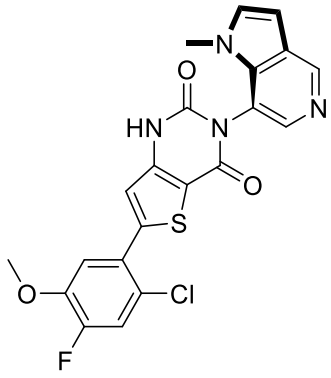
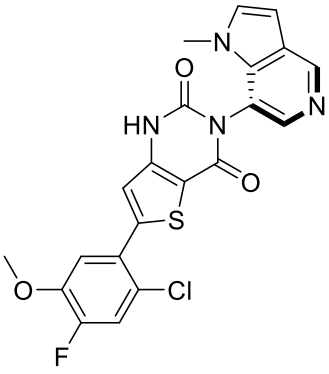
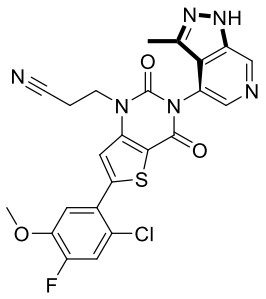
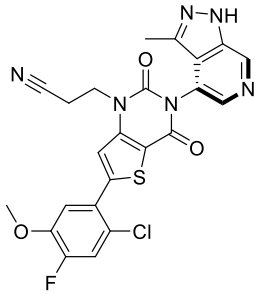
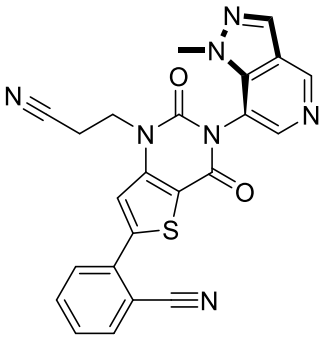
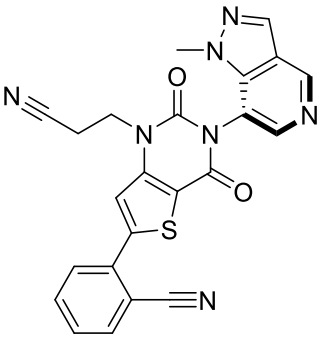
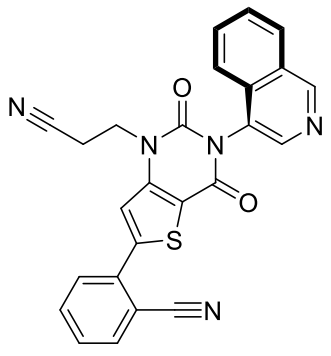
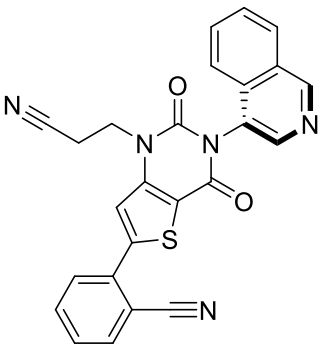
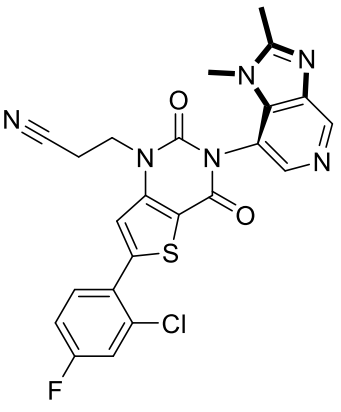

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

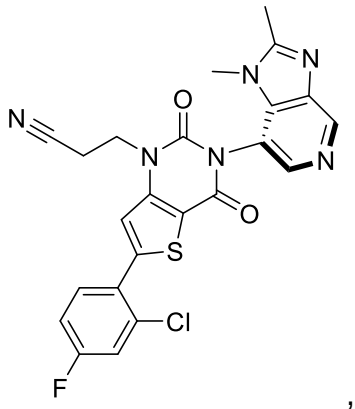
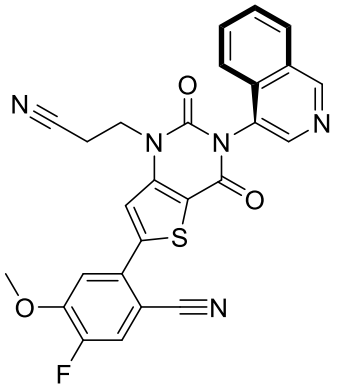
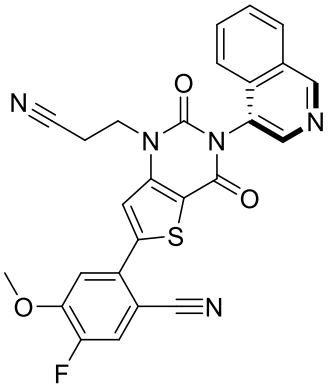
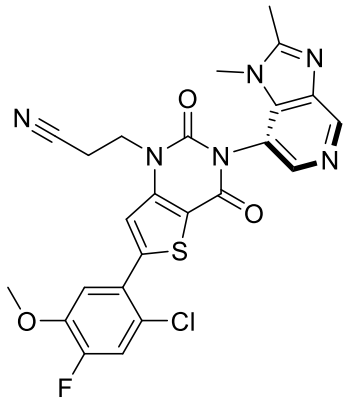
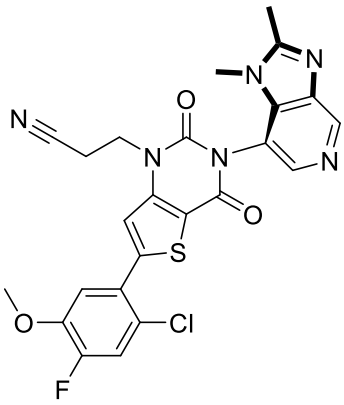
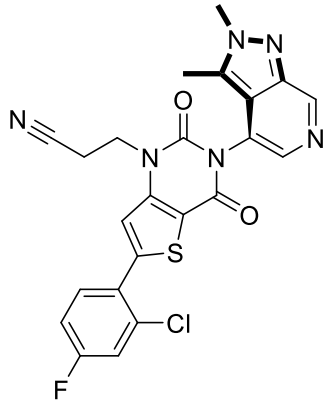
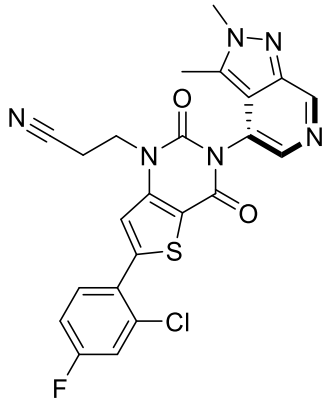
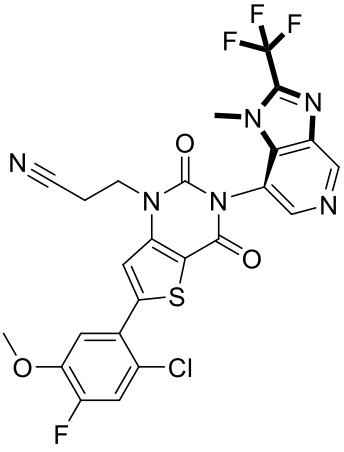
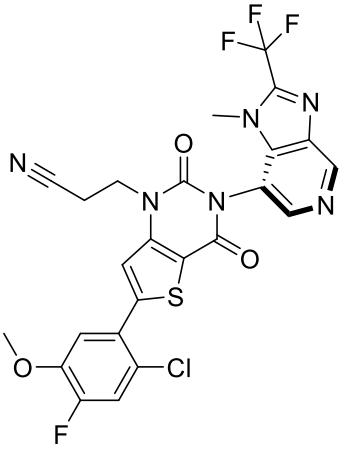

,

,

,

,

,

,

,

,

,

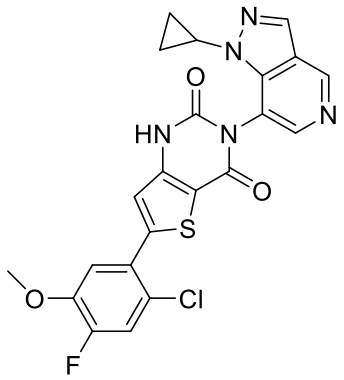
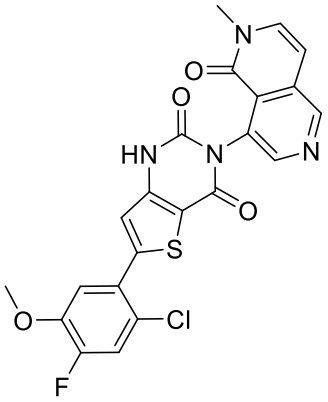
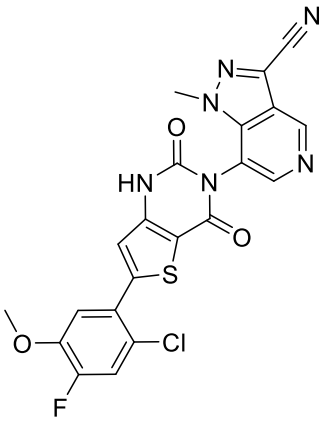
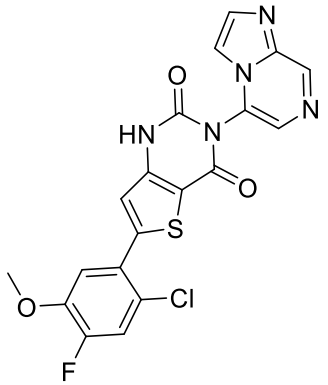
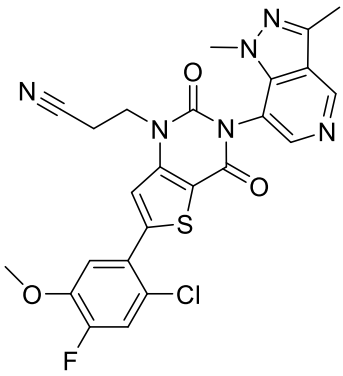
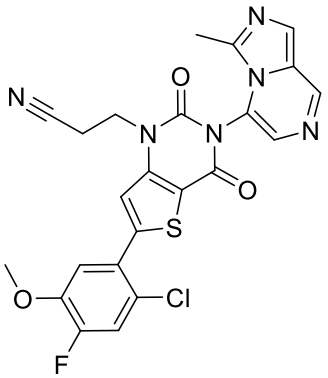
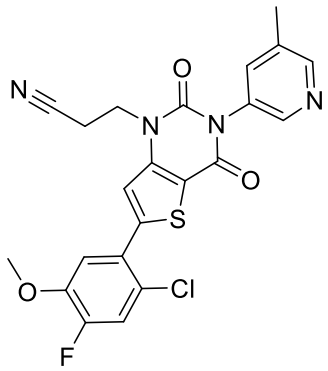
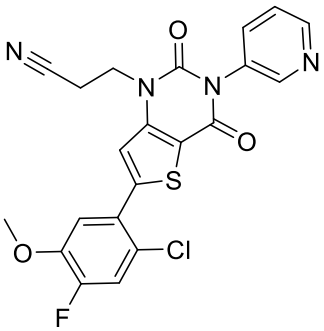
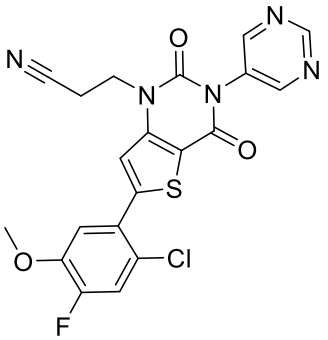
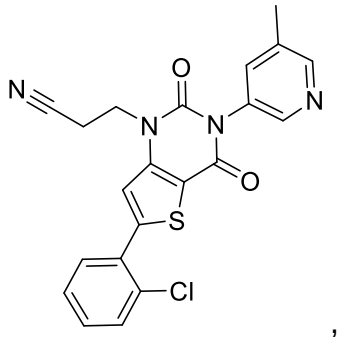
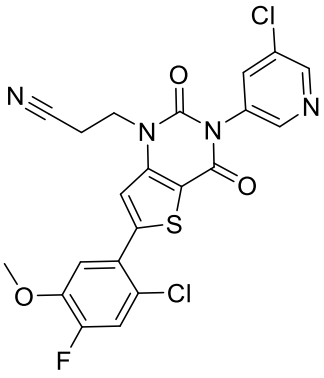
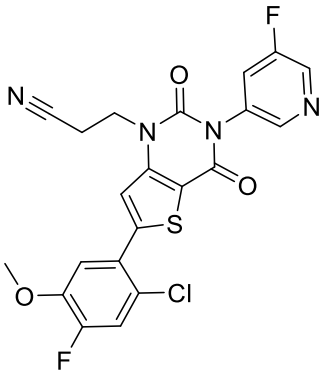

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

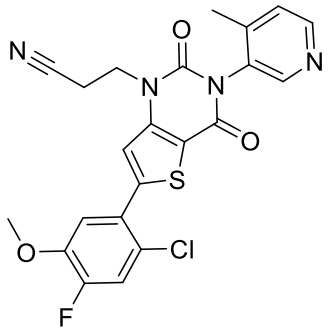
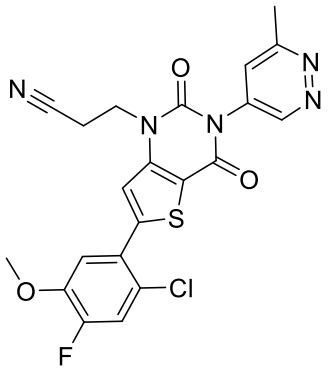
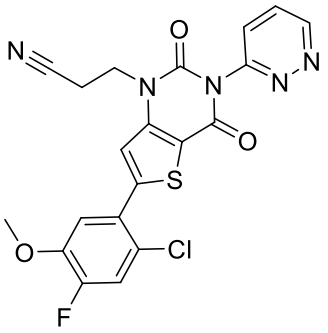
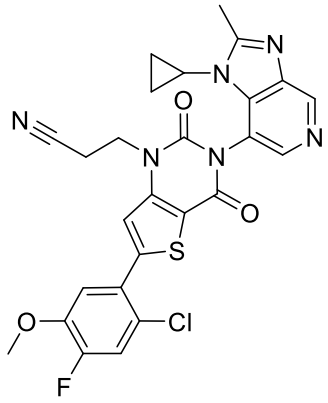
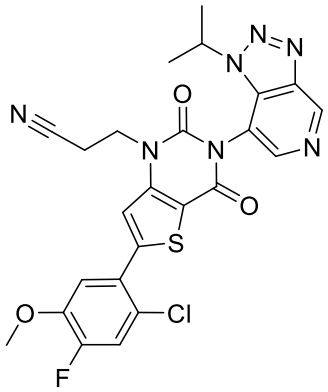
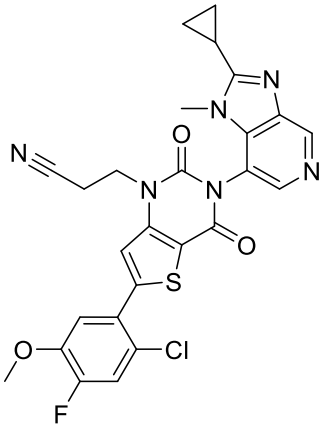
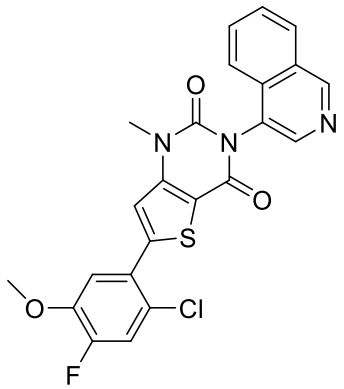
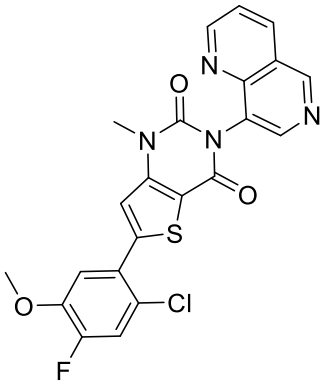
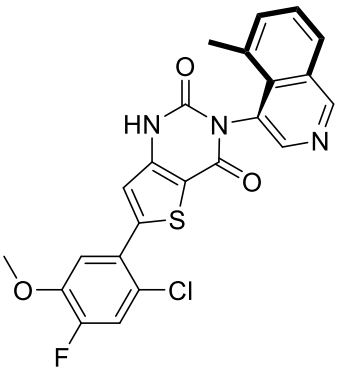
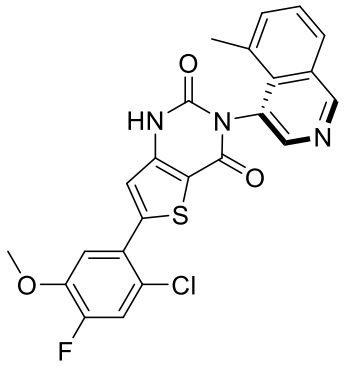
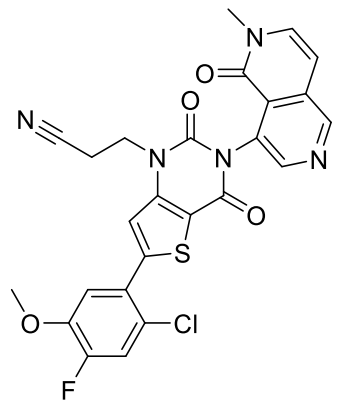
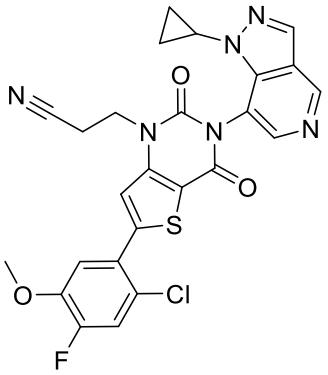

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

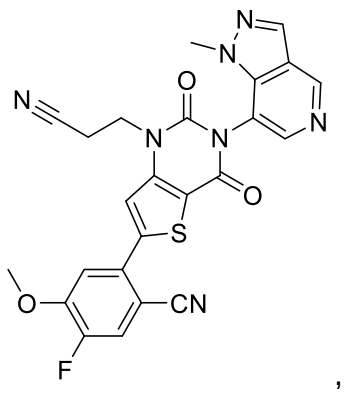
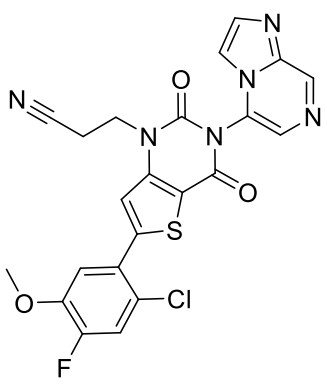
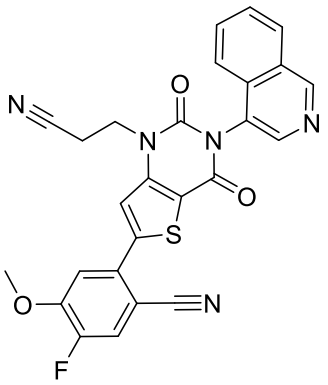
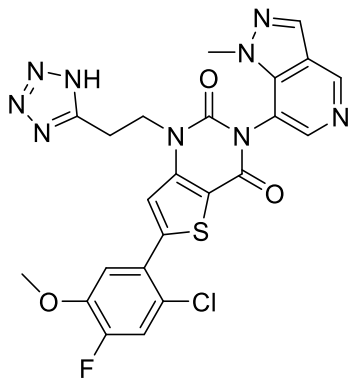
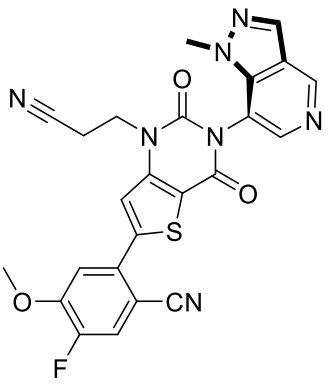
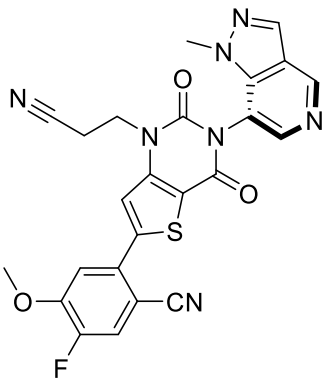
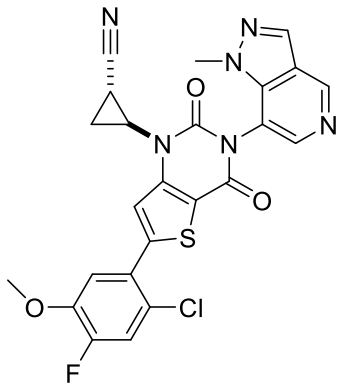
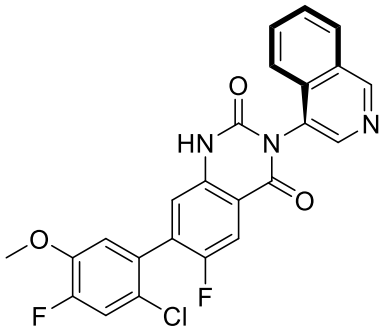
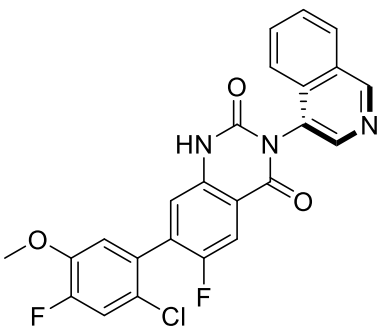
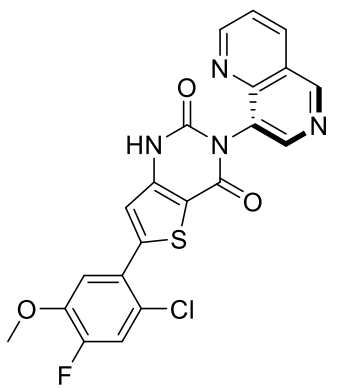
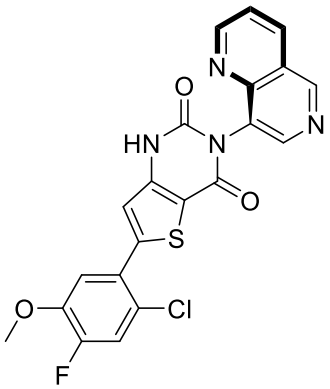
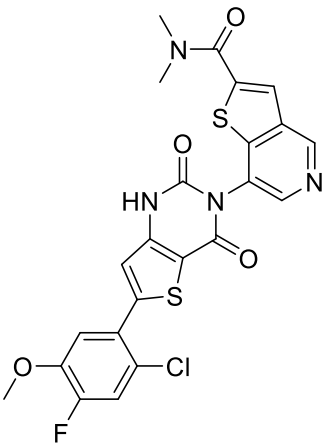

,

,

,

,

,

,

,

,

,

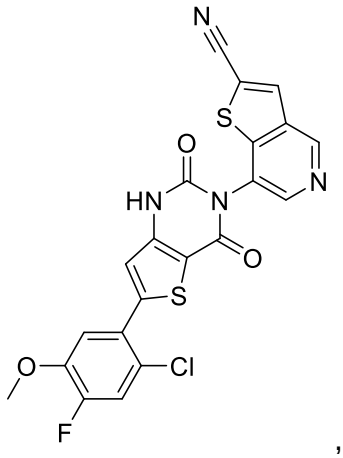
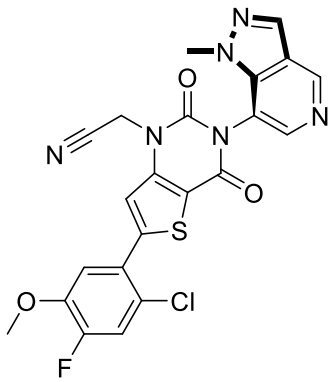
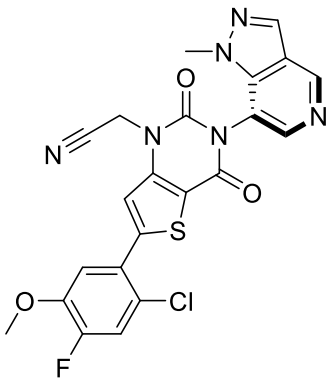
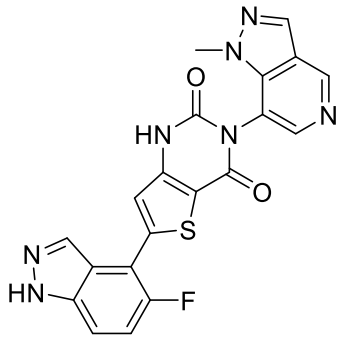
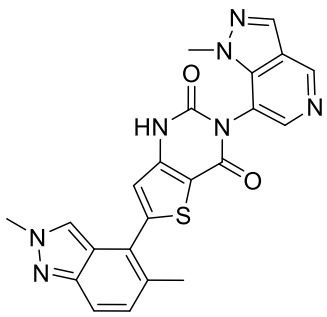
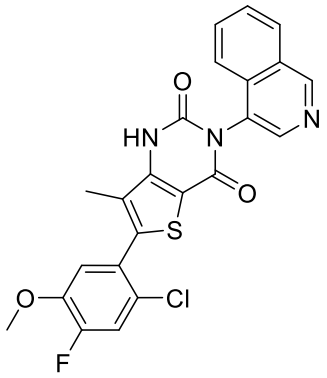
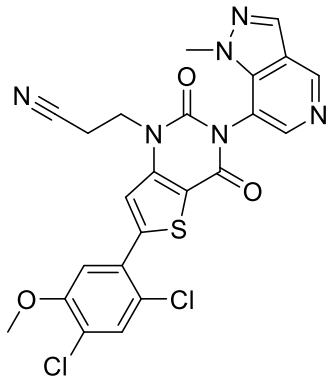
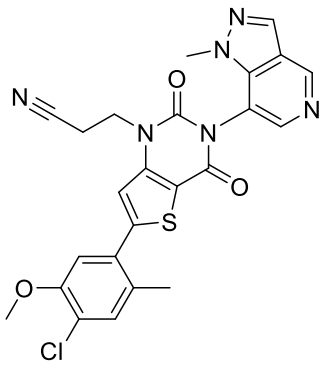
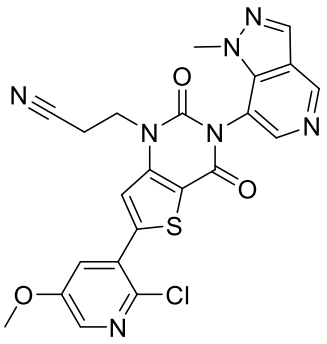
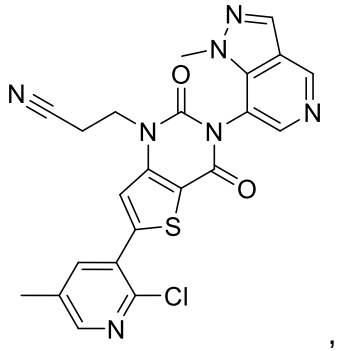
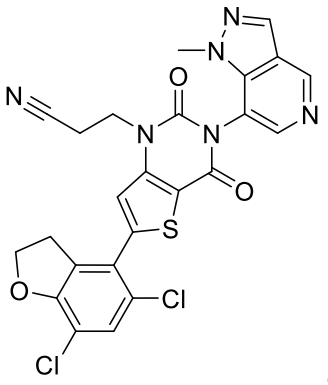
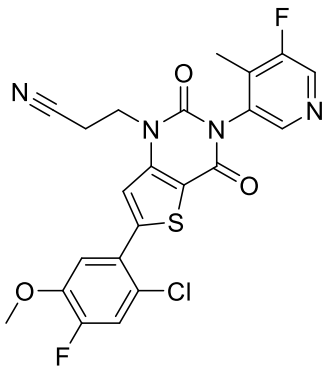

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

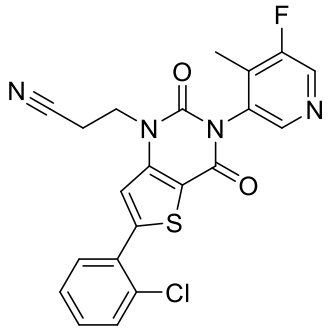
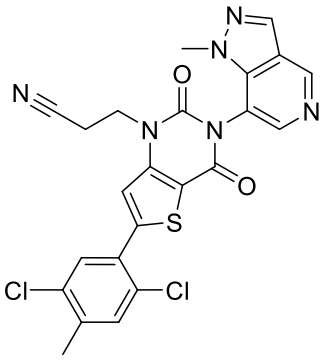
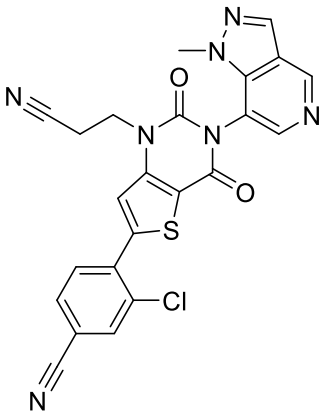
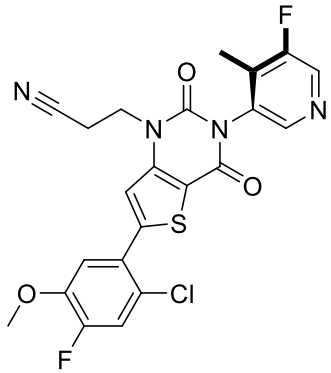
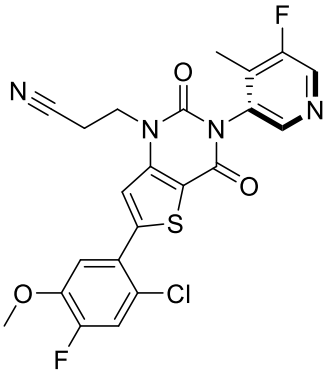
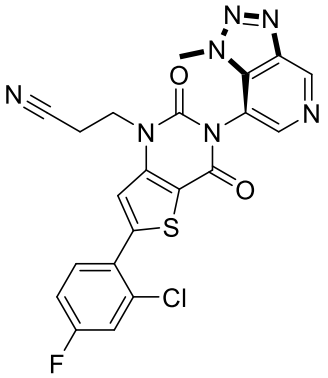
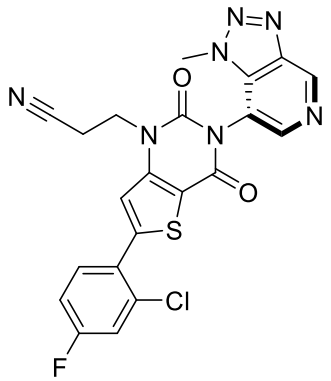
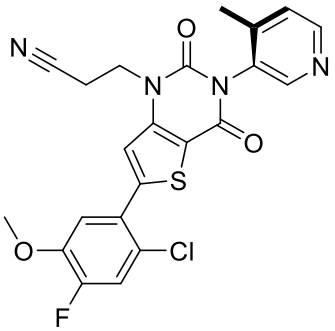
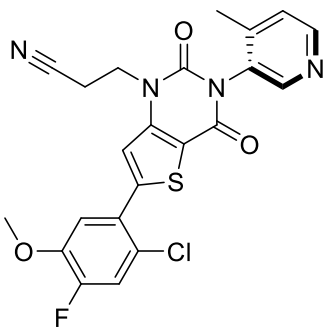
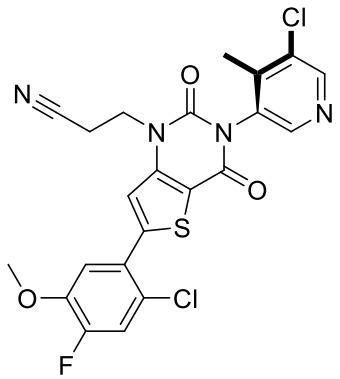
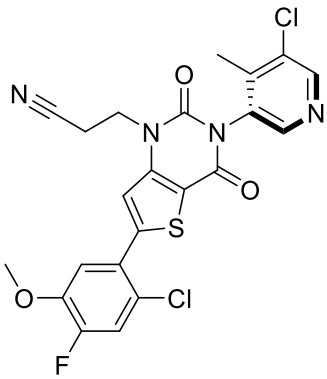
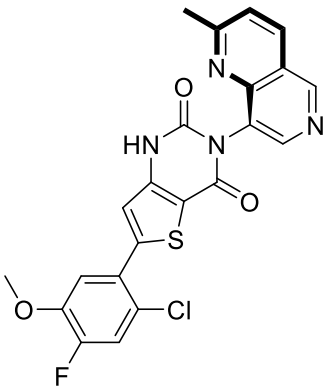

,

,

,

,

,

,

,

,

,

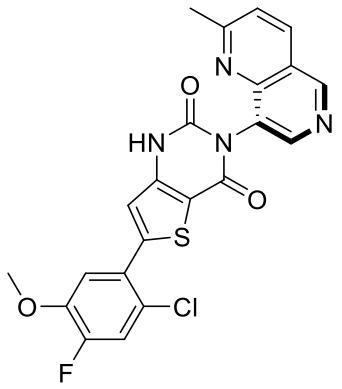
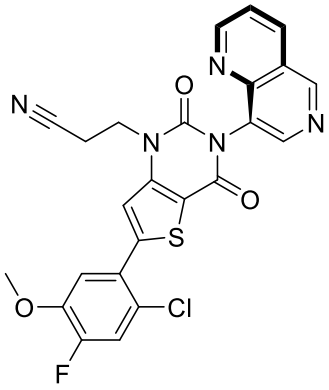
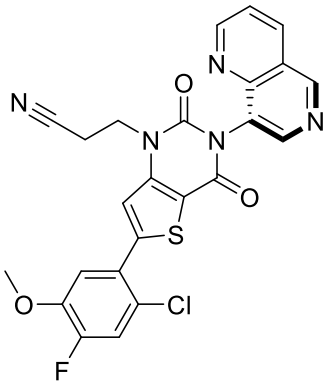
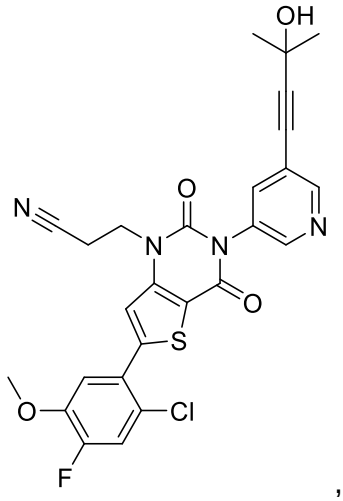
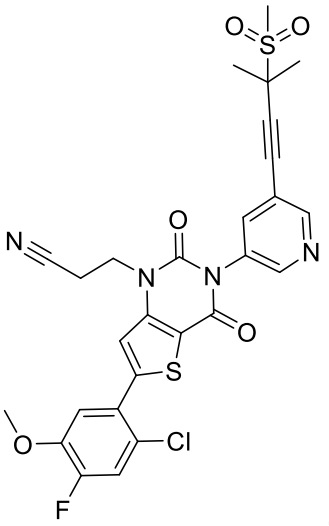
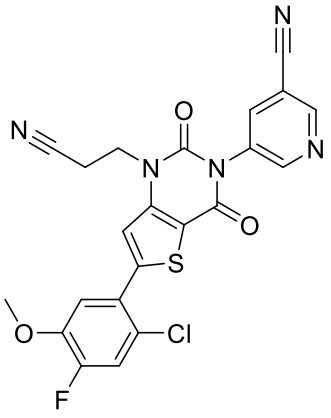
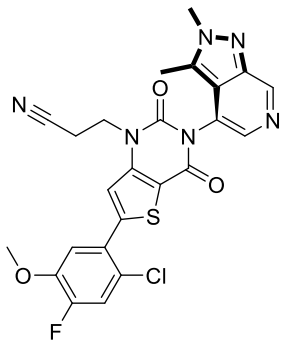
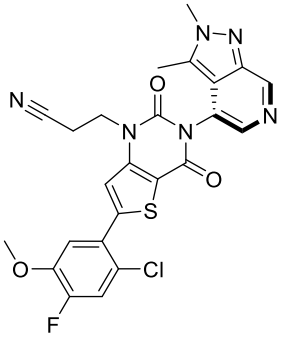
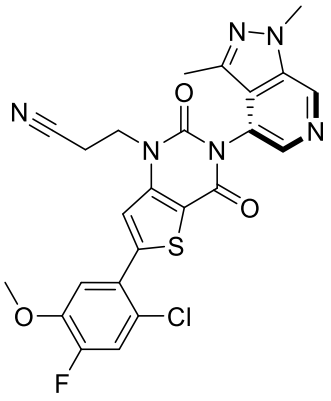

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

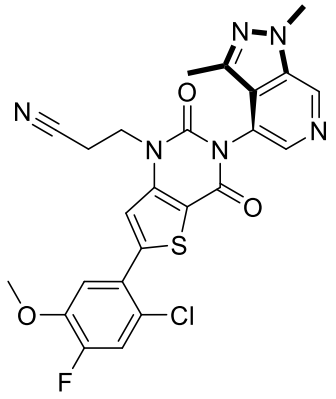
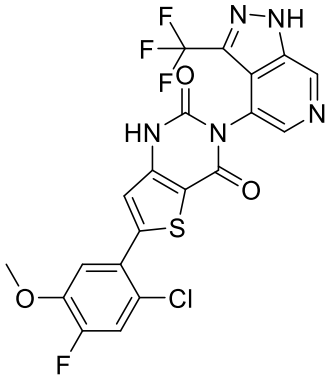
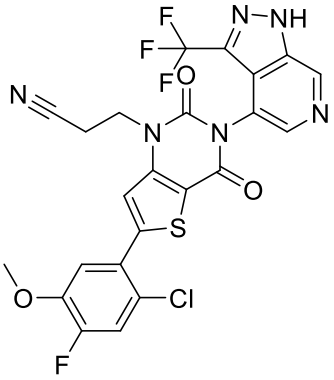
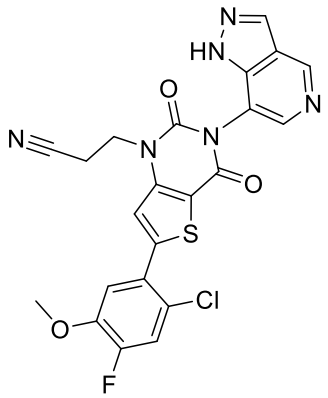
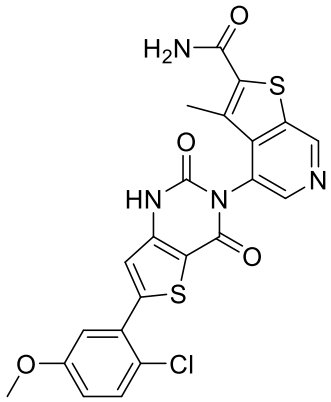
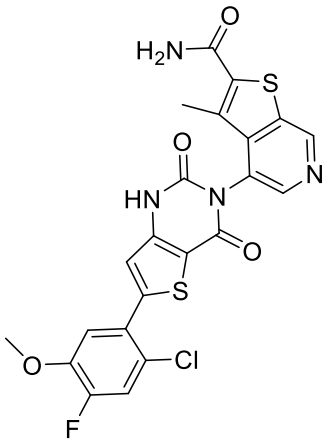
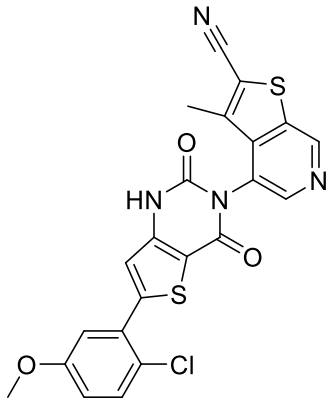
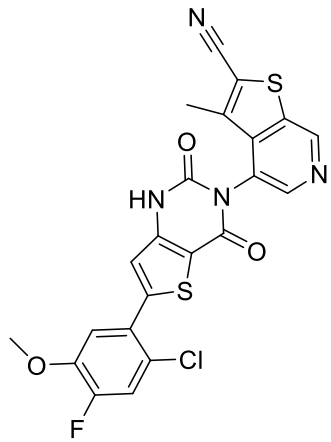
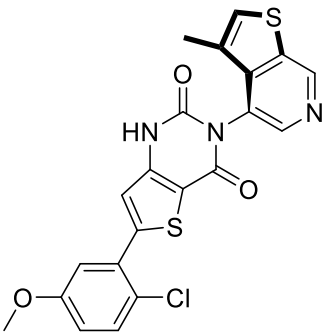
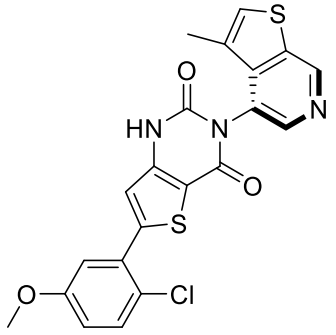
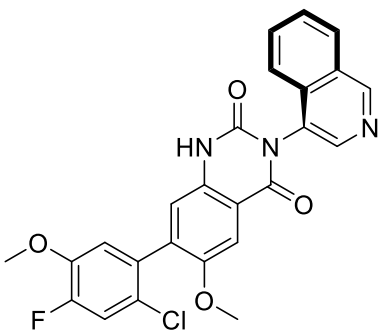
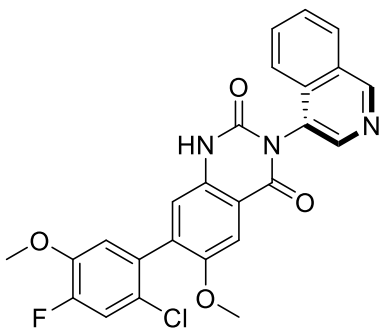

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

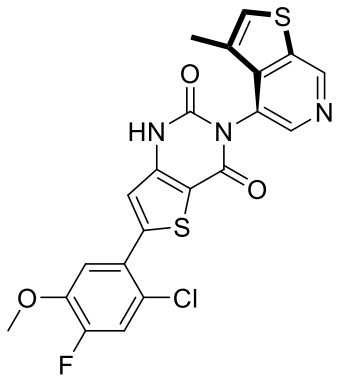
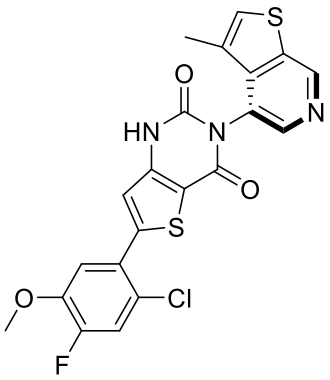
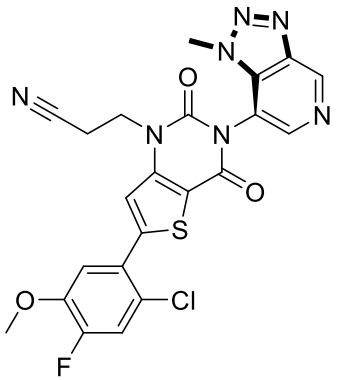
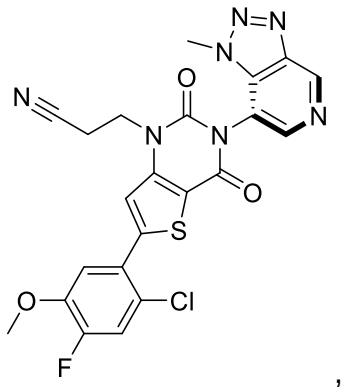
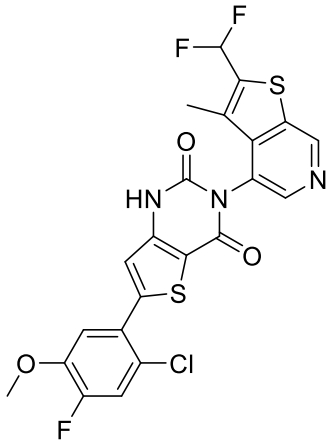
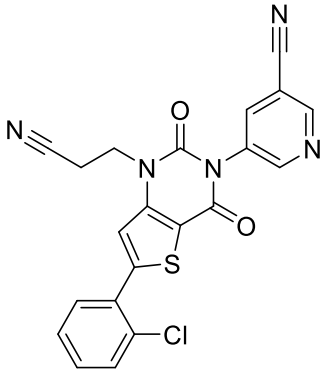
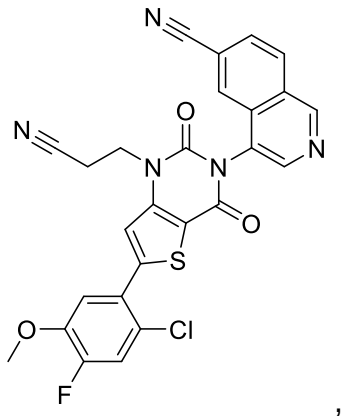
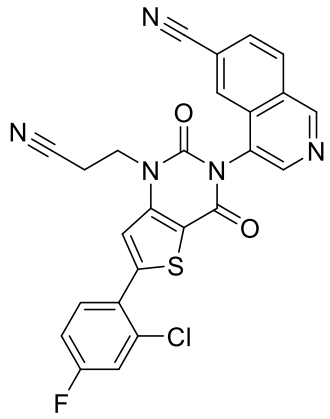
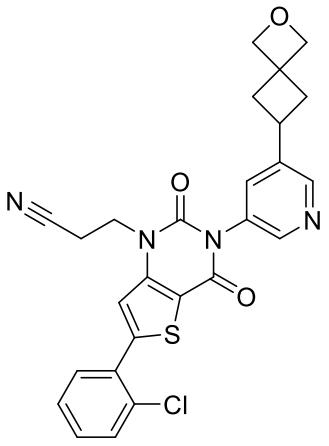
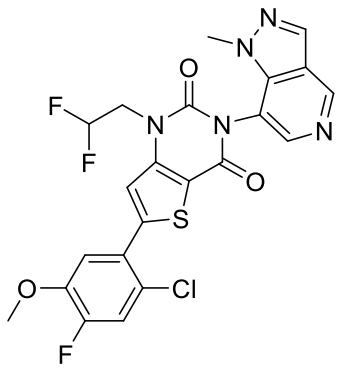
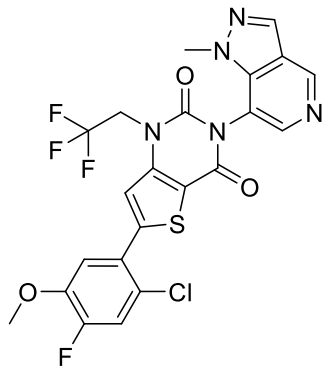
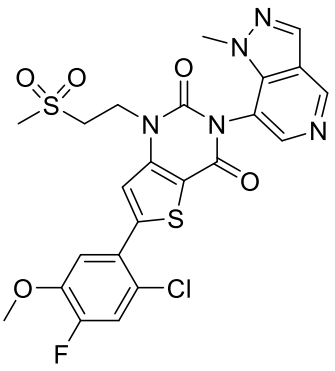

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

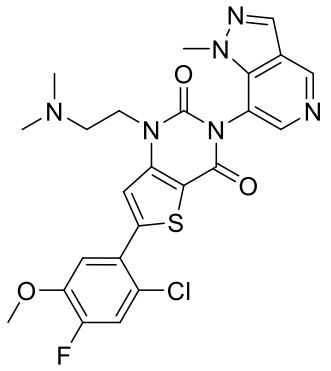
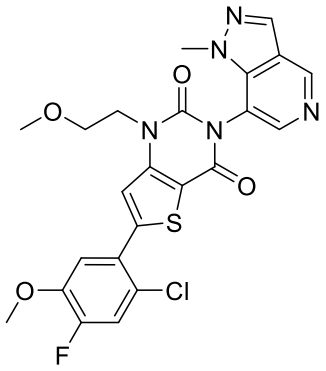
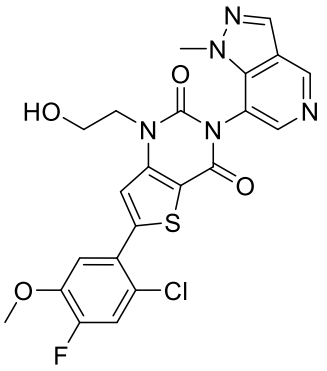
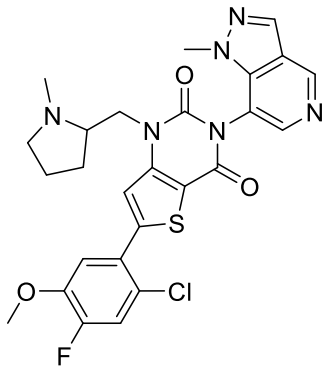
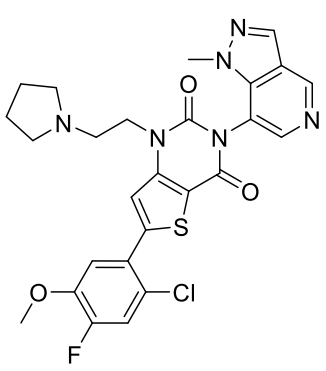
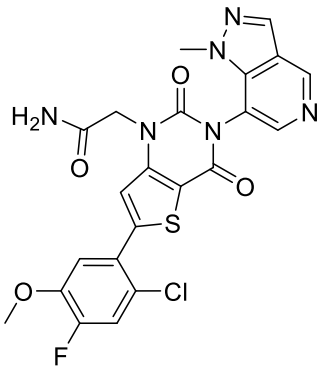
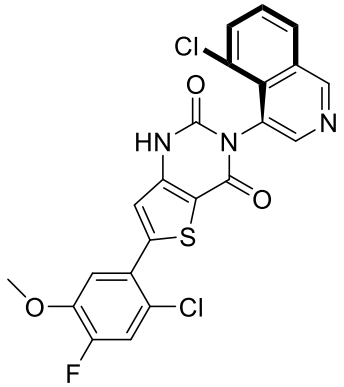
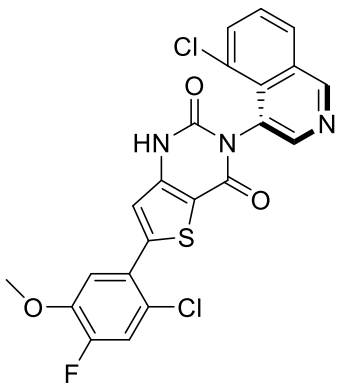
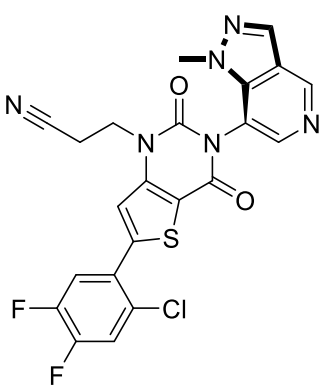
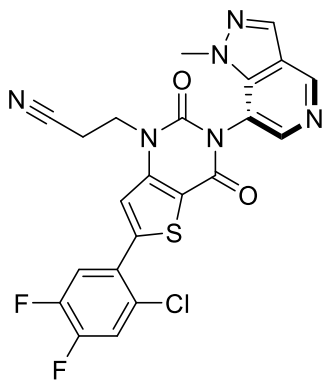
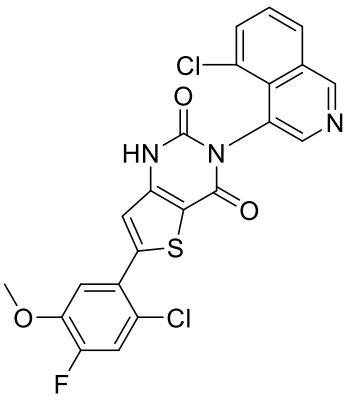
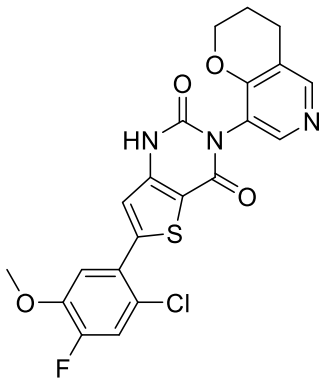

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

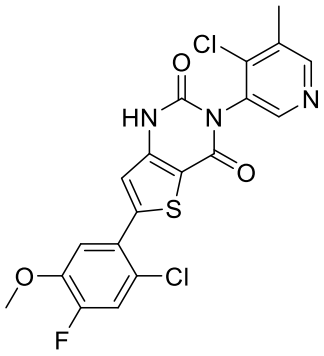
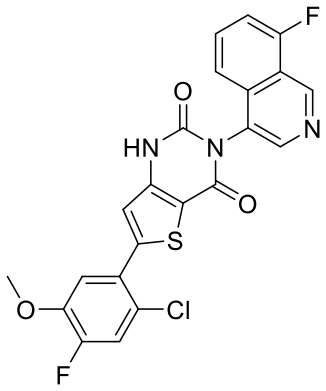
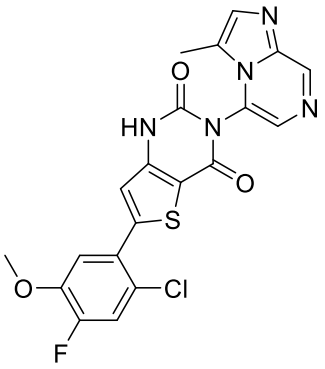
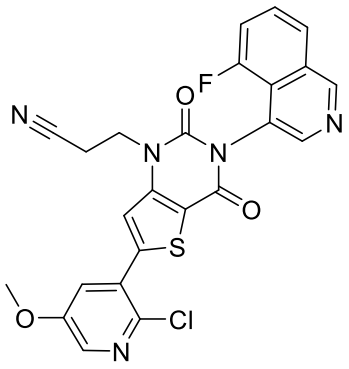
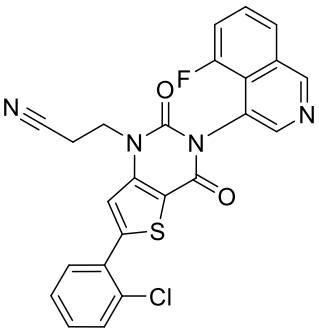
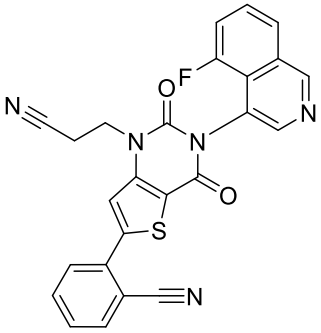
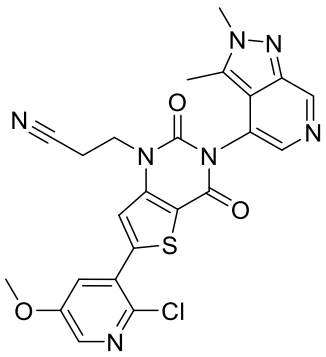
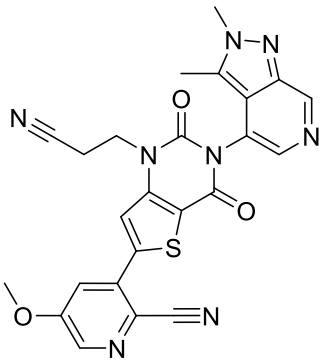
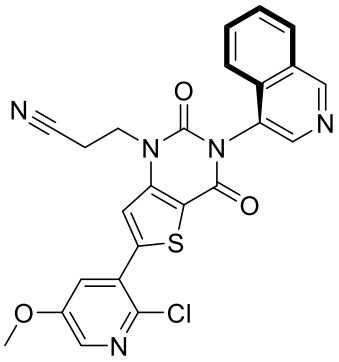
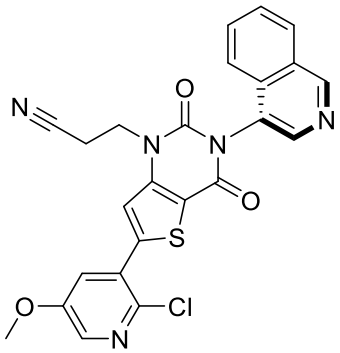
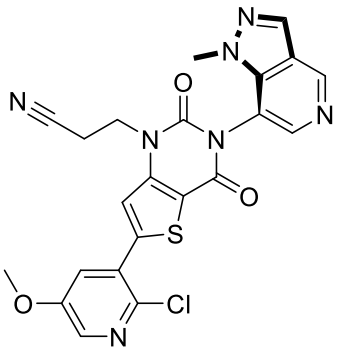
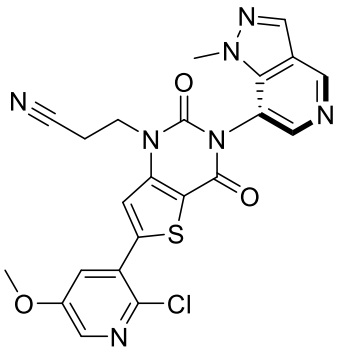

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

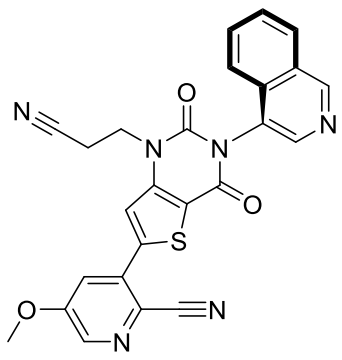
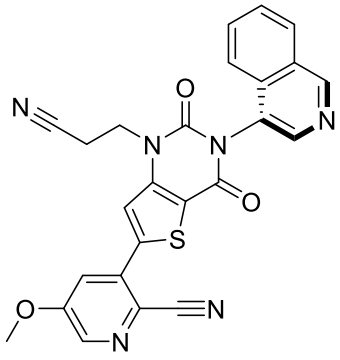
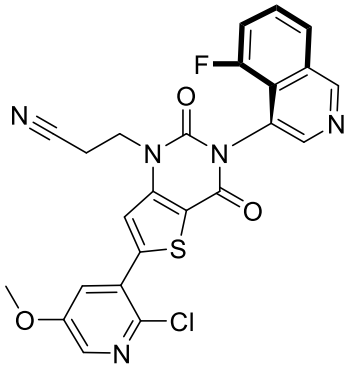
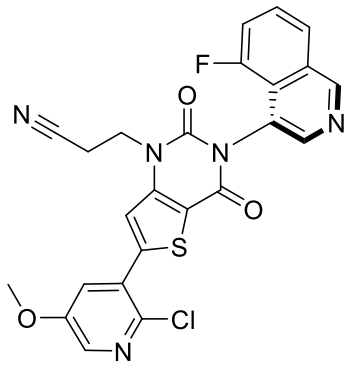
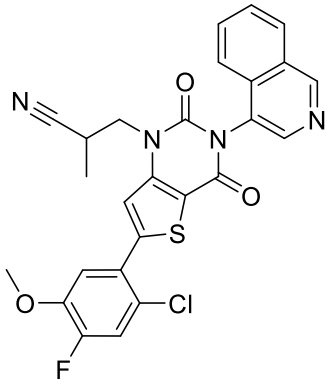
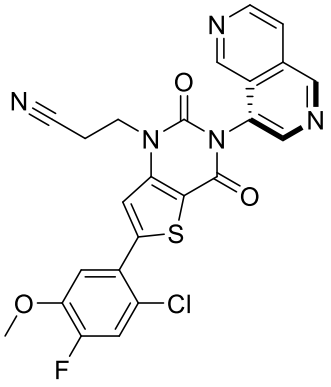
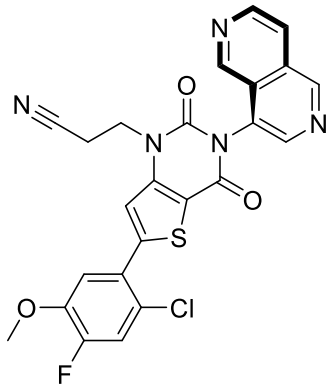
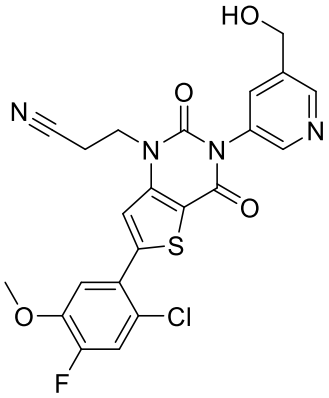
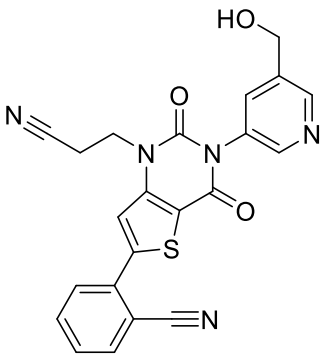
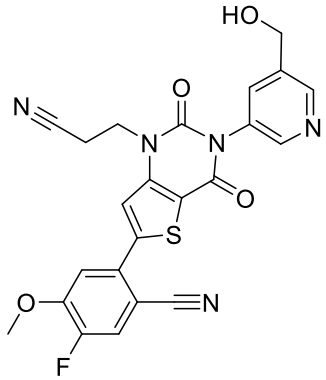

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

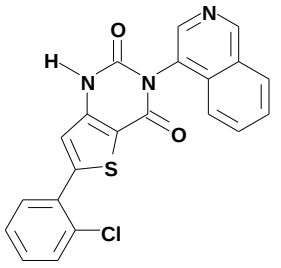

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

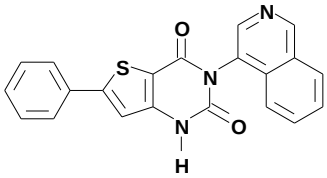

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

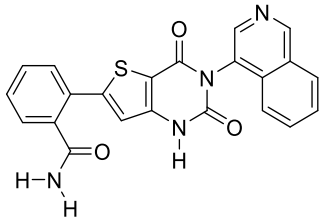

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

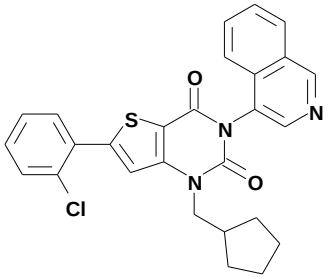
En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una estructura como se muestra en el Esquema B:

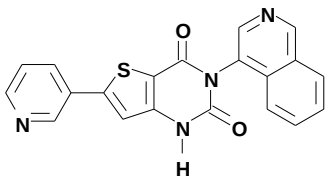
Esquema B:

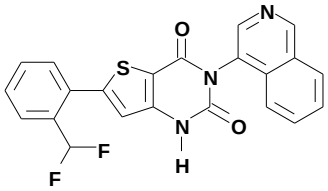


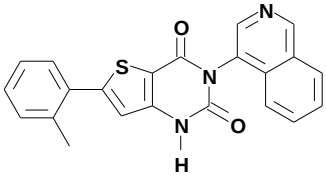
,


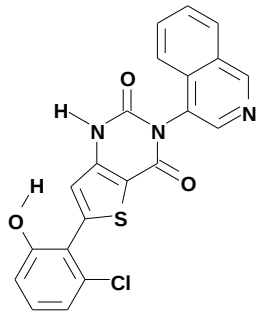
,


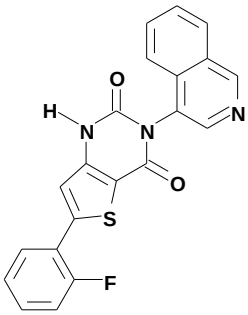
,


,


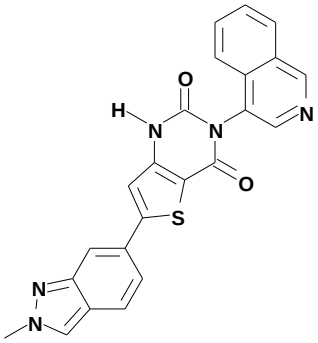
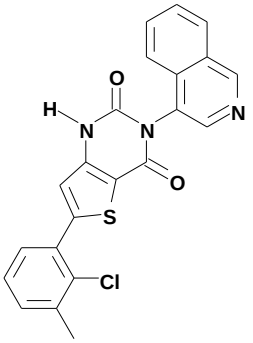
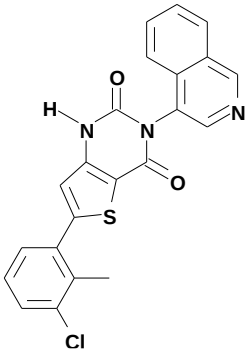
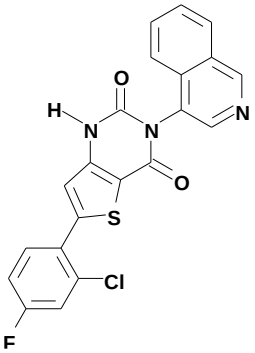
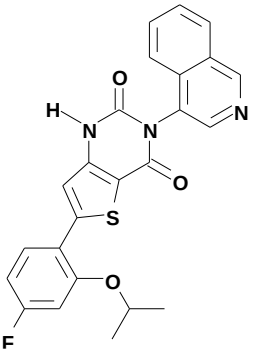
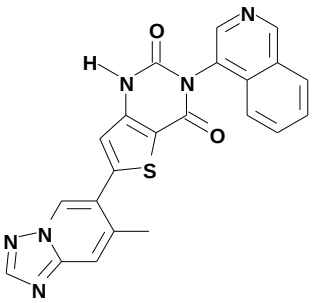
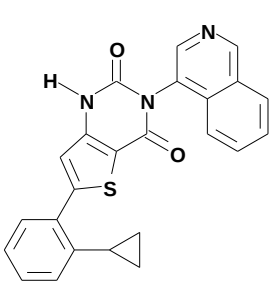
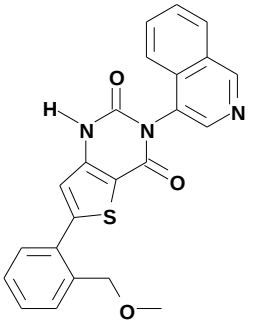
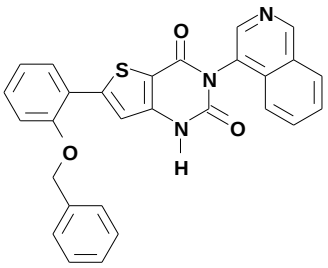
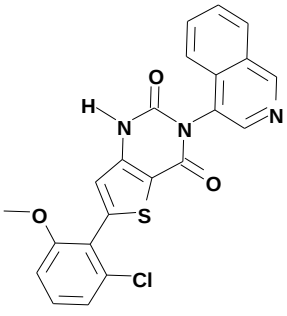
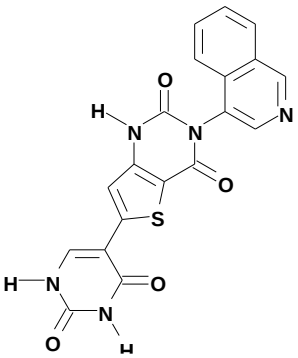
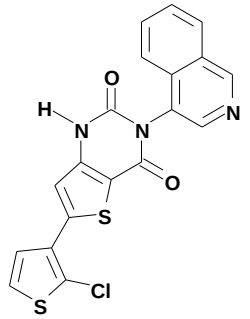
,


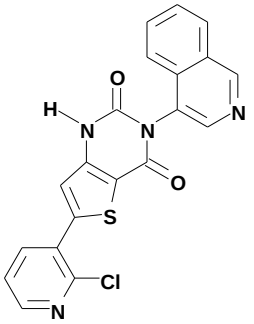
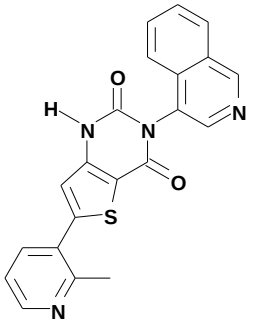
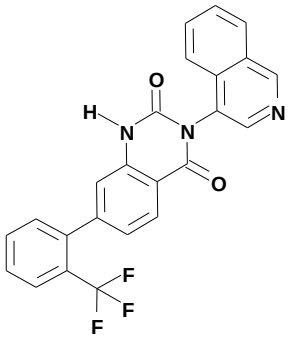
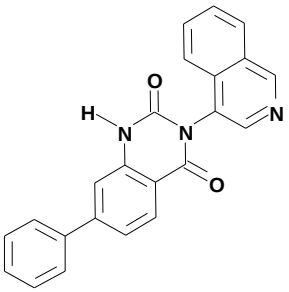
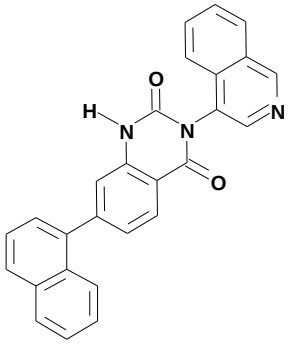
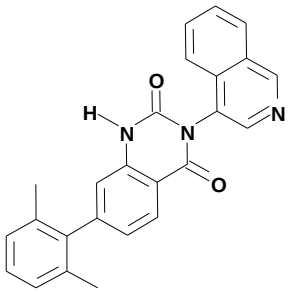
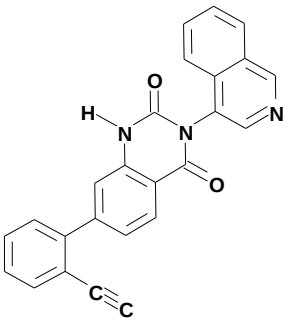
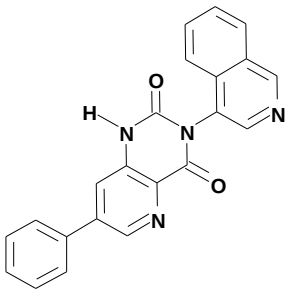
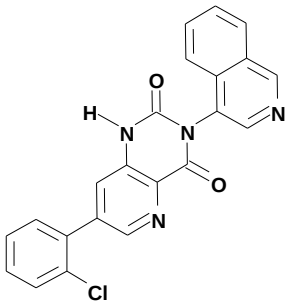
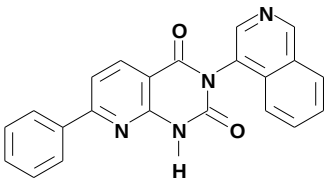
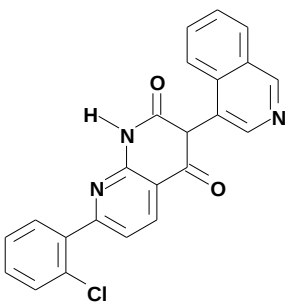
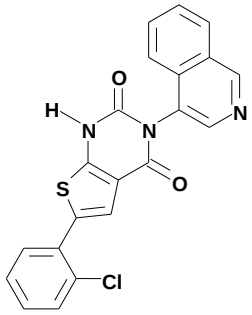
,


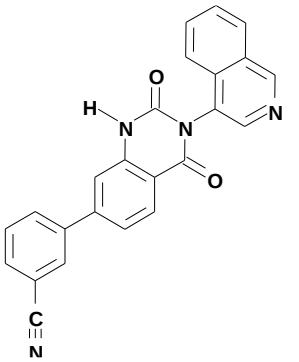
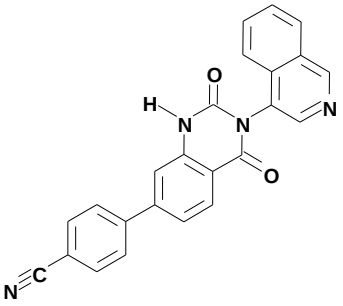
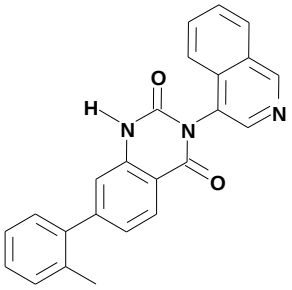
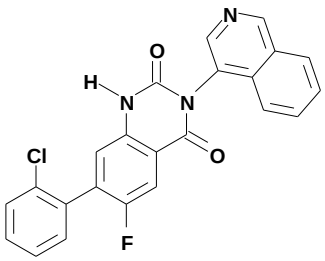
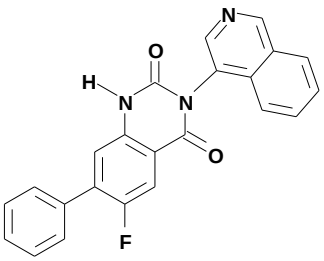
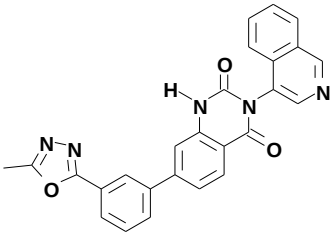
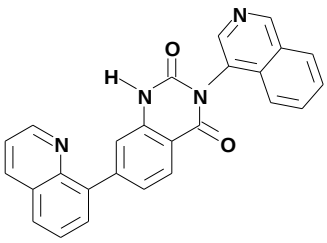
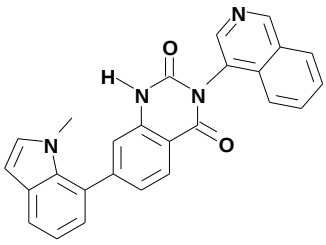
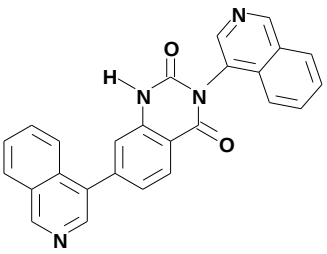
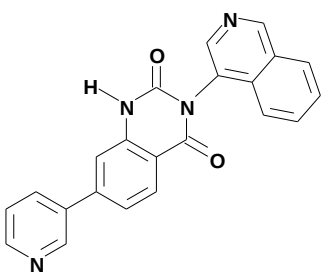
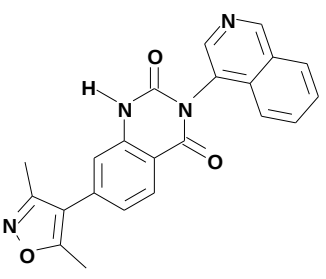
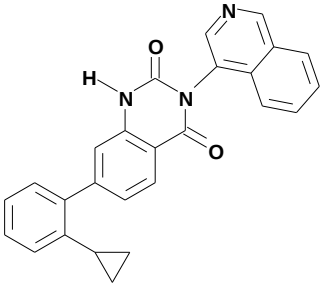
,


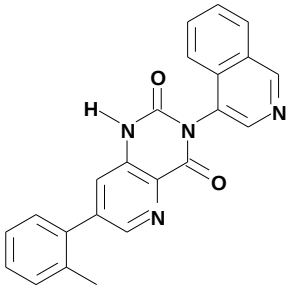
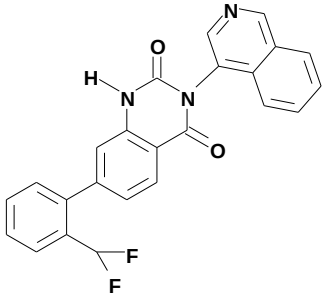
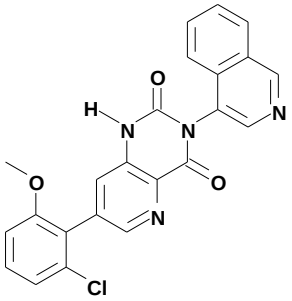
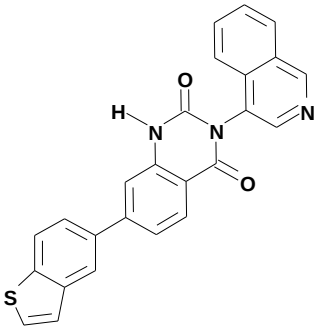
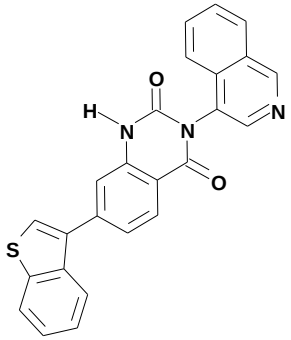
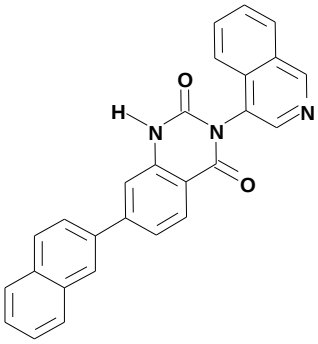
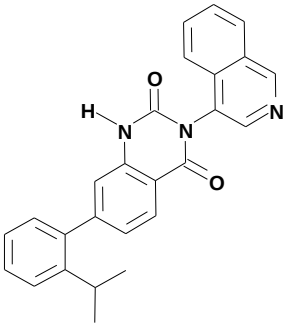
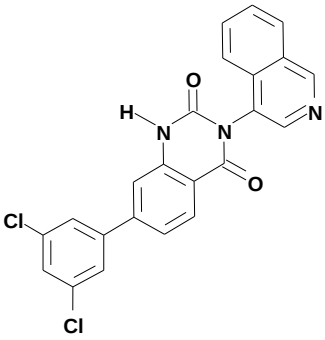
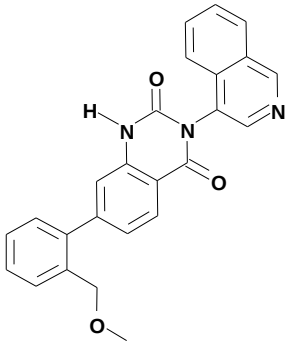
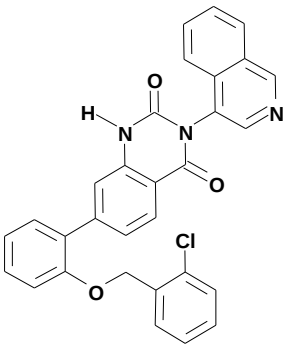
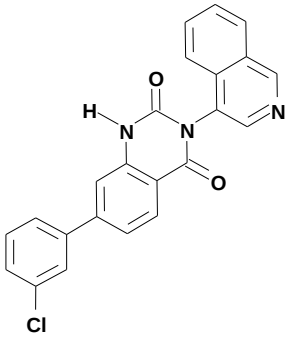
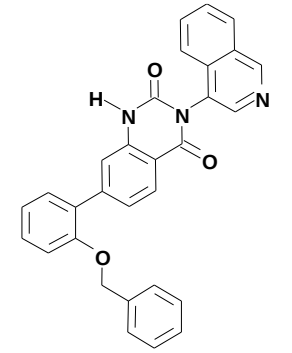
,


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


O
H
N
N
N
O
S
Cl
N
,

O
H
N
N
N
O
S
N
,

O
H
N
N
N
O
F
F
F
,

O
H
N
N
N
O
,

O
H
N
N
N
O
,

O
H
N
N
N
O
,

O
H
N
N
N
O
C
C
,

O
H
N
N
N
O
N
,

O
H
N
N
N
O
N
Cl
,

O
N
N
N
O
N
H
,

O
H
N
N
N
O
N
Cl
,

O
H
N
N
N
O
S
Cl
,

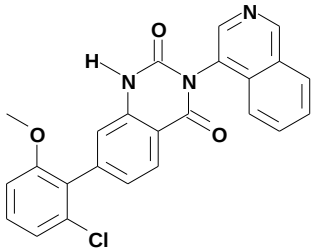
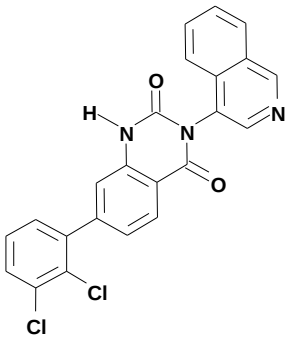
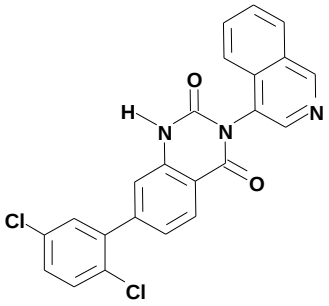
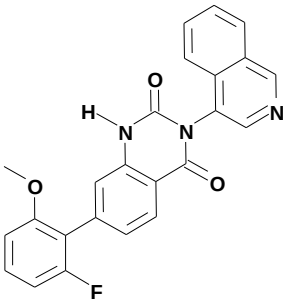
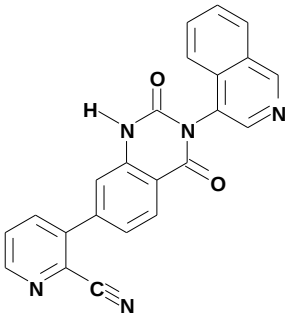
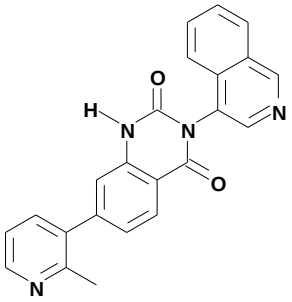
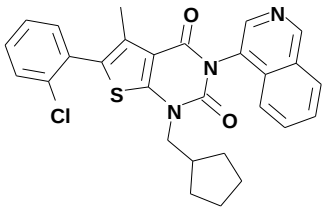
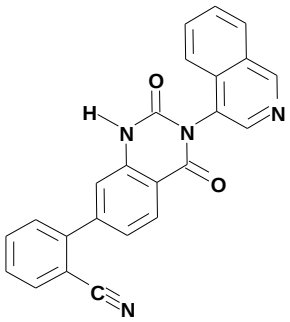
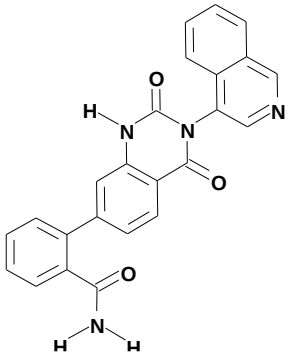
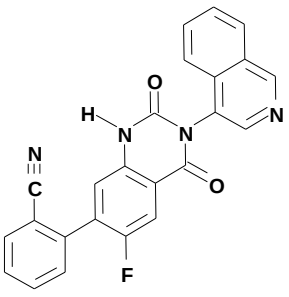
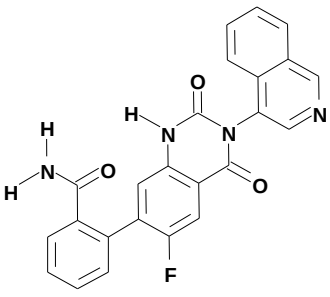
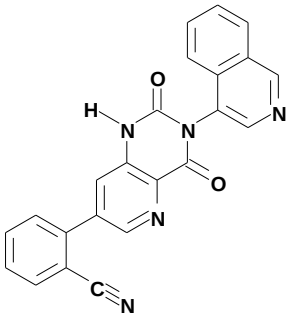














,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

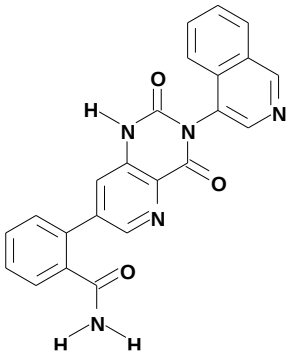
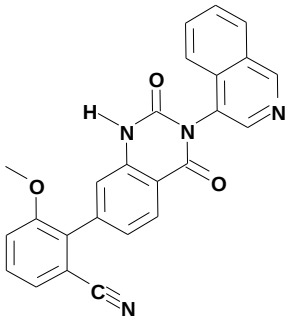
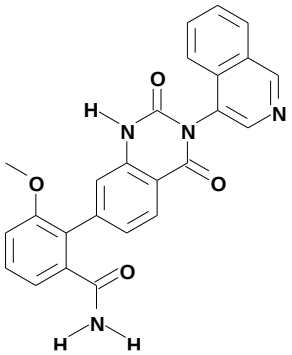
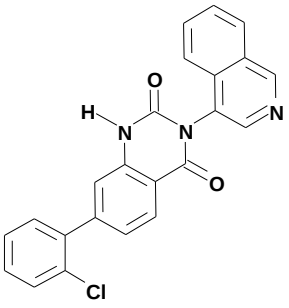
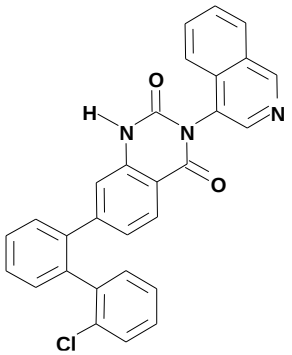
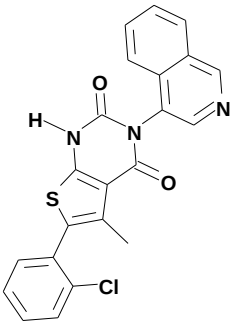
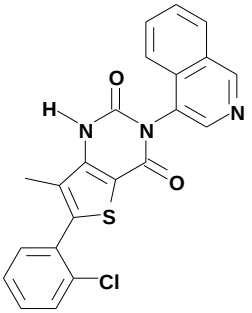
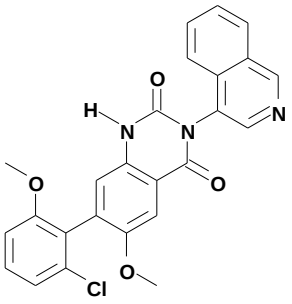
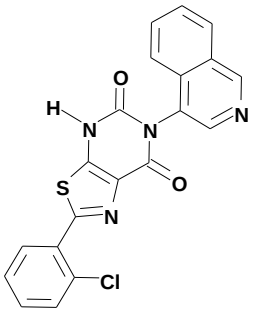
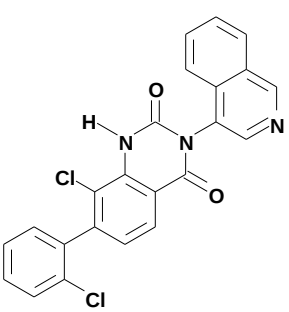
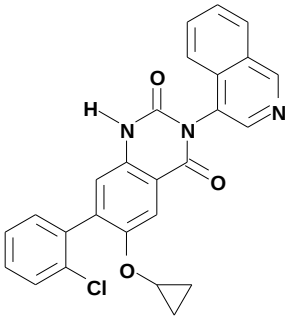
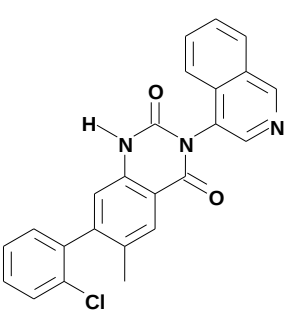
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

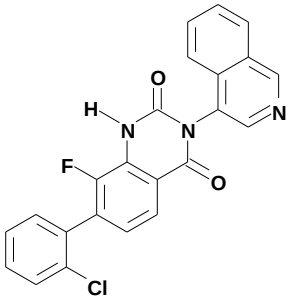
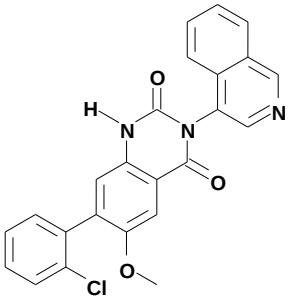
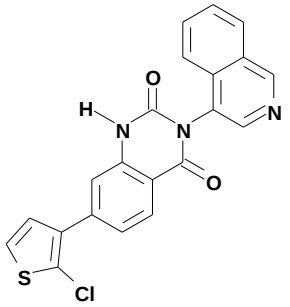
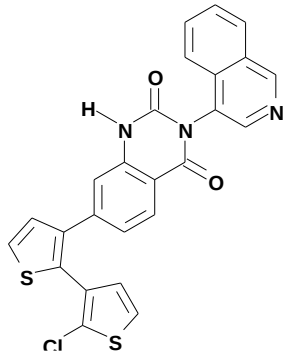
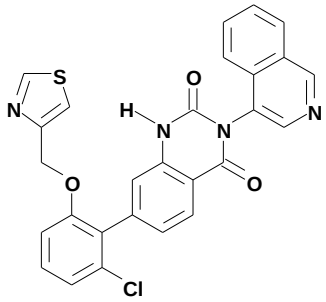
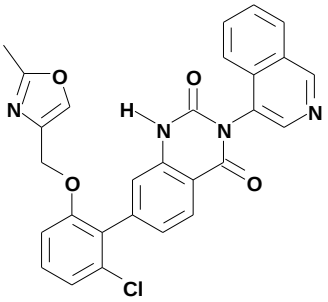
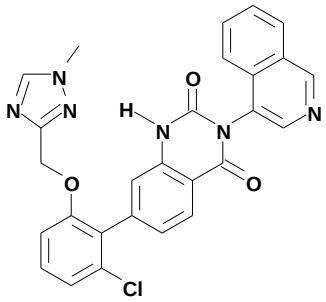
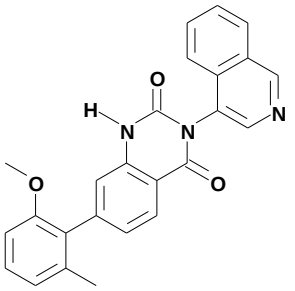
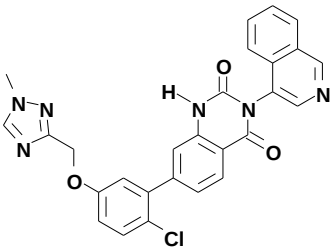
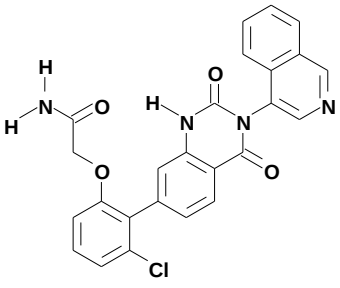
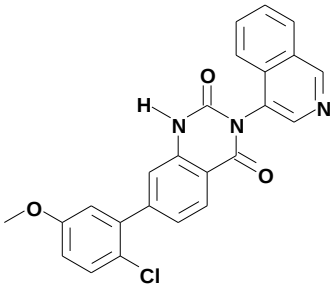
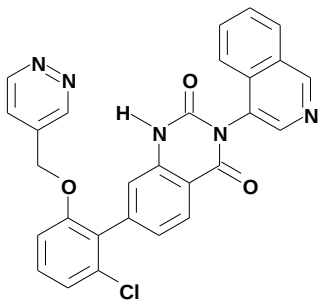
,

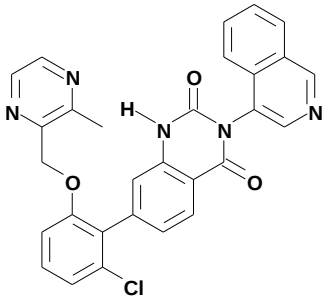
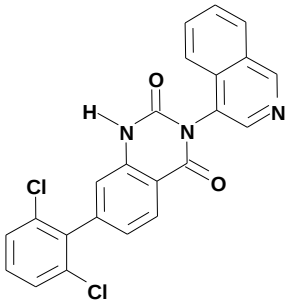
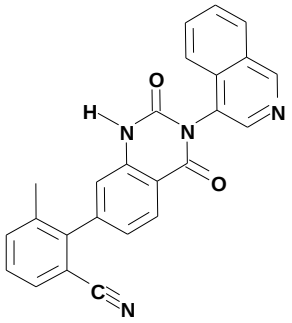
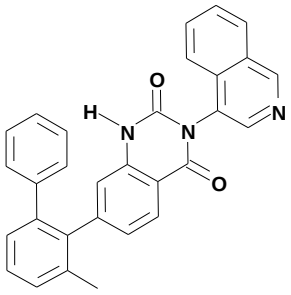
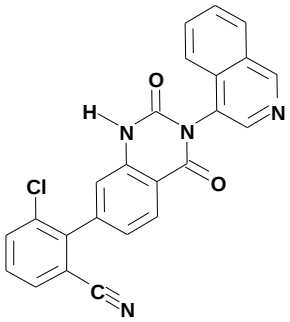
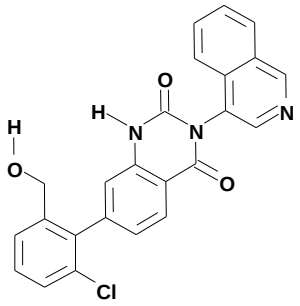
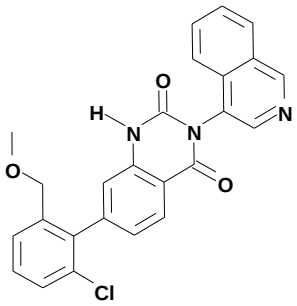
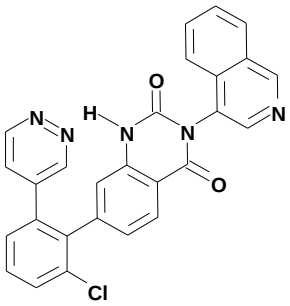
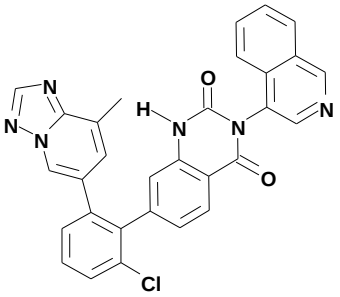
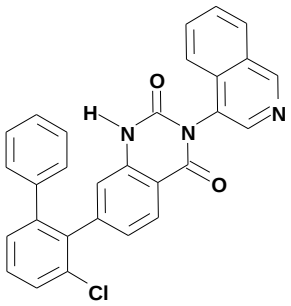
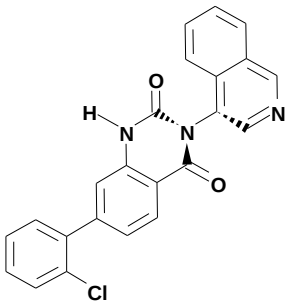
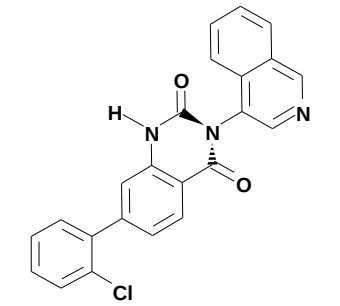

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

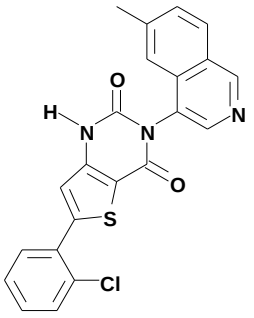
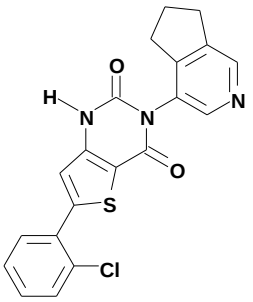
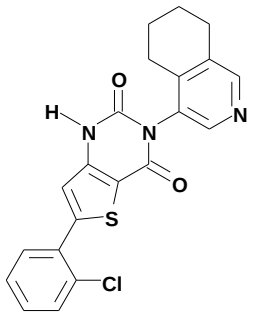
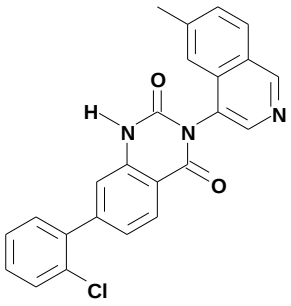
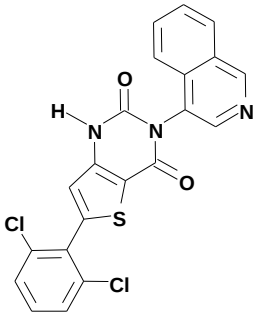
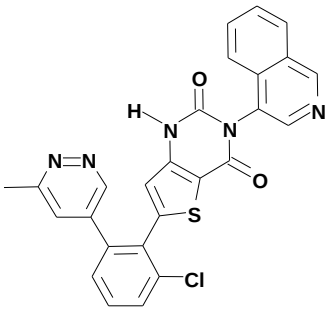
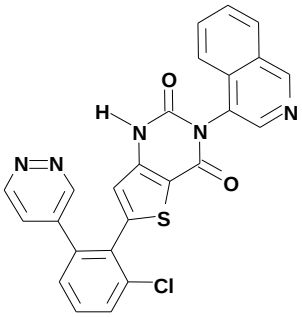
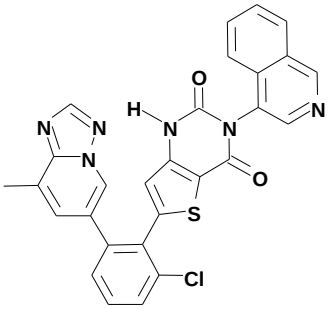
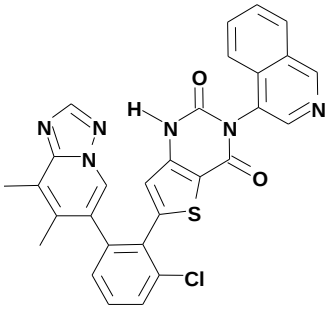
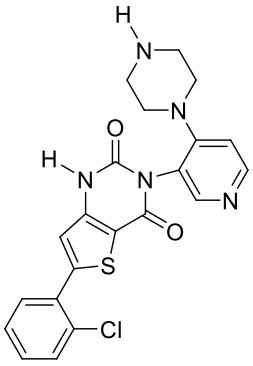
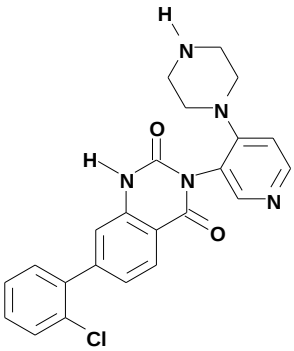
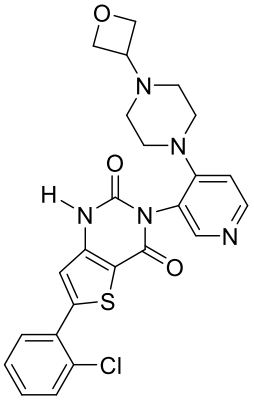
,

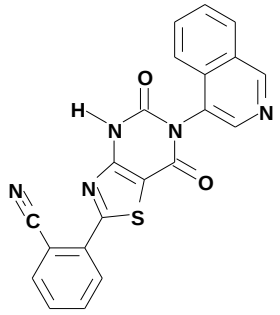
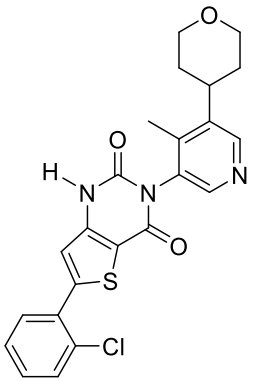
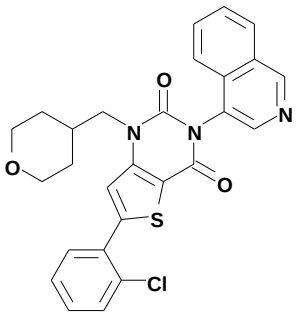
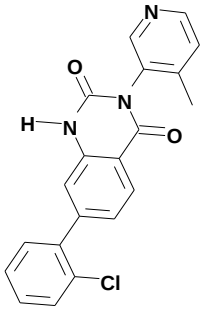
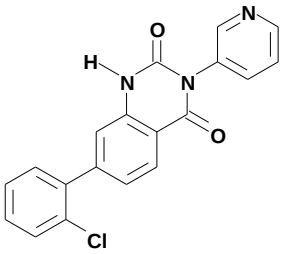
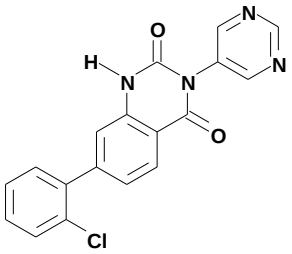
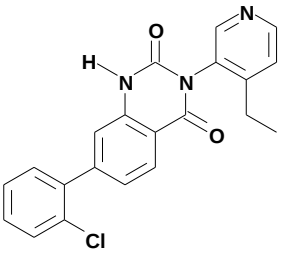
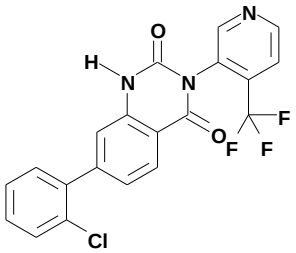
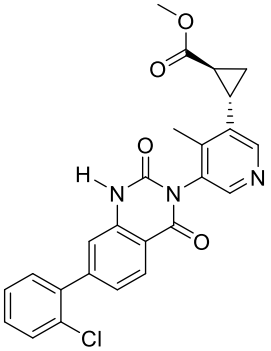
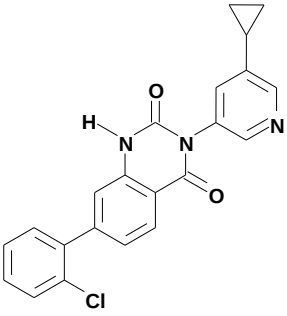
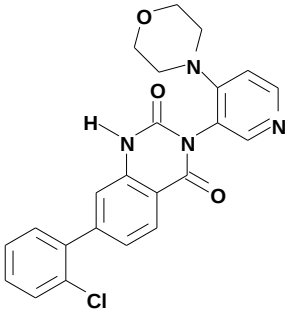
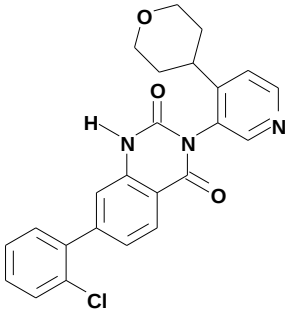
,

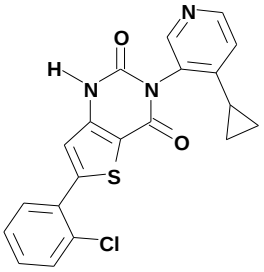
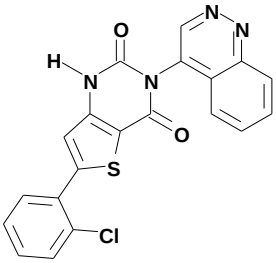
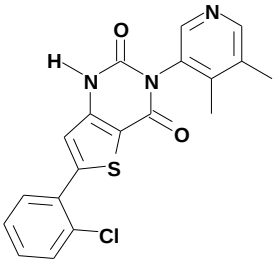
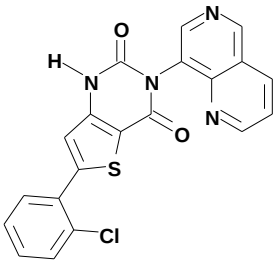
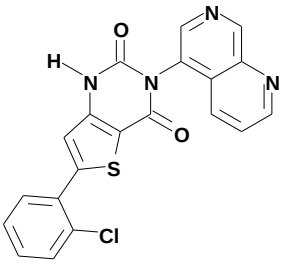
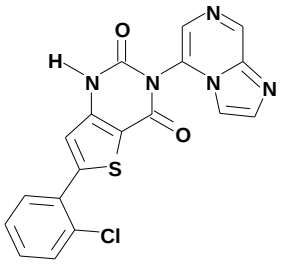
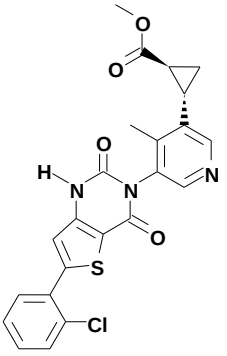
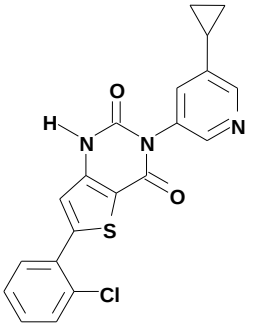
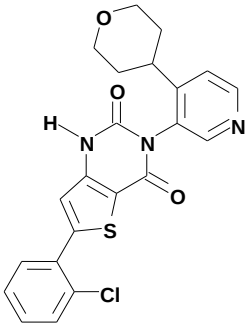
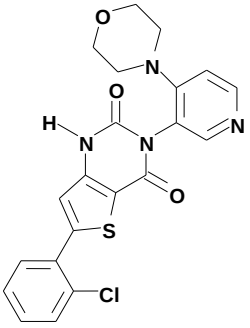
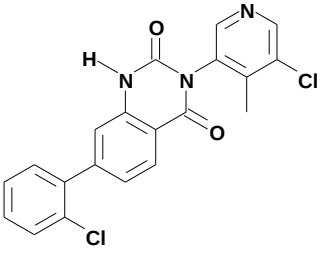
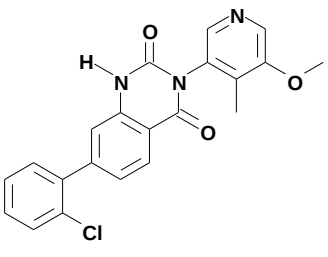
,

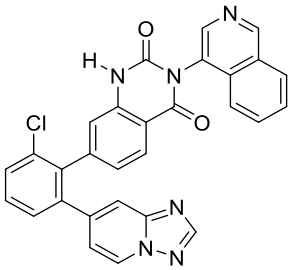
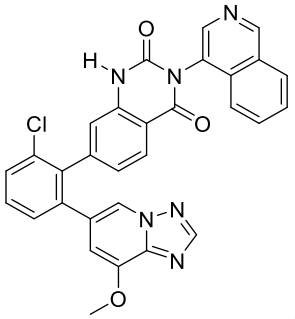
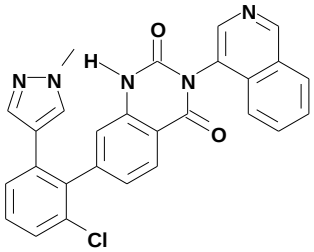
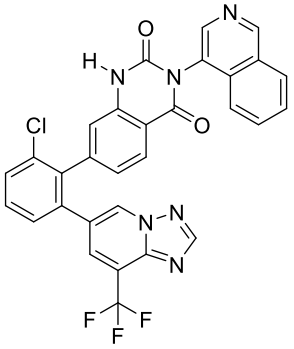
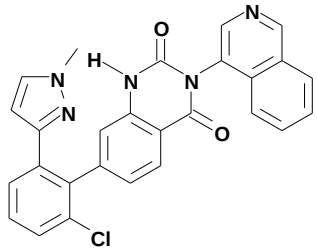
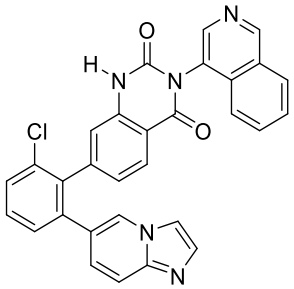
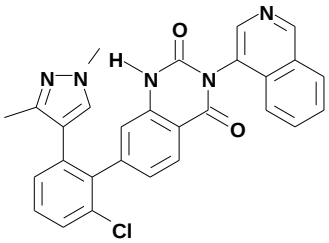
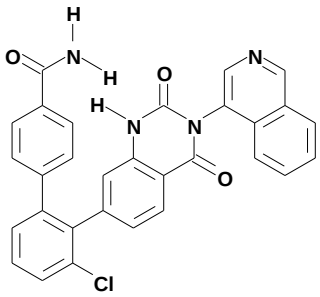
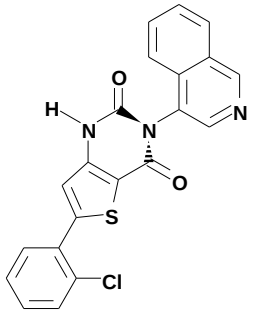
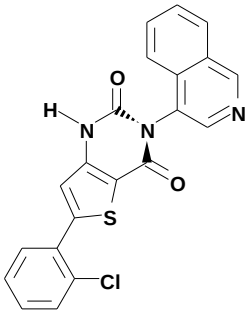
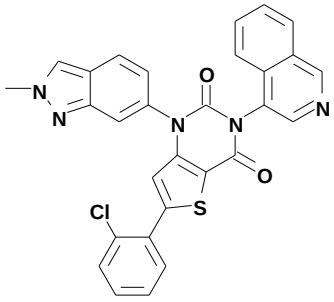
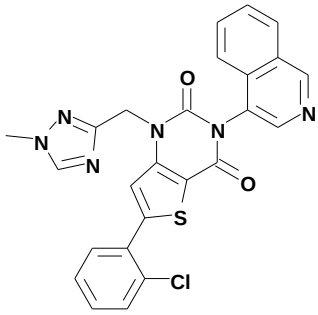

H
N
O
N
N
F
O
Cl
,

H
N
O
N
N
O
O
Cl
,

H
N
O
N
N
O
S
Cl
,

H
N
O
N
N
O
S
S
Cl
,

S
N
H
N
O
N
N
O
O
Cl
,

O
N
H
N
O
N
N
O
O
Cl
,

N
N
N
H
N
O
N
N
O
O
Cl
,

H
N
O
N
N
O
O
O
,

N
N
N
H
N
O
N
N
O
O
Cl
,

H
N
O
H
N
O
N
N
O
O
Cl
,

H
N
O
N
N
O
O
O
Cl
,

N
N
H
N
O
N
N
O
O
Cl
,

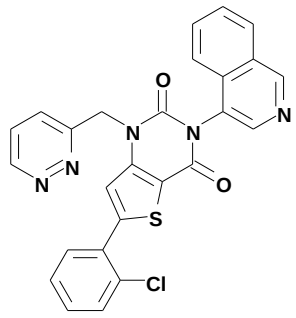
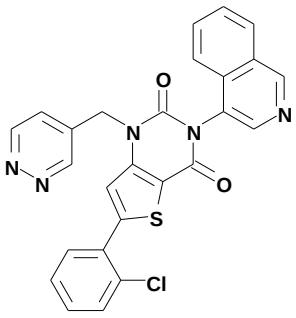
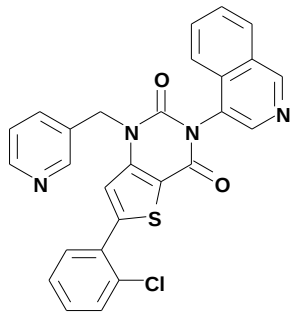
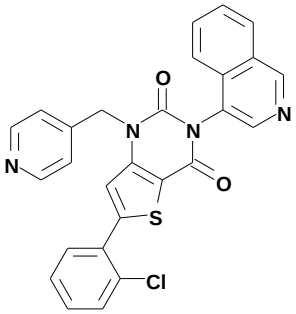
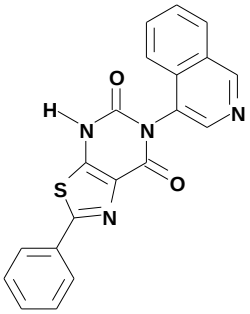
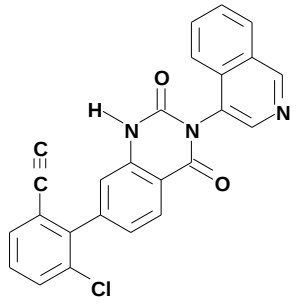
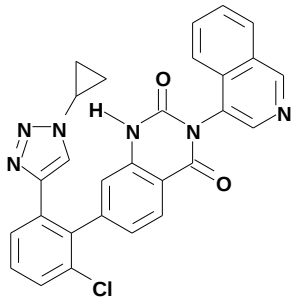
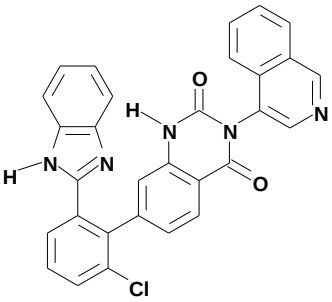
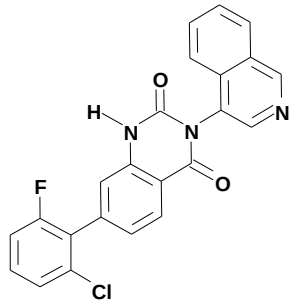
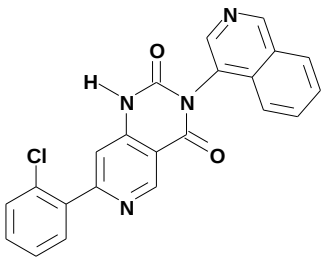
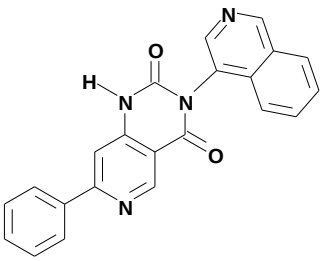
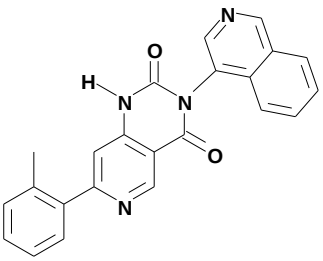

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

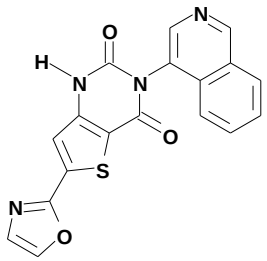
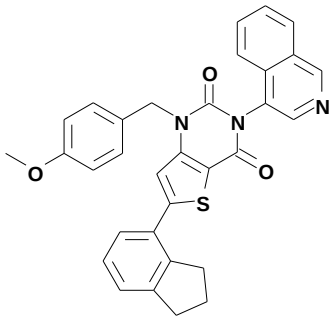
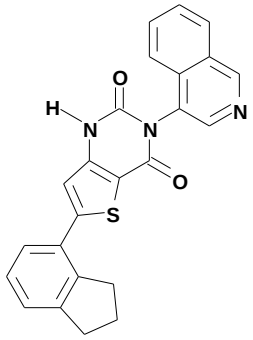
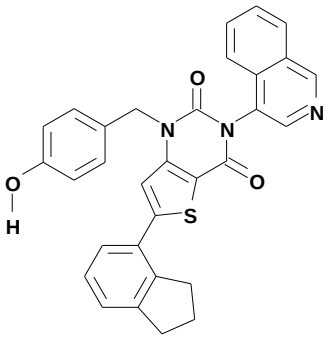
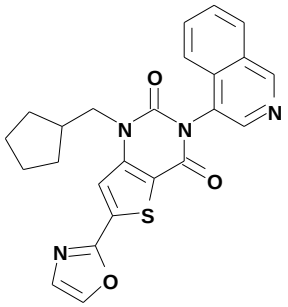
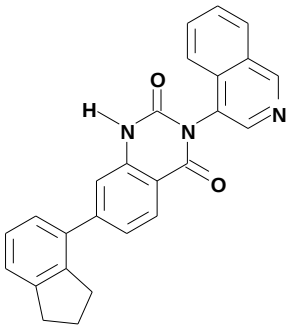
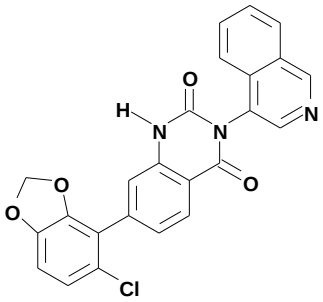
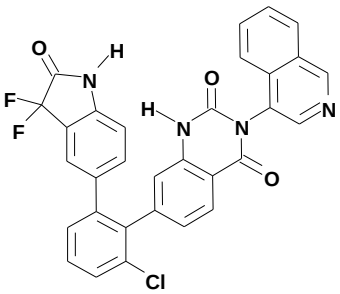
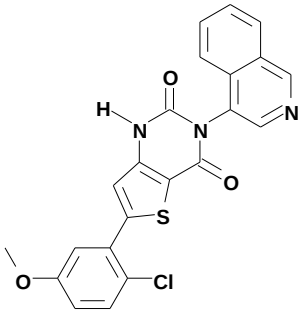
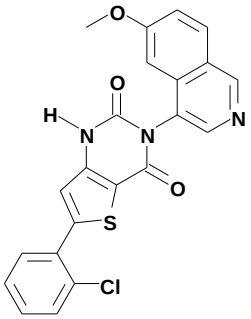
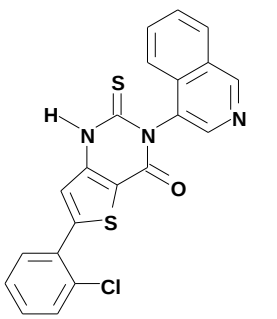
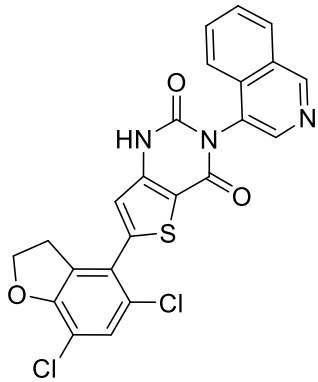

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

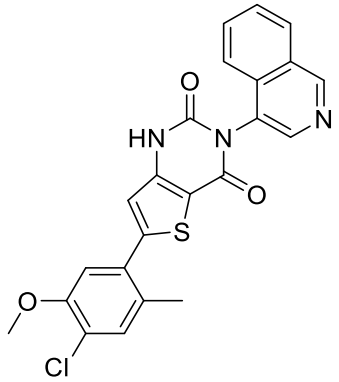
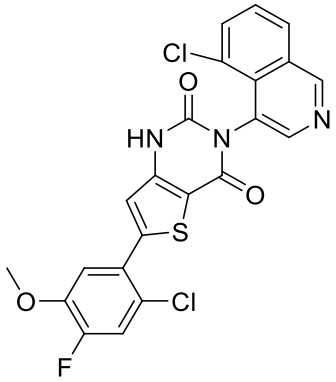
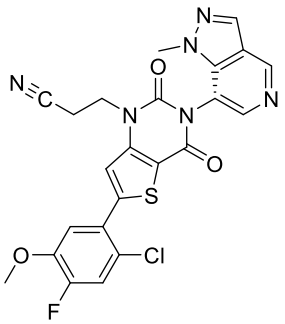
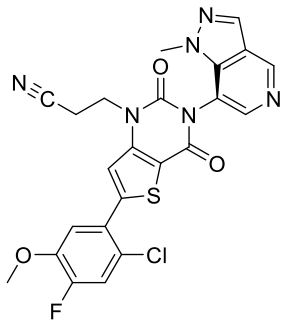
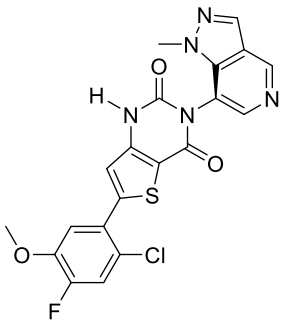
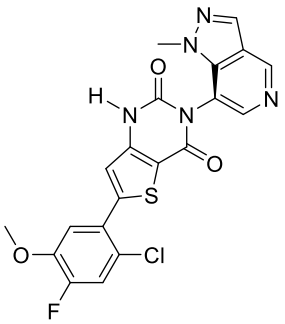
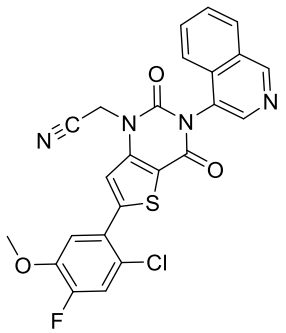
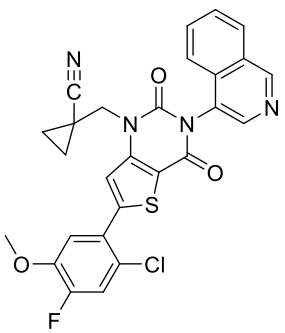
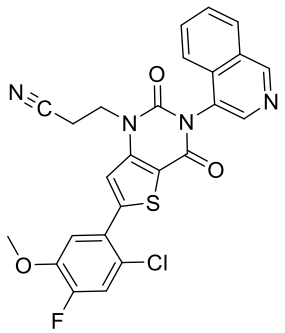
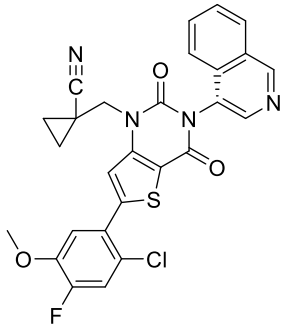
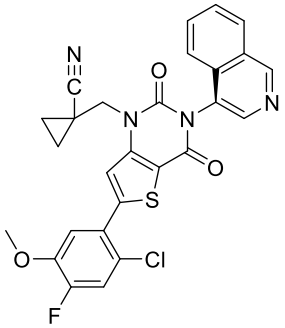
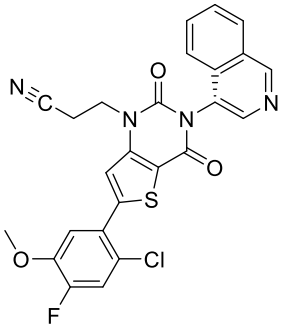

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

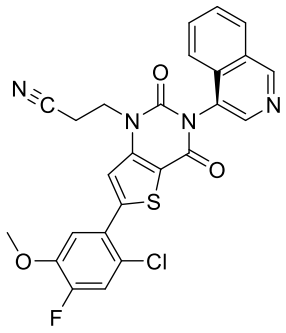
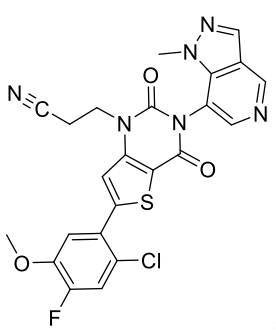
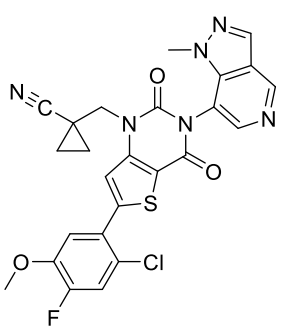
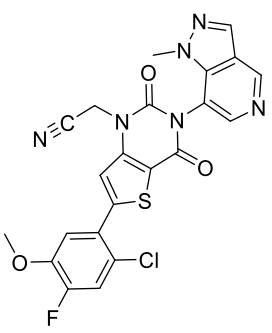
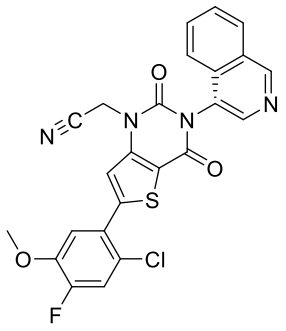
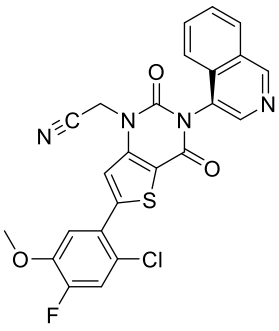
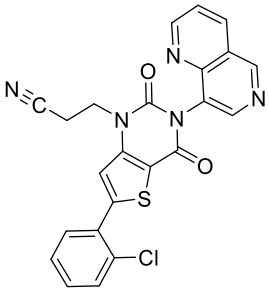
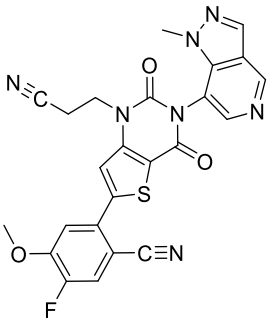
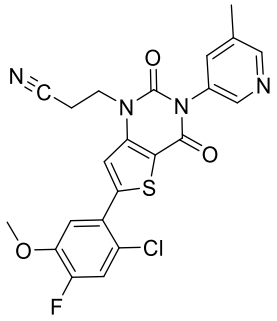
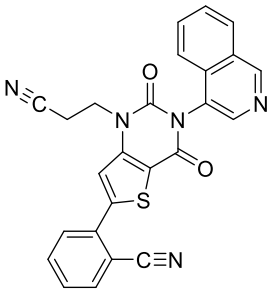
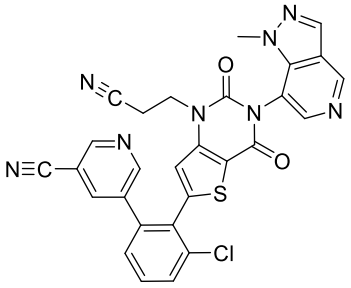

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

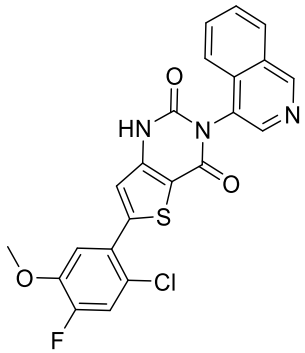
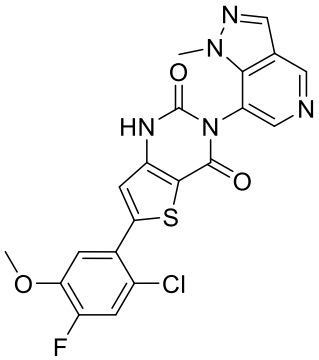
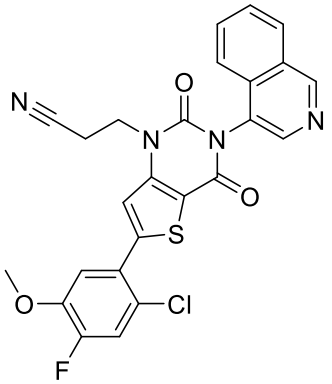
,

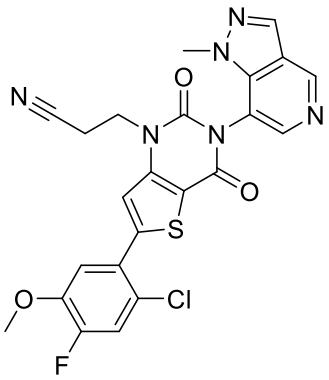
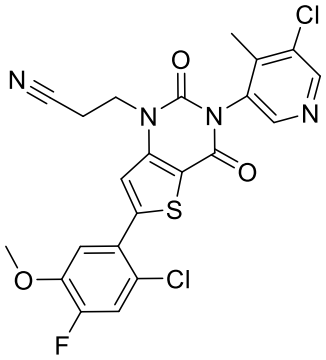
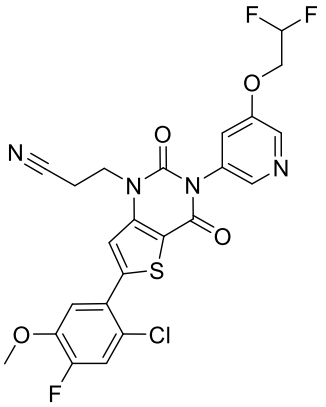
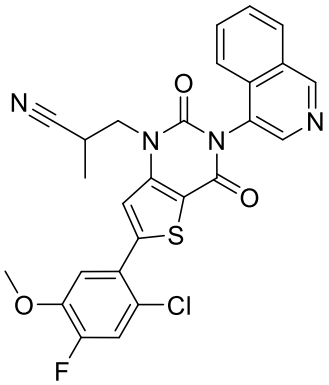
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

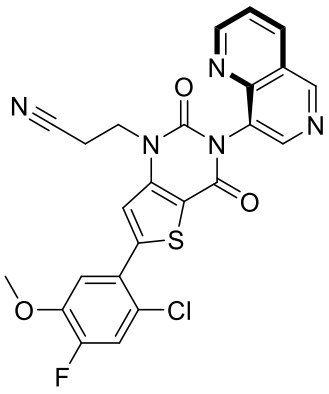
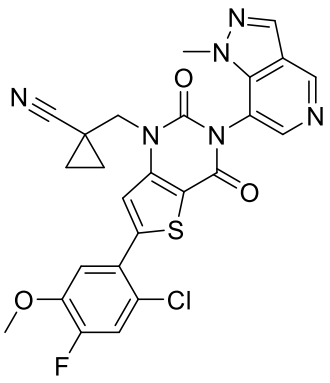
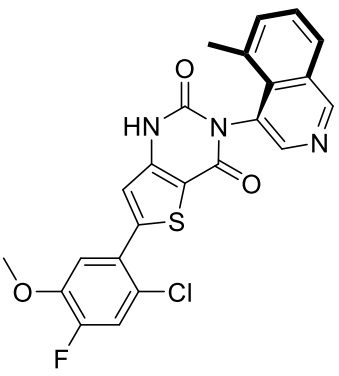
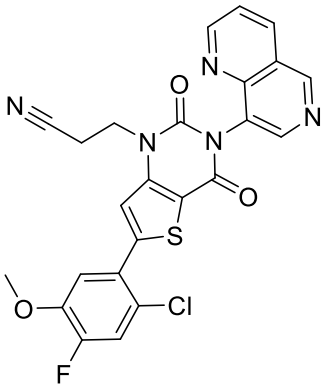
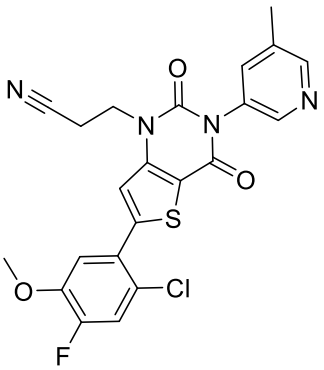
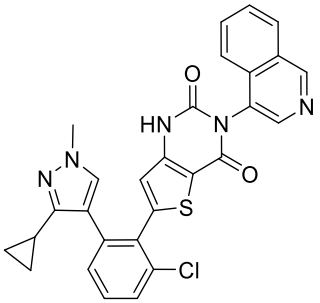

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

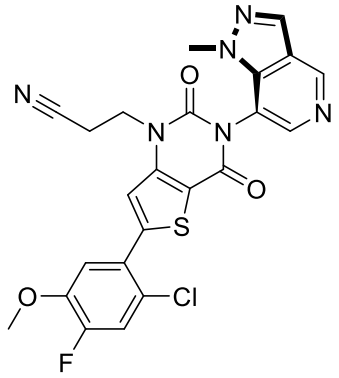
En algunas modalidades, un compuesto de la descripción se selecciona de

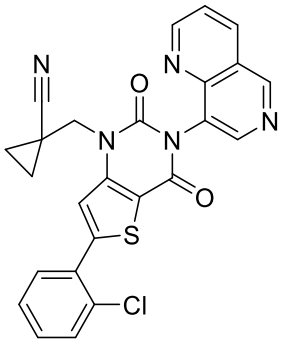

,

,

,

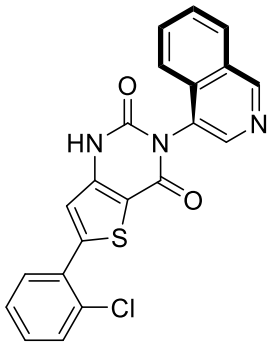

,

,

, y

, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

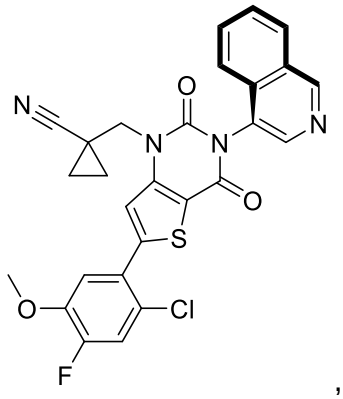
En algunas modalidades, un compuesto de la descripción se selecciona de

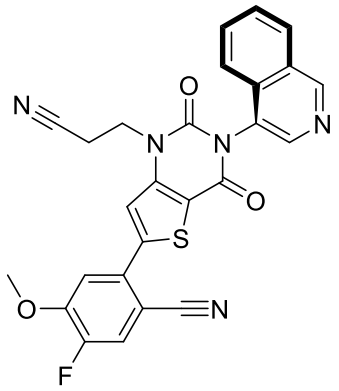

,

,

,

,

,

,

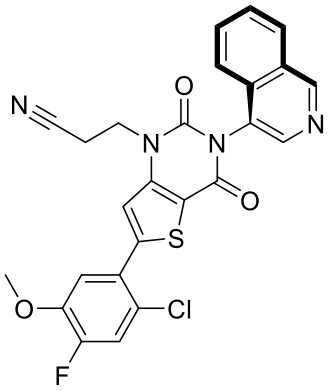


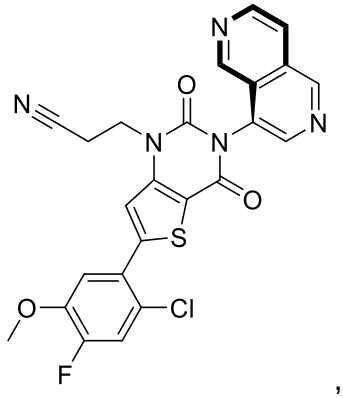
,


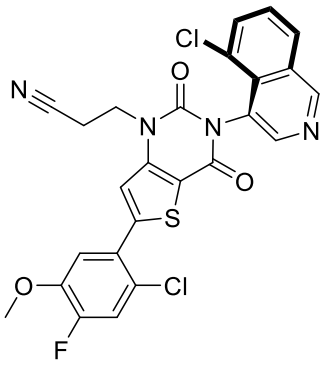
,


,


,


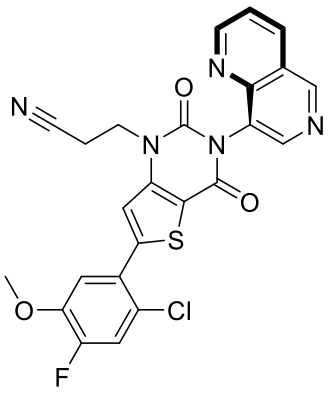
,


,


, y


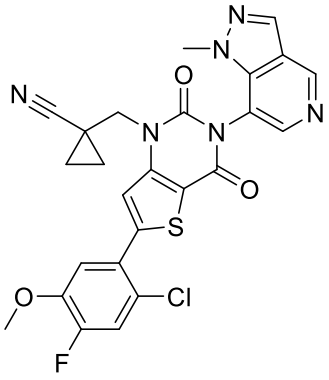
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es



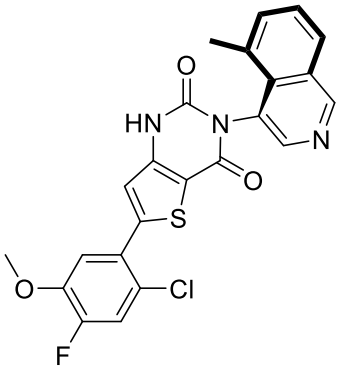
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es



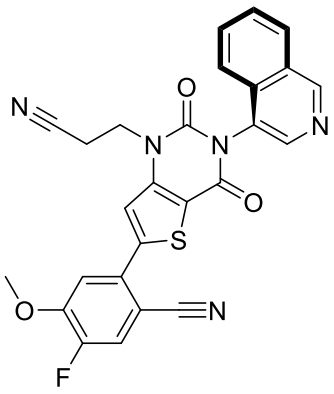
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es



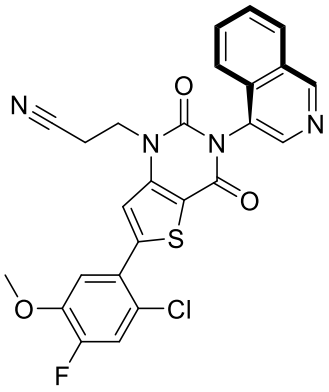
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es



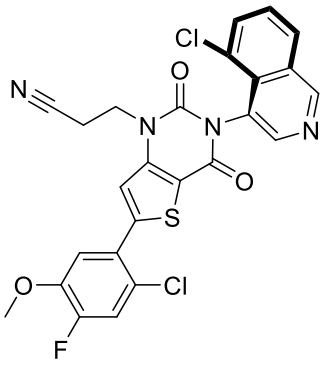
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

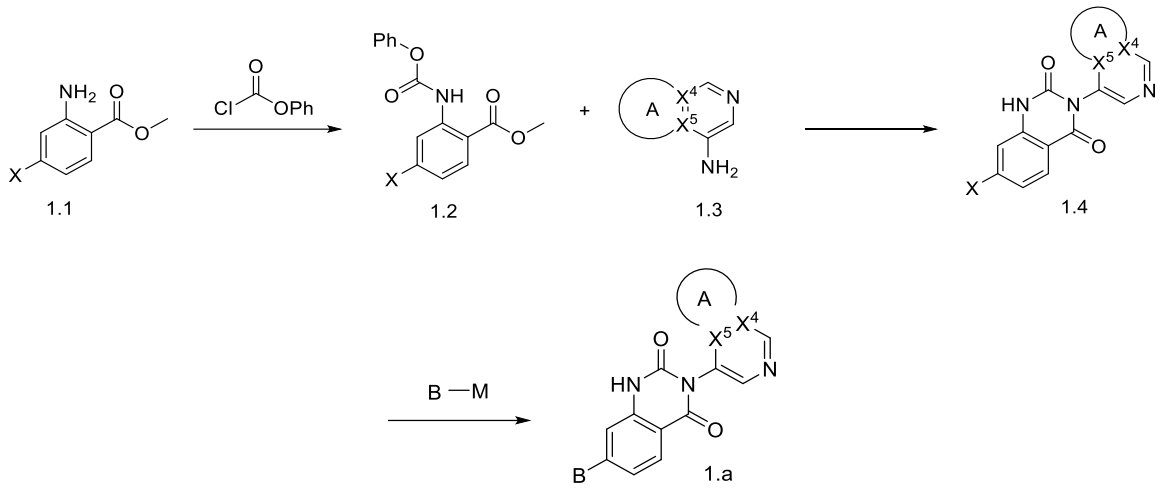
En algunas modalidades, un compuesto de la descripción es un compuesto seleccionado de uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 1102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También entra dentro del alcance de la presente descripción los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente descripción, en la medida en que tales productos sean novedosos y no obvios con respecto a la técnica anterior. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y lo similar del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, se incluyen compuestos novedosos y no obvios producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de este. Tales productos se identifican típicamente mediante la preparación de un compuesto radiomarcado (p. ej., ^{14}C o ^{3}H), que se administra por vía parenteral en una dosis detectable (p. ej., mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como rata, ratón, conejillo de indias, mono, o un hombre, lo que permite un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 30 horas) y aislar sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolito se determinan de manera convencional, p. ej., mediante análisis de MS o NMR. Generalmente, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la presente descripción pueden prepararse mediante una variedad de métodos. Por ejemplo, los Esquemas 1-11 muestran síntesis representativas de los compuestos de la presente descripción. Las variables

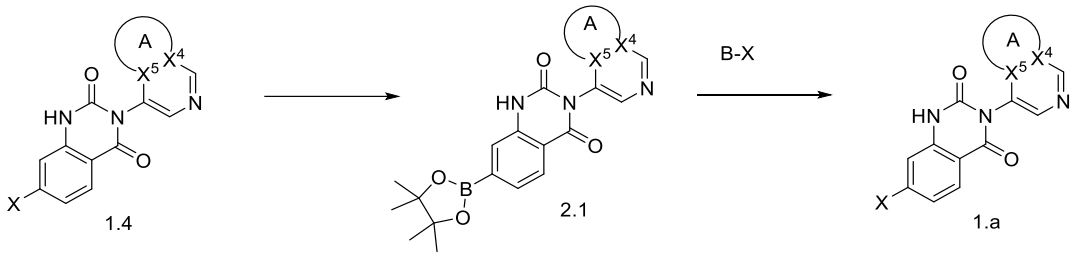
mostradas en los siguientes esquemas son solo para propósitos ilustrativos y son independientes de las descritas en otra parte de la presente descripción.

Esquema general de reacción 1:



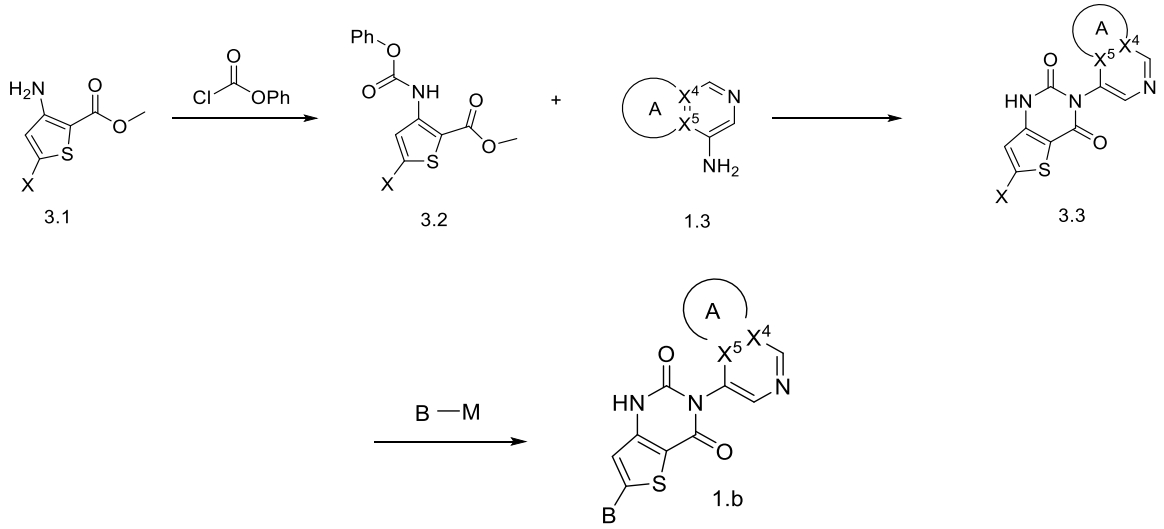
El Intermedio 1.1 (donde X es -OTf, -Cl, Br o -I) puede hacerse reaccionar con cloroformiato de fenilo en presencia de una base adecuada (p. ej., DIPEA) y calentarse para dar el Intermedio 1.2. La condensación entre el Intermedio 1.2 y el Intermedio 1.3 en presencia de base y con calentamiento da el Intermedio 1.4. El acoplamiento cruzado mediado por metal con un compañero de acoplamiento B-M adecuado (donde B es arilo o heteroarilo y M es -B, -Sn, -Zn, -Si o -Mg) en presencia de un catalizador adecuado (es decir, Pd o Ni) puede usarse para proporcionar el compuesto de la Fórmula (1.a).

Esquema general de reacción 2:



La borilación mediada por paladio en la presencia del Intermedio 1.4, bis(pinacolato)diboro, y un catalizador de Pd adecuado puede usarse para proporcionar el Intermedio 2.1. El acoplamiento cruzado mediado por metal con un compañero de acoplamiento B-X (donde B es arilo o heteroarilo y X es -Cl, -Br, -I, o OTf) en la presencia de un catalizador adecuado (es decir, Pd o Ni) se puede usar para proporcionar el compuesto de la Fórmula (1.a).

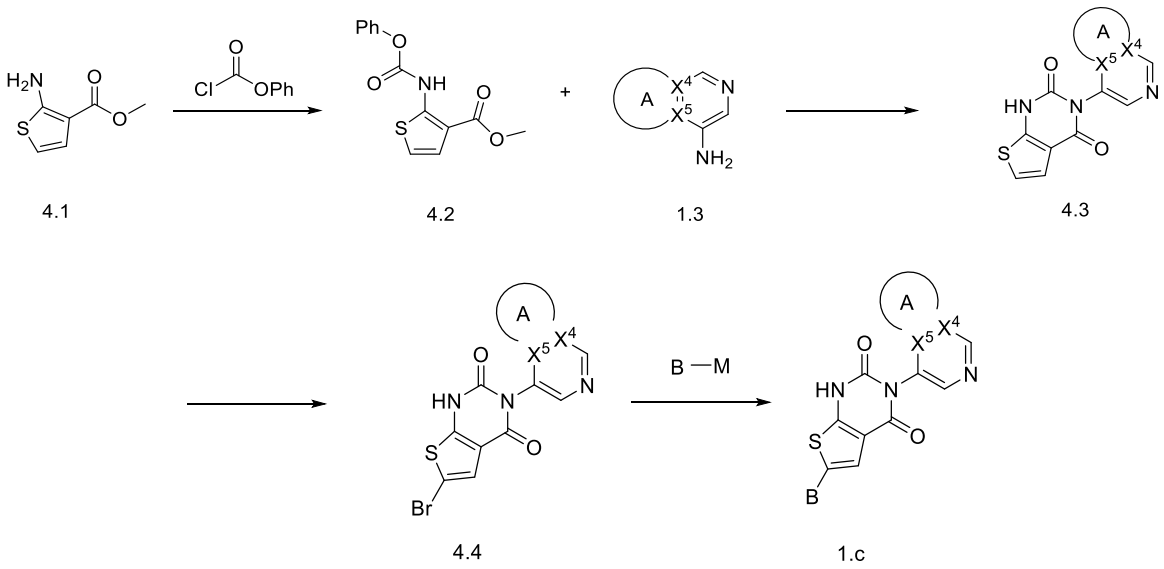
Esquema general de reacción 3:



El Intermedio 3.1 (donde X es -Cl, Br o -I) puede hacerse reaccionar con cloroformiato de fenilo en presencia de una base adecuada (p. ej., DIPEA) y

calentarse para dar el Intermedio 3.2. La condensación entre el Intermedio 3.2 y el Intermedio 1.3 en presencia de base y con calentamiento da el Intermedio 3.3. El acoplamiento cruzado mediado por metal con un compañero de acoplamiento B-M adecuado (donde B es arilo, heteroarilo y M es -B, -Sn, -Zn, -Si o -Mg) en presencia de un catalizador adecuado (es decir, Pd o Ni) puede usarse para proporcionar el compuesto de la Fórmula (1.b).

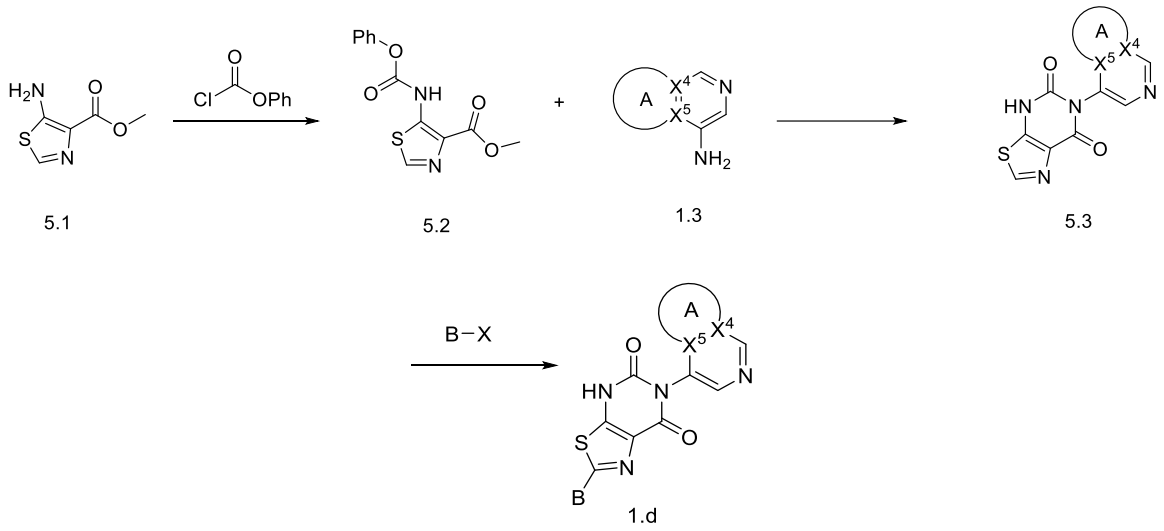
Esquema general de reacción 4:



El Intermedio 4.1 puede hacerse reaccionar con cloroformiato de fenilo en la presencia de una base adecuada (p. ej., DIPEA) y calentarse para dar el Intermedio 4.2. La condensación entre el Intermedio 4.2 y el Intermedio 1.3 en presencia de base y con calentamiento da el Intermedio 4.3. El Intermedio 4.3 puede hacerse reaccionar con NBS para proporcionar el Intermedio 4.4. El acoplamiento cruzado mediado por metal con un compañero de acoplamiento B-M adecuado (donde B es arilo, heteroarilo y M es -B, -Sn, -Zn, -Si o -Mg) en presencia de un catalizador

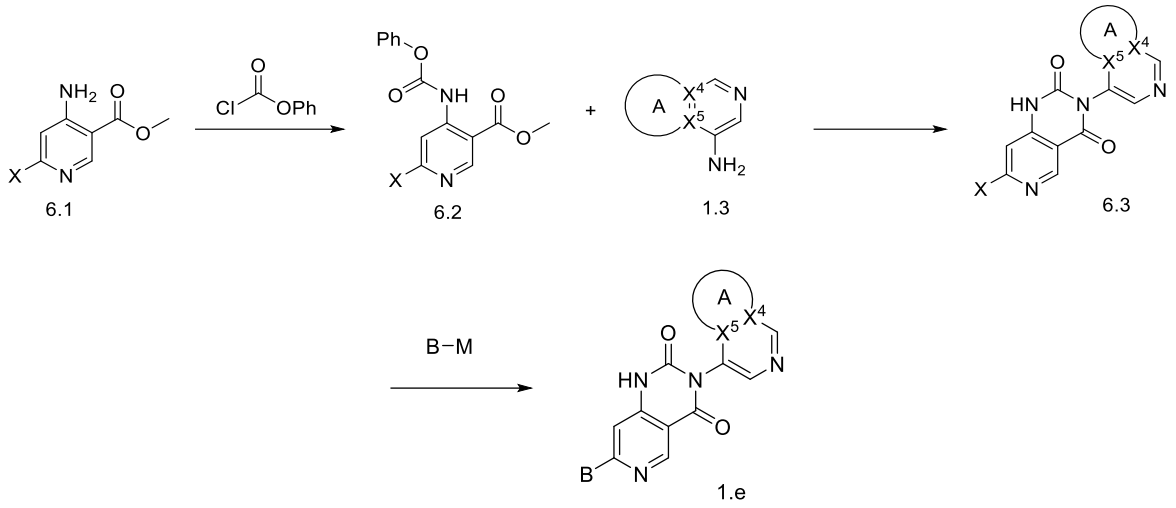
adecuado (es decir, Pd o Ni) puede usarse para proporcionar el compuesto de la Fórmula (1.c).

Esquema general de reacción 5:



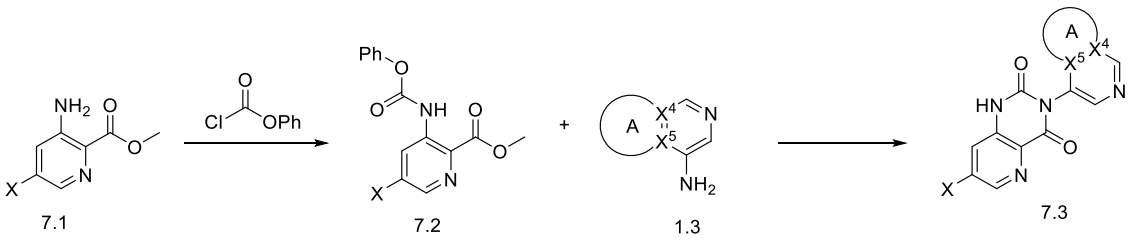
El Intermedio 5.1 puede hacerse reaccionar con cloroformiato de fenilo en la presencia de una base adecuada (p. ej., DIPEA) y calentarse para dar el Intermedio 5.2. La condensación entre el Intermedio 5.2 y el Intermedio 1.3 en presencia de base y con calentamiento da el Intermedio 5.3. La arilación C-H mediada por metal con un compañero de acoplamiento B-X adecuado (donde B es arilo, heteroarilo y X es -Cl, -Br, -I, u OTf) en presencia de un catalizador adecuado (es decir, Pd) puede usarse para proporcionar el compuesto de la Fórmula (1.d).

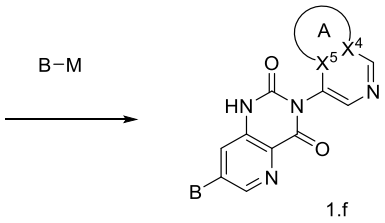
Esquema general de reacción 6:



El Intermedio 6.1 (en donde X es -OTf, -Cl, Br, o -I) se puede hacer reaccionar con cloroformiato de fenilo en presencia de una base adecuada (p. ej., DIPEA) y con calentamiento para dar el Intermedio 6.2. La condensación entre el Intermedio 6.2 y el Intermedio 1.3 en presencia de base y con calentamiento da el Intermedio 6.3. El acoplamiento cruzado mediado por metal con un compañero de acoplamiento B-M adecuado (donde B es arilo o heteroarilo y M es -B, -Sn, -Zn, -Si o -Mg) en presencia de un catalizador adecuado (es decir, Pd o Ni) puede usarse para proporcionar el compuesto de la Fórmula (1.e).

Esquema general de reacción 7:

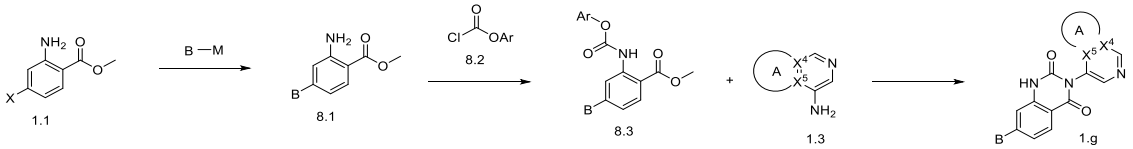




1.f

El Intermedio 7.1 (donde X es -OTf, -Cl, Br o -I) puede hacerse reaccionar con cloroformiato de fenilo en presencia de una base adecuada (p. ej., DIPEA) y calentarse para dar el Intermedio 7.2. La condensación entre el Intermedio 7.2 y el Intermedio 1.3 en presencia de base y con calentamiento da el Intermedio 7.3. El acoplamiento cruzado mediado por metal con un compañero de acoplamiento B-M adecuado (donde B es arilo, heteroarilo y M es -B, -Sn, -Zn, -Si o -Mg) en presencia de un catalizador adecuado (es decir, Pd o Ni) puede usarse para proporcionar el compuesto de la Fórmula (1.f).

Esquema general de reacción 8:

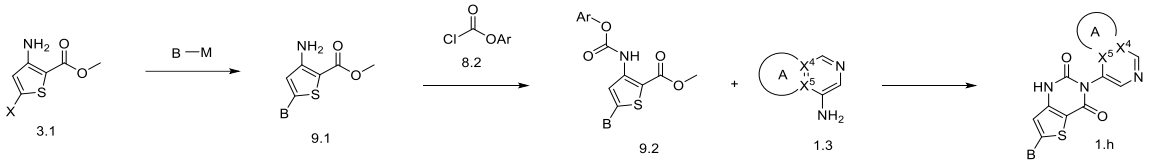


1.1 8.1 8.3 1.3 1.g

El acoplamiento cruzado mediado por metal con el Intermedio 1.1 (donde X es -OTf, -Cl, Br o -I) y un compañero de acoplamiento adecuado B-M (donde B es arilo, heteroarilo y M es -B, -Sn, -Zn, -Si o -Mg) en presencia de un catalizador adecuado (es decir, Pd o Ni) puede usarse para producir el Intermedio 8.1. El Intermedio 8.1 puede hacerse reaccionar con el Intermedio 8.2 en la presencia de una base adecuada (p. ej., DIPEA) y con calor dar el Intermedio 8.3. La

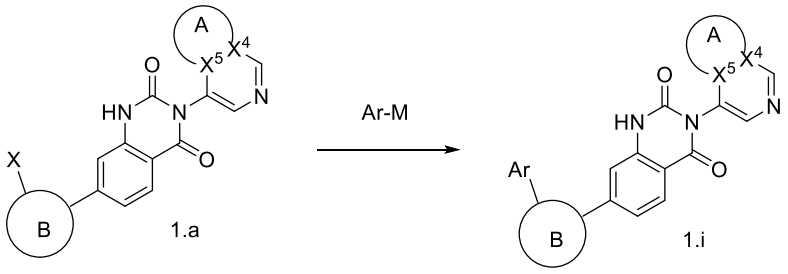
condensación entre el Intermedio 8.3 y el Intermedio 1.3 en presencia de base y con calentamiento puede usarse para proporcionar compuestos de la Fórmula (1.g).

Esquema general de reacción 9:



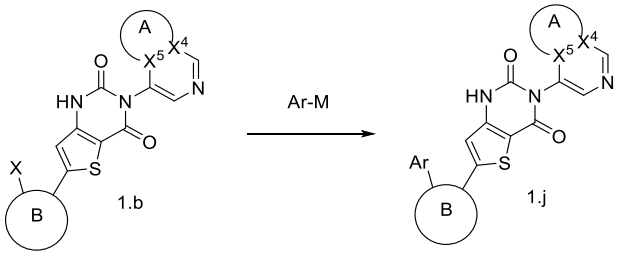
El acoplamiento cruzado mediado por metal con el Intermedio 3.1 (donde X es -OTf, -Cl, Br o -I) y un compañero de acoplamiento adecuado B-M (donde B es arilo, heteroarilo y M es -B, -Sn, -Zn, -Si o -Mg) en presencia de un catalizador adecuado (es decir, Pd o Ni) puede usarse para producir el Intermedio 9.1. El Intermedio 9.1 puede hacerse reaccionar con el Intermedio 8.2 en la presencia de una base adecuada (p. ej., DIPEA) y con calor dar el Intermedio 9.2. La condensación entre el Intermedio 9.2 y el Intermedio 1.3 en presencia de base y con calentamiento puede usarse para proporcionar compuestos de la Fórmula (1.h).

Esquema general de reacción 10:



El acoplamiento cruzado mediado por metal de los compuestos de la Fórmula 1.a (donde X es -OTf, -Cl, Br o -I) con un compañero de acoplamiento adecuado Ar-M (donde Ar es arilo o heteroarilo y M es -B, -Sn, -Zn, -Si o -Mg) en presencia de un catalizador adecuado (es decir, Pd o Ni) puede usarse para proporcionar el compuesto de la Fórmula (1.i).

Esquema general de reacción 11:



El acoplamiento cruzado mediado por metal de los compuestos de la Fórmula 1.b (donde X es -OTf, -Cl, Br o -I) con un compañero de acoplamiento adecuado Ar-M (donde Ar es arilo, heteroarilo y M es -B, -Sn, -Zn, -Si o -Mg) en presencia de un catalizador adecuado (es decir, Pd o Ni) puede usarse para proporcionar el compuesto de la Fórmula (1.j).

Formulaciones farmacéuticas

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. También se proporciona en la presente descripción una formulación farmacéutica que

comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (IV), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a) y (V-b), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica es para uso en el tratamiento de un virus.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Cualquier agente terapéutico o terapia de combinación adicional adecuado puede usarse con los compuestos de la Fórmula (I), (II), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (IV), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a), y (V-b), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tales como los agentes y las terapias descritas dentro de la presente descripción.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (IV), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a) y (V-b), y un agente terapéutico adicional, en donde el agente terapéutico adicional es como se describe en la presente descripción bajo el título “Terapia de combinación”.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se formulan con portadores y excipientes convencionales, que pueden seleccionarse de acuerdo con la práctica ordinaria. Las tabletas pueden contener excipientes, deslizantes, rellenos, enlazantes y lo similar. Las formulaciones acuosas pueden prepararse en forma estéril, y pueden ser isotónicas, por ejemplo, cuando están previstas al suministro por otro tipo de administración oral. En algunas modalidades, las formulaciones pueden contener opcionalmente excipientes tales como aquellos expuestos en “Handbook of Pharmaceutical Excipients” (1986). Los

excipientes incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y lo similar. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, por ejemplo, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se administran solos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se administran en formulaciones farmacéuticas. En algunas modalidades, una formulación, para uso veterinario y/o humano, comprende al menos un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (IV), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a), y (V-b), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con uno o más portadores aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos, tales como los ingredientes terapéuticos adicionales descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el(los) portador(es) es(son) “aceptable(s)” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de este.

En algunas modalidades, las formulaciones de la descripción incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración anteriores. En algunas modalidades, las formulaciones se presentan en forma de dosificación unitaria. Las formulaciones pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica de farmacia. Pueden encontrarse técnicas y formulaciones, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen, por ejemplo, una etapa de asociar el ingrediente activo con un portador que comprende uno o más ingredientes accesorios. En algunas modalidades, las formulaciones se preparan al asociar el ingrediente activo con

portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, en algunas modalidades, forma el producto.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es para administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, oral, o por inhalación.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada de ingrediente activo, tal como un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (IV), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a), y (V-b), o una sal farmacéuticamente aceptable de este; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua-en-aceite. En algunas modalidades, un ingrediente activo se administra como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta puede prepararse, por ejemplo, mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse, por ejemplo, al comprimir en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, activo de superficie o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse, por ejemplo, al moldear en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, las tabletas pueden recubrirse o ranurarse. En algunas modalidades, las tabletas se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de estas.

Para infecciones del ojo u otros tejidos externos, p. ej., boca y piel, las formulaciones pueden aplicarse como crema o ungüento tópico que contiene un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (IV), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a), y (V-b) en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente 0,075 a aproximadamente 20 % p/p (que incluye ingrediente(s) activo(s) en un rango entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 20 % den incrementos de aproximadamente 0,1 % p/p tal como aproximadamente 0,6 % p/p, aproximadamente 0,7 % p/p, etc.), tal como aproximadamente 0,2 a aproximadamente 15 % p/p y tal como aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 % p/p. Cuando se formula en un ungüento, un compuesto de la Fórmula (I), (II-a), (II-b), (II-c), (III-a), o (III-b), puede emplearse con una base de ungüento parafínico o una miscible en agua. Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (I), (II-a), (II-b), (II-c), (III-a), o (III-b) puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (que incluye PEG 400) y mezclas de estos. En algunas modalidades, las formulaciones tópicas pueden incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones puede constituirse de ingredientes conocidos de una manera conocida. Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de cualquier otra manera como un emulgente), puede

comprender, por ejemplo, una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa y un aceite. En algunas modalidades, un emulsionante hidrófilo se incluye junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizador. En algunas modalidades, una emulsión incluye tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) conforma(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa conforman la denominada base de ungüento emulsionante, que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para usar en la formulación incluyen, por ejemplo, Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearilo, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. Otros emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para usar en la formulación incluyen Tween® 80.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades deseadas. La crema puede ser un producto no graso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de punto de fusión alto, tales como parafina blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden un compuesto de acuerdo con la invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Por ejemplo, cuando se usan para uso oral, pueden prepararse tabletas, comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuadas para la elaboración de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, calcio o fosfato de calcio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no estar recubiertas o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la manufactura de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfátido de origen natural (p. ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., monooleato de sorbitán polioxietilenado). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como etilo o p-hidroxi-benzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o sacarina. Otros ejemplos no limitantes de agentes de suspensión incluyen la ciclodextrina. En algunos ejemplos, el agente de suspensión es sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SEB-beta-CD), por ejemplo, Captisol®.

Las suspensiones oleosas pueden formularse al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las

suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como aquellos expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa al añadir agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por aquellos descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar además en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como polioxietileno de monooleato de sorbitán. La emulsión también puede contener agentes endulzantes y saborizantes. Los jarabes y elíxires pueden formularse con agentes endulzantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión oleaginosa u acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser además una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Con este fin, puede usarse cualquier aceite fijo blando, que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden usarse de la misma manera en la preparación de inyectables. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden usarse se encuentra agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio y solución hipertónica de cloruro de sodio.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación programada prevista para la administración oral a humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad conveniente y adecuada de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse

para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 mg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen además gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferentemente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20 %, ventajosamente de 0,5 a 10 %, y particularmente aproximadamente 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se administran por inhalación. En algunas modalidades, las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 0,1 a 500 micrones, tal como 0,5, 1, 30, 35 etc., que se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por

inhalación a través de la boca para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o en polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos. En algunas modalidades, los compuestos usados en la presente descripción se formulan y dosifican como polvo seco. En algunas modalidades, los compuestos usados en la presente descripción se formulan y dosifican como una formulación nebulizada. En algunas modalidades, los compuestos usados en la presente descripción se formulan para suministrarse mediante una máscara facial. En algunas modalidades, los compuestos usados en la presente descripción se formulan para suministrarse por una tienda facial.

Otra modalidad proporciona una composición inhalable que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (IV), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a) y (V-b), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables son sales de ácido inorgánico que incluyen sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato o fosfato. Por ejemplo, tales sales pueden causar menos irritación pulmonar en relación con otras sales. En algunas modalidades, se suministra una composición inhalable al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD, por sus siglas en inglés) entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 µm. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (IV), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a), y (V-b), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se formula para el suministro en aerosol usando un nebulizador, un inhalador dosificador presurizado (pMDI), o un inhalador de polvo seco (DPI).

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen además del ingrediente activo, tales portadores que se conocen en la técnica son adecuados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición liofilizada que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis unitaria diaria, como se indicó anteriormente en la presente descripción, o una fracción adecuada de esta, del ingrediente activo.

Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellas adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un ingrediente activo tal como se definió anteriormente junto con un portador veterinario para estas.

Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de cualquier otra manera son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la invención se usan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención (“formulaciones de liberación controlada”) en las que la liberación del ingrediente activo se controla y regula para permitir una dosificación menor en frecuencia o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo determinado.

La dosis efectiva del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se trata, toxicidad, el método de suministro, y la formulación farmacéutica, y puede determinarla el médico usando estudios de aumento de dosis convencionales. Puede esperarse que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal puede variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, tal como entre

aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg, y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.

Métodos de uso

La presente descripción proporciona también un método para tratar o prevenir una infección viral en un sujeto (p. ej., humano) que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección viral en un sujeto (p. ej., humano) que lo necesita, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción se administra al ser humano mediante administración oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, o por inhalación.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar o prevenir una infección viral en un sujeto (p. ej., humano) que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente descripción y al menos un agente terapéutico o profiláctico activo adicional.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una infección viral en un sujeto (p. ej., humano) que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente descripción, y al menos un agente terapéutico o profiláctico activo adicional.

En una modalidad, la presente descripción proporciona métodos para inhibir una polimerasa viral en una célula, los métodos comprenden poner en contacto la

célula infectada con un virus con un compuesto descrito en la presente descripción, por medio del cual se inhibe la polimerasa viral.

En una modalidad, la presente descripción proporciona métodos para inhibir una proteasa viral en una célula, los métodos comprenden poner en contacto la célula infectada con un virus con un compuesto descrito en la presente descripción, y al menos un agente terapéutico activo adicional, por medio del cual se inhibe la proteasa viral.

Además, en la presente descripción se proporcionan los usos de los compuestos descritos en la presente descripción para usarse en el tratamiento o la prevención de una infección viral en un sujeto que lo necesita. Por ejemplo, en la presente descripción se proporcionan los usos de los compuestos descritos en la presente descripción para usarse en el tratamiento de una infección viral en un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades, la infección viral es una infección por coronavirus. Como tal, en algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para tratar una infección por un coronavirus en un ser humano que lo necesita, en donde el método comprende administrar al ser humano un compuesto proporcionado en la presente descripción. En algunas modalidades, la infección por coronavirus es una infección por el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés), infección por el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, por sus siglas en inglés), infección por el SARS-CoV-2, otras infecciones por el coronavirus humano (229E, NL63, OC43, HKU1, o WIV1), infecciones por coronavirus zoonótico (aislados de PEDV o el HKU-CoV tales como HKU3, HKU5, o HKU9). En algunas modalidades, la infección viral es una infección por el síndrome respiratorio agudo severo (SARS). En algunas modalidades, la infección

viral es una infección por el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS). En algunas modalidades, la infección viral es una infección por SARS-CoV-2. En algunas modalidades, la infección viral es una infección zoonótica por coronavirus. En algunas modalidades, la infección viral es causada por un virus que tiene al menos 70 % de homología de secuencia con una polimerasa viral seleccionada del grupo que consiste en polimerasa de SARS-CoV, polimerasa de MERS-CoV y SARS-CoV-2. En algunas modalidades, la infección viral es causada por un virus que tiene al menos 80 % de homología de secuencia con una polimerasa viral seleccionada del grupo que consiste en polimerasa de SARS-CoV, polimerasa de MERS-CoV y SARS-CoV-2. En algunas modalidades, la infección viral es causada por un virus que tiene al menos 90 % de homología de secuencia con una polimerasa viral seleccionada del grupo que consiste en polimerasa de SARS-CoV, polimerasa de MERS-CoV y SARS-CoV-2. En algunas modalidades, la infección viral es causada por un virus que tiene al menos 95 % de homología de secuencia con una polimerasa viral seleccionada del grupo que consiste en polimerasa de SARS-CoV, polimerasa de MERS-CoV y SARS-CoV-2.

En algunas modalidades, la infección viral es causada por una variante del SARS-CoV-2, por ejemplo, mediante la variante B.1.1.7 (la variante del Reino Unido), variante B.1.351 (variante de Sudáfrica), variante P.1 (variante de Brasil), B.1.1.7 con variante E484K, variante B.1.1.207, variante B.1.1.317, variante B.1.1.318, variante B.1.429, variante B.1.525 o variante P.3. En algunas modalidades, la infección viral es causada por la variante B.1.1.7 del SARS-CoV-2. En algunas modalidades, la infección viral es causada por la variante B.1.351 del SARS-CoV-2. En algunas modalidades, la infección viral es causada por la variante P.1 del SARS-CoV-2.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto para usarse en el tratamiento de una infección por un virus de coronavirus en un ser humano que lo necesita. En algunas modalidades, la infección por coronavirus es una infección por el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), infección por el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), infección por el SARS-CoV-2, otras infecciones por el coronavirus humano (229E, NL63, OC43, HKU1, o WIV1), infecciones por coronavirus zoonótico (aislados de PEDV o el HKU-CoV tales como HKU3, HKU5, o HKU9). En algunas modalidades, la infección viral es una infección por el síndrome respiratorio agudo severo (SARS). En algunas modalidades, la infección viral es una infección por el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS). En algunas modalidades, la infección viral es infección por SARS-CoV-2 (COVID19).

Como se describe más completamente en la presente descripción, los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales a un individuo (p. ej., un ser humano) infectado con una infección viral. El (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) puede(n) administrarse al individuo infectado al mismo tiempo que el compuesto de la presente descripción o antes o después de la administración del compuesto de la presente descripción.

Administración

Uno o más compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada a la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, inhalación, pulmonar, tópica (que incluye la bucal y sublingual), vaginal y parenteral (que incluye la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y

epidural), y lo similar. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se administran por inhalación o por vía intravenosa. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se administran por vía oral. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor.

En los métodos de la presente invención para el tratamiento de una infección viral, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier momento a un humano que puede entrar en contacto con el virus o que ya padece la infección viral. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden administrarse profilácticamente a humanos que entran en contacto con humanos que padecen de la infección viral o que están en riesgo de entrar en contacto con humanos que padecen de la infección viral, p. ej., proveedores de asistencia médica. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a humanos cuyos exámenes son positivos a la infección viral, pero que aún no muestran síntomas de la infección viral. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a humanos al comenzar los síntomas de la infección viral.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción comprenden la administración dirigida por eventos del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto.

Como se usa en la presente descripción, los términos “dirigido por eventos” o “administración dirigida por eventos” se refieren a la administración del compuesto descrito en la presente descripción, p. ej., el compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, (1) antes de un evento (p. ej., 2 horas, 1 día, 2 días, 5 días, o 7 o más días antes del evento) que expondrían al

individuo al virus (o que de cualquier otra manera aumentaría el riesgo del individuo de adquirir la infección viral); y/o (2) durante un evento (o más de un evento recurrente) que expondría al individuo al virus (o que de cualquier otra manera aumentaría el riesgo del individuo de adquirir la infección viral); y/o (3) después de un evento (o después del evento final en una serie de eventos recurrentes) que expondría al individuo al virus (o que de cualquier otra manera aumentaría el riesgo del individuo de adquirir la infección viral). En algunas modalidades, la administración dirigida por eventos se realiza previa a la exposición del sujeto al virus. En algunas modalidades, la administración dirigida por eventos se realiza posterior a la exposición del sujeto al virus. En algunas modalidades, la administración dirigida por eventos se realiza previa a la exposición del sujeto al virus y posterior a la exposición del sujeto al virus.

En ciertas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción implican la administración antes y/o después de un evento que expondría al individuo al virus o que de cualquier otra manera aumentaría el riesgo del individuo de adquirir la infección viral, p. ej., como profilaxis previa a la exposición (PrEP, por sus siglas en inglés) y/o como profilaxis posterior a la exposición (PEP, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción comprenden profilaxis previa a la exposición (PrEP). En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción comprenden profilaxis posterior a la exposición (PEP).

En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra antes de la exposición del sujeto al virus.

En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra antes y después de la exposición del sujeto al virus.

En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra después de la exposición del sujeto al virus.

Un ejemplo de régimen de dosificación impulsado por eventos incluye la administración del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro de las 24 a 2 horas antes del virus, seguida por la administración del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable, cada 24 horas durante el período de exposición, seguida de una administración adicional del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, después de la última exposición, y una última administración del compuesto de la Fórmula A o B, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, 24 horas más tarde.

Otro ejemplo de un régimen de dosificación impulsado por eventos incluye la administración del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro de las 24 horas antes de la exposición viral, después la administración diaria durante el período de exposición, seguida de una última administración aproximadamente 24 horas más tarde después de la última exposición (que puede ser un aumento de la dosis, tal como una doble dosis).

El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente descripción para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, hora de administración, vía de administración y velocidad de excreción,

combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto descrito en la presente descripción por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Las dosis de entre aproximadamente 0,1 y 150 mg/kg pueden ser adecuadas. En algunas modalidades, aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg pueden ser adecuados. En otras modalidades, una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg puede ser adecuada. La normalización de acuerdo con el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan dosis entre sujetos de tamaño muy diferente, tal como ocurre cuando se usa el fármaco tanto en humanos niños como en humanos adultos o cuando se convierte una dosis efectiva en un sujeto no humano, tal como un perro, en una dosis adecuada para un sujeto humano.

La dosis diaria también puede describirse como una cantidad total de un compuesto descrito en la presente descripción administrado por dosis o por día. La dosis diaria de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede estar entre aproximadamente 1 mg y 4000 mg, entre aproximadamente 2000 a 4000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 2000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 1000 mg/día, entre aproximadamente 10 a 500 mg/día, entre aproximadamente 20 a 500 mg/día, entre aproximadamente 50 a 300 mg/día, entre aproximadamente 75 a 200 mg/día, o entre aproximadamente 15 a 150 mg/día.

La dosis o la frecuencia de dosificación de un compuesto de la presente descripción puede ajustarse en el transcurso del tratamiento, basada en el criterio del médico que la administra.

Los compuestos de la presente descripción pueden administrarse a un individuo (*p. ej.,* un ser humano) en una cantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, el compuesto se administra una vez al día.

Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden administrarse por cualquier vía y medio útil, tal como mediante administración oral o parenteral (p. ej., intravenosa). Las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto pueden incluir de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, tal como de aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos proporcionados en la presente descripción incluye de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 30 mg por día, o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg por día, o de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 30 mg por día, o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg por día.

Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosis del compuesto de la presente descripción (p. ej., de 1 mg a 1000 mg de compuesto). Las cantidades terapéuticamente efectivas pueden incluir de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, tal como de aproximadamente 50 mg por

dosis a aproximadamente 500 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 100 mg por dosis a aproximadamente 400 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 150 mg por dosis a aproximadamente 350 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 200 mg por dosis a aproximadamente 300 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 10 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis. Otra cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente descripción es aproximadamente 1 mg por dosis, o aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o aproximadamente 100 mg por dosis. Otra cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente descripción es aproximadamente 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 o aproximadamente 1000 mg por dosis.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción comprenden administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 500 mg de un compuesto proporcionado en la presente descripción y aumentar la dosis en incrementos hasta lograr la eficacia clínica. Pueden usarse incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 o 100 mg para aumentar la dosis. La dosis puede

aumentarse diariamente, cada dos días, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes.

Cuando se administra por vía oral, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede estar entre aproximadamente 1-4000 mg/día, entre aproximadamente 1-3000 mg/día, entre 1-2000 mg/día, aproximadamente 1-1000 mg/día, entre aproximadamente 10-500 mg/día, entre aproximadamente 50-300 mg/día, entre aproximadamente 75-200 mg/día, o entre aproximadamente 100-150 mg/día. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000 mg/día administrado en una sola dosis. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700 o 800 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 300, 400, 500 o 600 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, o 4000 mg/día. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 100-200, 100-300, 100-400, 100-500, 100-600, 100-700, 100-800, 100-900, 100-1000, 500-1100, 500-1200, 500-1300, 500-1400, 500-1500, 500-1600, 500-1700, 500-1800, 500-1900, 500-2000, 1500-2100, 1500-2200, 1500-2300, 1500-2400, 1500-2500, 2000-2600, 2000-2700, 2000-2800, 2000-2900,

2000-3000, 2500-3100, 2500-3200, 2500-3300, 2500-3400, 2500-3500, 3000-3600, 3000-3700, 3000-3800, 3000-3900, o 3000-4000 mg/día.

En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 100 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 150 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 200 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 250 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 300 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 350 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 400 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 450 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 500 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 550 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 600 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de

aproximadamente 650 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 700 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 750 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 800 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 850 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 900 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 950 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 1000 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 1500 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 2000 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 2500 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 3000 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 4000 mg/día administrados en una dosis única.

Una dosis única puede administrarse por hora, diariamente, semanalmente o mensualmente. Por ejemplo, una dosis única puede administrarse una vez cada 1 hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 o una vez cada 24 horas. Una dosis única también puede administrarse una vez cada 1 día, 2, 3, 4, 5, 6 o una vez cada 7 días. Una dosis única también puede administrarse una vez cada 1 semana, 2, 3 o una vez cada 4 semanas. En ciertas modalidades, una dosis única puede administrarse una vez a la semana. Una dosis única también puede administrarse una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez al día en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra dos veces al día en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra tres veces al día en un método descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez al día en la dosis diaria total de 100-4000 mg/día. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra dos veces al día en la dosis diaria total de 100-4000 mg/día. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra tres veces al día en la dosis diaria total de 100-4000 mg/día.

La frecuencia de dosificación del compuesto de la presente descripción se determinará según las necesidades del paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día o dos veces, o más veces, por día. La administración del compuesto continúa mientras sea necesario para tratar la infección viral. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a un ser humano infectado por el virus

durante un período de 20 días a 180 días o, por ejemplo, durante un período de 20 días a 90 días o, por ejemplo, durante un período de 30 días a 60 días.

La administración puede ser intermitente, con un período de varios o más días durante los cuales un paciente recibe una dosis diaria del compuesto de la presente descripción seguida de un período de varios o más días durante los cuales un paciente no recibe una dosis diaria del compuesto. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada dos días, o tres veces por semana. Nuevamente a manera de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada día durante un período de 1 a 14 días, seguido de un período de 7 a 21 días, durante el cual el paciente no recibe una dosis del compuesto, seguido de un período posterior (p. ej., de 1 a 14 días), durante el cual el paciente recibe nuevamente una dosis diaria del compuesto. Pueden repetirse períodos alternativos de administración del compuesto, seguidos de la no administración del compuesto, según se requiera clínicamente para tratar al paciente.

Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticas de estos pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, usando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o el tratamiento con los compuestos puede continuarse durante varios días; por ejemplo, comúnmente, el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, durante un ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento pueden alternarse con periodos de descanso de aproximadamente 1 a 28 días, comúnmente aproximadamente 7 días o aproximadamente 14 días, entre los ciclos. En otras modalidades, los ciclos de tratamiento también pueden ser continuos.

Terapia de combinación

Los compuestos descritos en la presente descripción también pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como tal, en la presente descripción se proporcionan también métodos para el tratamiento de una infección viral en un sujeto que lo necesita, en donde los métodos comprenden administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente descripción y una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente antiviral. Cualquier agente antiviral adecuado puede usarse en los métodos descritos en la presente descripción.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional un estimulador de 2,5-oligoadenilato sintetasa, antagonista del receptor 5-HT 2a, inhibidor de 5-lipoxigenasa, inhibidor de tirosina quinasa de la familia ABL, inhibidor de tirosina quinasa ABL, inhibidor de acetaldehído deshidrogenasa, inhibidor de acetil CoA carboxilasa, antagonista de actina, modulador de actina, neuroprotector dependiente de la actividad modulador, agonista del receptor de adenosina A3, antagonista del receptor adrenérgico, ligando de adrenomedulina, inhibidor del ligando de adrenomedulina, antagonista del receptor del producto de glicosilación avanzada, modulador del receptor del producto de glicosilación avanzada, inhibidor de la proteína quinasa AKT, estimulador de la proteína secretada rica en alanina prolina, inhibidor de la aldosa reductasa, estimulador de la fosfatasa alcalina, antagonista del adrenoceptor alfa 2, agonista del adrenoceptor alfa 2B, estimulador de la proteína cinasa activada por AMP, modulador del receptor AMPA, inhibidor del depósito de proteína amiloide, antagonista del receptor de andrógenos, antagonista del receptor AT-1 de angiotensina II, agonista del receptor AT-2 de

angiotensina II, modulador del receptor de angiotensina II, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina 2, modulador de la enzima convertidora de angiotensina 2, estimulador de la enzima convertidora de angiotensina 2, modulador del receptor de angiotensina, estimulador de anexina A5, inhibidor de anoctamina 1, anticoagulante, antihistamínico, antihipóxico, antitrombótico, modulador del factor de transcripción AP1, agonista del receptor Apelin, estimulador del gen APOA1, agonista de la apolipoproteína A1, antagonista de la apolipoproteína B, modulador de la apolipoproteína B, antagonista de la apolipoproteína C3, agonista del receptor de arilhidrocarburos, antagonista del receptor de arilhidrocarburos, modulador B5 del transportador de casete de unión a ATP, inhibidor del receptor de tirosina quinasa Axl, inhibidor de la proteína de permeabilidad bactericida, inhibidor de basigina, modulador de basigina, inhibidor del gen BCL2, estimulador del gen BCL2L11, inhibidor de la proteína Bcr, modulador del adrenoceptor Beta 1, agonista del adrenoceptor Beta 2, agonista del adrenoceptor Beta, estimulador de la arrestina beta, modulador de la coagulación sanguínea, inhibidor del gen BMP10, inhibidor del gen BMP15, inhibidor del ligando de la proteína morfogenética ósea 10, inhibidor del ligando de la proteína morfogenética ósea 15, antagonista del receptor de bradicinina B2, ligando del factor neurotrófico derivado del cerebro, inhibidor de la proteína 2 que contiene bromodominio, inhibidor de la proteína 4 que contiene bromodominio, inhibidor de la tirosina quinasa Btk, modulador de la proteína C reactiva, inhibidor del canal 1 de Ca2+ activado por liberación de Ca2+, Cadherina-5 modulador, inhibidor del canal de cloruro activado por calcio, modulador del canal de calcio, inhibidor de calpaína-I, inhibidor de calpaína-II, inhibidor de calpaína-IX, agonista del receptor cannabinoide CB2, modulador del receptor cannabinoide, inhibidor de la caseína

quinasa II, inhibidor del regulador tipo CASP8-FADD, inhibidor de la caspasa, estimulador de catalasa, inhibidor del gen CCL26, antagonista de quimiocinas CCR2, antagonista de quimiocinas CCR5, agonista de CD11a, agonista de CD122, antagonista de CD3, agonista de CD4, ligando de CD40, modulador de ligando de CD40, agonista de receptor de ligando de CD40, modulador de receptor de ligando de CD40, agonista de CD49d, modulador de antígeno de CD70, agonista de CD73, antagonista de CD73, antagonista de CD95, inhibidor de CFTR, antagonista del receptor de CGRP, agonista similar al receptor de quimiocinas 1, inhibidor del canal de cloruro, modulador del canal de cloruro, inhibidor de la subunidad B de la enterotoxina del cólera, inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol, modulador del colágeno, subcomponente C1 del complemento inhibidor, inhibidor C3 del complemento, inhibidor del factor C5 del complemento, inhibidor del factor C5a del complemento, estimulador del factor H del complemento, inhibidor de la cascada del complemento, inhibidor del factor C2 del complemento, inhibidor del factor D del complemento, inhibidor del ligando del factor de crecimiento del tejido conectivo, modulador de la nucleoproteína del coronavirus, modulador de la proteína de la envoltura pequeña del coronavirus, inhibidor de la glicoproteína del pico del coronavirus, modulador de la glicoproteína del pico del coronavirus, modulador de la proteína de la membrana pequeña de la envoltura del COVID19, modulador de la proteína 8 no estructural del COVID19, modulador de la nucleoproteína del COVID19, inhibidor de la proteína 3a del COVID19, inhibidor de la poliproteína 1a de la replicasa de COVID19, modulador de la poliproteína 1a de la replicasa de COVID19, inhibidor de la poliproteína 1ab de la replicasa de COVID19, modulador de la poliproteína 1ab de la replicasa de COVID19, inhibidor de la glicoproteína de pico de COVID19, modulador de la glicoproteína de pico de

COVID19, modulador de la glicoproteína estructural de COVID19, agonista del receptor CRF-2, agonista de CSF-1, antagonista de CSF-1, antagonista de quimiocina CX3CR1, inhibidor del ligando de quimiocina CXC10, inhibidor del ligando de quimiocina CXC5, modulador del gen CXCL1, modulador del gen CXCL2, modulador del gen CXCL3, antagonista de quimiocina CXCR1, antagonista de quimiocina CXCR2, antagonista de quimiocina CXCR4, inhibidor de ciclina D1, inhibidor de ciclina E, inhibidor de quinasa-1 dependiente de ciclina, inhibidor de quinasa-2 dependiente de ciclina, quinasa-5 dependiente de ciclina inhibidor, inhibidor de la cinasa-7 dependiente de ciclina, inhibidor de la cinasa-9 dependiente de ciclina, inhibidor de la ciclooxigenasa 2, inhibidor de la ciclooxigenasa, inhibidor de la proteasa de cisteína, inhibidor del citocromo P450 3A4, antagonista del receptor de citocinas, modulador del gen de la proteína de los linfocitos T citotóxicos, inhibidor 4 de proteína de los linfocitos T citotóxicos, estimulador de proteína 4 de linfocitos T citotóxicos, inhibidor de deshidrogenasa, modulador de deshidropeptidasa-1, estimulador de desoxirribonucleasa I, estimulador de desoxirribonucleasa gamma, estimulador de desoxirribonucleasa, inhibidor de dihidroceramida delta 4 desaturasa, inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, inhibidor de la dipeptidil peptidasa I, inhibidor de la dipeptidil peptidasa III, diurético, inhibidor de la proteína de unión al ADN, inhibidor de la ADN metiltransferasa, inhibidor del transportador de dopamina, antagonista de la selectina E, inhibidor del intercambiador 2 de disulfuro de tiol Ecto NOX, inhibidor del gen EGFR, factor de elongación 1 alfa 2 modulador, modulador de endoplasmina, modulador de endoribonucleasa DICER, antagonista del receptor de endotelina ET-A, antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico, agonista beta del receptor de estrógeno, modulador del receptor de estrógeno, inhibidor 4A-I del factor de

iniciación eucariota, modulador de exo-alfa sialidasa, inhibidor de la exportina 1, factor modulador Ia, modulador del factor IIa, antagonista del factor VII, antagonista del factor Xa, antagonista del factor XIa, antagonista del receptor de FGF, ligando de FGF-1, inhibidor del ligando de FGF-1, inhibidor del ligando de FGF-2, antagonista del receptor de FGF1, antagonista del receptor de FGF2, receptor de FGF3 antagonista, inhibidor de la tirosina quinasa Flt3, inhibidor del ligando de fractalkina, agonista del receptor 2 de ácidos grasos libres, agonista del receptor 3 de ácidos grasos libres, inhibidores de furina, inhibidor de la tirosina quinasa Fyn, inhibidor de la fosfoinositida quinasa de dedo FYVE, agonista del receptor 1 de ácidos biliares acoplado a proteína G, modulador del receptor GABA A, inhibidor de galectina-3, inhibidor de la gamma-secretasa, agonista de GDF, gelsolina estimulador, ligando del factor neurotrófico de células gliales, agonista del receptor de glucocorticoides, estimulador de glutatión peroxidasa, inhibidor del ligando GM-CSF, agonista del receptor GM-CSF, modulador del receptor GM-CSF, modulador de Griffithsin, inhibidor del ligando alfa de la proteína regulada por crecimiento, inhibidor de la proteína de unión al calcio Grp78, inhibidor de proteína de choque térmico HSP90 alfa, inhibidor de proteína de choque térmico HSP90 beta, inhibidor de proteína de choque térmico, estimulador de proteína de choque térmico, modulador de hemaglutinina, modulador de hemoglobina, inhibidor de hemoglobina alfa, inhibidor de heparanasa, agonista de heparina, inhibidor de la proteína estructural de la hepatitis B, virus de la hepatitis C NS5B inhibidor de polimerasa, inhibidor de prolil hidroxilasa HIF, inhibidor de la prolil hidroxilasa-2 de HIF, inhibidor de la proteína B1 del grupo de alta movilidad, antagonista del receptor de histamina H1, antagonista del receptor de histamina H2, inhibidor de la histona desacetilasa-6, inhibidor de la histona, inhibidor de la proteasa del VIH, inhibidor de la proteína

gp120 del VIH-1, inhibidor de la proteasa del VIH-1, Inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1, modulador del antígeno HLA clase I, modulador del antígeno HLA clase II, modulador del factor de células huésped, inhibidor de Hsp 90, modulador de la proteína E6 del virus del papiloma humano, modulador de la proteína E7 del virus del papiloma humano, inhibidor del gen inhibidor del factor inducible por hipoxia, factor inducible por hipoxia -2 modulador alfa, inhibidor de la cinasa I-kappa B, modulador de la cinasa I-kappa B, estimulador de ICAM-1, modulador de la subunidad grande p51 FcRn del receptor de IgG, antagonista del receptor de IL-12, agonista del receptor de IL-15, modulador del receptor de IL-15, antagonista de IL-17, Antagonista de la proteína accesoria del receptor de IL-18, agonista del receptor de IL-2, agonista de IL-22, antagonista de IL-23, agonista del receptor de IL-6, antagonista del receptor de IL-6, modulador del receptor de IL-6, agonista del receptor de IL-7, IL- 8, estimulador del gen IL12, modulador del gen IL8, modulador de inmunoglobulina G, agonista de inmunoglobulina G1, modulador de inmunoglobulina G1, agonista de inmunoglobulina, modulador del receptor I de inmunoglobulina gamma Fc, modulador de inmunoglobulina kappa, inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa, sensibilizador de insulina, agonista de integrina, integrina antagonista alfa-4/beta-7, antagonista de integrina alfa-V/beta-1, antagonista de integrina alfa-V/beta-6, agonista de interferón, ligando de interferón alfa 14, ligando de interferón alfa 2, modulador de ligando de interferón alfa 2, interferón alfa ligando, inhibidor de ligando de interferón alfa, modulador de ligando de interferón alfa, ligando de interferón beta, inhibidor de ligando de interferón gamma, agonista del receptor de interferón gamma, antagonista del receptor de interferón gamma, modulador del receptor de interferón, agonista del receptor de interferón tipo I, inhibidor del ligando de interleucina 17A, inhibidor del

ligando de interleucina 17F, inhibidor del ligando de interleucina 18, ligando de interleucina 22, inhibidor del ligando de interleucina-1 beta, interleucina-1 beta modulador de ligando, inhibidor de ligando de interleucina-1, ligando de interleucina-2, ligando de interleucina-29, inhibidor de ligando de interleucina-6, ligando de interleucina-7, inhibidor de ligando de interleucina-8, inhibidor de proteína quinasa IRAK-4, inhibidor de tirosina quinasa JAK, tirosina Jak1 inhibidor de quinasa, inhibidor de tirosina quinasa Jak2, inhibidor de tirosina quinasa Jak3, inhibidor de quinasa terminal Jun N, modulador de quinasa terminal Jun N, modulador de calicreína, modulador de la proteína 1 asociada a ECH tipo Kelch, inhibidor de la tirosina quinasa Kit, inhibidor del gen KLKB1, estimulador de lactoferrina, inhibidor de lanosterol-14 desmetilasa, inhibidor de la tirosina quinasa Lck, modulador del receptor A4 tipo Ig de leucocitos, inhibidor de la elastasa de leucocitos, antagonista del receptor de leucotrienos BLT, antagonista de leucotrieno D4, antagonista del receptor de leucotrieno, estimulador de listeriolisina, antagonista del receptor X del hígado, heparina de bajo peso molecular, estimulador de la proteína B asociada al surfactante pulmonar, modulador de la proteína D asociada al surfactante pulmonar, inhibidor de la tirosina quinasa Lyn, estimulador de la tirosina quinasa Lyn, histona desmetilasa 1 específica de lisina inhibidor, inhibidor del factor inhibidor de la migración de macrófagos, inhibidor de la proteasa de serina de lectina unido a manano, inhibidor de la proteasa de serina de lectina unido a manano, inhibidor de MAO B, inhibidor de MAP quinasa, modulador del gen MAPK, modulador de metaloproteasa de matriz, inhibidor del canal de potasio Maxi K, inhibidor del gen MCL1, inhibidor de la proteína quinasa MEK, MEK -1 inhibidor de la proteína quinasa, agonista del receptor de melanocortina MC1, agonista del receptor de melanocortina MC3, inhibidor de

metaloproteasa-12, inhibidor del gen METTL3, inhibidor de moesina, modulador de moesina, inhibidor del ligando de la proteína quimiotáctica de monocitos 1, inhibidor del antígeno de diferenciación de monocitos CD14, modulador de metiltransferasa N7 de guanina de capuchón de ARNm, inhibidor del complejo mTOR 1, inhibidor del complejo mTOR 2, inhibidor de mTOR, modulador de mucolipina, antagonista del receptor muscarínico, inhibidor de mieloperoxidasa, inhibidor de la proteína 3 del dominio NACHT LRR PYD, modulador de NAD sintasa, inhibidor de NADPH oxidasa, modulador de neuropilina 2, inhibidor de neuroplastina, estimulador del gen NFE2L2, agonista del receptor de células NK, Antagonista del receptor NK1, antagonista del receptor NMDA, inhibidor de la subunidad epsilon 2 del receptor NMDA, antagonista de la tirosina quinasa no receptora TYK2, inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, estimulador del factor 2 relacionado con el eritroide nuclear 2, inhibidor del factor nuclear kappa B, modulador del factor nuclear kappa B, estimulador de nucleasa, Inhibidor de nucleolina, Inhibidor de nucleoproteína, modulador de nucleoproteína, inhibidor de transcriptasa inversa nucleósido, agonista del receptor de opioides, antagonista del receptor de opioides, modulador del receptor de opioides mu, antagonista sigma del receptor de opioides 1, inhibidor de la ornitina descarboxilasa, inhibidor de la proteína de la membrana externa, ligando OX40, inhibidor de p38 MAP quinasa alfa, inhibidor de p38 MAP quinasa, modulador de p38 MAP quinasa, supresor de tumores p53 estimulador de proteínas, inhibidor de la tioesterasa 1 de la proteína palmitoil, inhibidor de la papaína, inhibidor de la PARP, modulador de PARP, inhibidor de PDE 10, inhibidor de la PDE 3, inhibidor de PDE 4, antagonista del receptor alfa de PDGF, antagonista del receptor de PDGF, antagonista del receptor beta de PDGF, péptido-prolil cis-trans inhibidor de la isomerasa A, modulador de la peroxirredoxina 6, antagonista

de PGD2, agonista de PGI2, inhibidor de la glicoproteína P, inhibidor de la fosfoinositida 3-quinasa, inhibidor de la fosfoinositida-3 quinasa delta, inhibidor de la fosfoinositida-3 quinasa gamma, inhibidor de la fosfolipasa A2, inhibidor de la calicreína plasmática, inhibidor del activador del plasminógeno 1, inhibidor plaquetario, inhibidor de la glicoproteína VI plaquetaria, inhibidor de la quinasa 1 tipo polo, inhibidor de la polimerasa 1 de la ribosa poli ADP, inhibidor de la polimerasa 2 de la ribosa poli ADP, inhibidor del cofactor VP35 de la polimerasa, agonista de PPAR alfa, agonista del receptor de progesterona, célula programada modulador de la proteína de muerte 1, inhibidor de la prolil hidroxilasa, inhibidor de la sintasa-1 de prostaglandina E, inhibidor de la proteasa, inhibidor del proteasoma, inhibidor de la proteína arginina deiminasa IV, inhibidor de la proteína tirosina quinasa, inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa beta, inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-2C, agonista de protooncogén Mas, antagonista de los purinoceptores, inhibidor de la proteína quinasa Raf, ligando de RANTES, inhibidor del gen Ras, estimulador de la proteína 2 que responde al receptor de retinoato, modulador de la proteína Rev, estimulador de la ribonucleasa, inhibidor de la quinasa RIP-1, inhibidor de la ARN helicasa, inhibidor de la ARN polimerasa, modulador de la ARN polimerasa, inhibidor de la proteína 2 asociada a la quinasa de la fase S, inhibidor tipo la proteasa del coronavirus 3C del SARS, inhibidor de la proteasa de la serina, inhibidor de ATR de la proteína quinasa de la serina treonina, inhibidor de la proteína quinasa de la serina treonina TBK1, modulador de la proteína amiloide A sérica, estimulador CD24 del transductor señal, estimulador del canal de sodio, inhibidor del transportador 2 de glucosa sódico, inhibidor de la esfingosina quinasa 1, inhibidor de la esfingosina quinasa 2, inhibidor de la esfingosina quinasa, agonista del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato, antagonista

del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato, modulador del receptor de fosfato-1, agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato-5, modulador del receptor 5 de esfingosina-1-fosfato, inhibidor de la glicoproteína Spike, inhibidor de la tirosina quinasa Src, modulador de STAT-1, inhibidor de STAT-3, inhibidor de STAT-5, inhibidor del gen STAT3, inhibidor del antígeno 1 de células madre, estimulador de la proteína de genes de interferón estimulador, inhibidor de la sulfatasa, modulador de la superóxido dismutasa, estimulador de la superóxido dismutasa, inhibidor de la tirosina cinasa Syk, inhibidor de la proteína ITIM inmunorreceptora de células T, agonista del receptor de células T, inhibidor de la glicoproteína CD28 de la superficie de las células T, inhibidor del CD6 del antígeno de diferenciación de células T, inhibidor de la superficie de las células T estimulador de glicoproteína CD8, modulador NFAT del factor de transcripción de células T, inhibidor de tankirasa-1, inhibidor de tankirasa-2, estimulador del receptor de tirosina quinasa Tek, modulador de telomerasa, modulador de toxina tetánica, antagonista del receptor TGF beta, inhibidor del gen TGFB2, ligando de timosina beta 4, agonista beta del receptor de la hormona tiroidea, inhibidor del factor tisular, modulador del activador del plasminógeno tisular, estimulador del activador del plasminógeno tisular, agonista TLR, modulador TLR, TLR-2 agonista, antagonista de TLR-2, agonista de TLR-3, agonista de TLR-4, antagonista de TLR-4, agonista de TLR-6, agonista de TLR-7, antagonista de TLR-7, antagonista de TLR-8, agonista de TLR-9, inhibidor del gen TMPRSS2, inhibidor del ligando TNF alfa, modulador del ligando TNF alfa, agente de unión al TNF, inhibidor del gen TNF, inhibidor de la topoisomerasa, estimulador del factor de transcripción EB, modulador de la transferrina, inhibidor de la transcetolasa, inhibidor de la proteína asociada a la translocación, inhibidor de la serina proteasa 2 transmembrana, modulador de la

transtiretina, antagonista del receptor TREM, modulador C1 del canal catiónico TRP, inhibidor C6 del canal catiónico TRP, inhibidor V6 del canal catiónico TRP, Inhibidor de tripsina 1, inhibidor de tripsina 2, inhibidor de tripsina 3, Inhibidor de tripsina, inhibidor de tubulina alfa, inhibidor de tubulina beta, inhibidor del ligando del factor de necrosis tumoral 14, inhibidor de genes TYK2, antagonista del receptor de IL-1 de tipo I, inhibidor de ABL1 de proteína tirosina cinasa, inhibidor de ubiquitina citocromo C reductasa de 14 kDa, modulador de ubiquitina ligasa, agonista de GPCR no especificado, modulador de receptor de citocina no especificado, estimulador de enzima no especificado, inhibidor de gen no especificado, modulador de receptor no especificado, activador de plasminógeno de urocinasa inhibidor, agonista de la proteína de adhesión de células vasculares 1, vasodilatador, inhibidor del ligando de VEGF, antagonista del receptor de VEGF, antagonista del receptor de VEGF-1, modulador del receptor de VEGF-1, antagonista del receptor de VEGF-2, antagonista del receptor de VEGF-3, inhibidor de vimentina, modulador de vimentina, agonista del receptor VIP, inhibidor de la proteína de la envoltura viral, inhibidor de la proteasa viral, modulador de la proteasa viral, modulador de la diana de la proteína viral, inhibidor de la ribonucleasa viral, modulador de la proteína estructural viral, agonista del receptor de la vitamina D3, inhibidor de la proteína de apoptosis ligado al cromosoma X, inhibidor de la xantina oxidasa, o inhibidor de zonulina.

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones de la presente descripción pueden administrarse en combinación con un tratamiento de Sars-Cov-2, como fluidos parenterales (incluyendo solución salina dextrosa y lactato de Ringer), nutrición, antibióticos (incluidos azitromicina, metronidazol, anfotericina B, amoxicilina/clavulanato, trimetoprim/sulfametoxazol, R-327 y antibióticos de

cefalosporina, como ceftriaxona y cefuroxima), profilaxis antifúngica, medicamentos contra la fiebre y el dolor, antieméticos (como metoclopramida) y/o antidiarreicos, suplementos vitamínicos y minerales (como vitamina K, vitamina D, colecalciferol, vitamina C y sulfato de zinc), antiinflamatorios (como ibuprofeno o esteroides), corticosteroides (como dexametasona, metilprednisolona, prednisona, mometasona), medicamentos inmunomoduladores (como interferón), vacunas y analgésicos.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de tirosina quinasa Abl, tal como radotinib o imatinib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de acetaldehído deshidrogenasa, tal como ADX-629.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor A3 adenosina, tal como piclidenoson.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un ligando adrenomedulin, tal como adrenomedulin.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un sensibilizador a la insulina/agonista de p38 MAPK + PPAR gamma como KIN-001.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la aldosa reductasa, tal como caficrestat.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador del receptor AMPA, tal como traneurocina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un estimulador de anexina A5, tal como AP-01 o SY-005.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un anticoagulante, tal como heparinas (heparina y heparina de bajo peso molecular), aspirina, apixaban, dabigatran, edoxaban, argatroban, enoxaparina, o fondaparinux.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor de andrógeno, tal como bicalutamida, enzalutamida, o pruxelatumida (proxalutamida).

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es antihipóxico, tal como crocetinato transsódico.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antitrombótico, tal como defibrotida, rivaroxaban, alteplasa, tirofiban, clopidogrel, prasugrel, bemiparina, bivalirudina, sulodeóxido, o tenecteplasa.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es antihistamina, tal como cloroperastina, o clemastina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista de la apoliproteína A1, tal como CER-001.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de fosfolipasa A2, tal como el etilo de icosapento.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor de tirosina quinasa axl, tal como bemcentinib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista corticosteroide/beta 2 adrenoceptor, tal como budesonida + fumarato de formoterol.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del bromodominio BET/estimulador del gen APOA1, tal como la apabetalona.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador de coagulación sanguínea, tal como lanadelumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor B2 de bradikinin, tal como icatibant.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un un inhibidor del gen EGFR/inhibidor de la tirosina quinasa Btk, tal como abivertinib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de tirosina quinasa Btk, tal como ibrutinib o zanubrutinib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de calpaína-I/II/IX, tal como BLD-2660.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del canal 1 de Ca2+ activado por liberación de Ca2+, como la zegocractina (CM-4620).

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador de cadherina-5, tal como FX-06.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de caseína quinasa II, tal como silmitasertib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de caspasa, tal como emricasan.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un estimulador de la catalasa/estimulador de superóxido dismutasa, tal como MP-1032.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista de la quimiocina CCR2/antagonista de la quimiocina CCR5, tal como cenicriviroc.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista de la quimiocina CCR5, tal como maraviroc.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un un agonista de CD122/agonista del receptor IL-2, tal como la bempegaldesleucina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista de CD73/ligando alfa del interferón, tal como FP-1201.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de proteínas de transferencia de éster de colesterol, tal como dalcetrapib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un un inhibidor de la serina proteasa lectina de unión a Mannan/inhibidor del subcomponente C1s del complemento/inhibidor de la mieloperoxidasa, tal como RLS-0071.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del inhibidor del factor C5/receptor BLT de leucotrieno de un complemento, tal como nomacopan.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del factor del complemento C5, tal como zilucoplan.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista de la quimiocina CXCR4, tal como motixafortida.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del citocromo P450 3A4/inhibidor de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, tal como alisporivir.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa cisteína, tal como SLV-213.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa, tal como brequinar, RP-7214, o emvododstat.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador deshidropeptidasa-1, tal como Metablok.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa/antagonista de IL-17, tal como vidofludimus.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un diurético, tal como un antagonista de aldosterona, tal como espironolactona.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un estimulador de desoxirribonucleasa I, tal como GNR-039 o dornasa alfa.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de NET, tal como NTR-441.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la dihidroceramida delta 4 desaturasa/inhibidor de la esfingosina quinasa 2, tal como opaganib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un un inhibidor de la metiltransferasa del ADN, tal como la azacitidina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista de LXR, tal como larsucosterol.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la peptidasa I dipeptidil, tal como brensocatib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador del factor de elongación 1 alfa 2, tal como la plitidepsina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del factor de iniciación eucariota 4A-I, tal como la zotatifina

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador de la exo-alfa sialidasa, tal como DAS-181.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de exportina 1, tal como selinexor.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del ligando fractalquina, tal como KAND-567.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la fosfoinositidacinasa de dedo FYVE/antagonista del receptor de IL-12/antagonista de IL-23, tal como el dimesilato de apilimod.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador del receptor GABA A, tal como brexanolona.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor de glucocorticoide, tal como ciclesonida, hidrocortisona, dexametasona, fosfato de dexametasona, o 101-PGC-005.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor de GM-CSF, tal como sargramostim.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista GPCR, tal como esuberaprost sódico.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador Griffithsin, tal como Q-Griffithsin.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista de leucotrieno D4, tal como montelukast.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor H1 de histamina, tal como ebastina, tranilast, dihidrocloruro de levocetirizina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor H2 de histamina, tal como famotidina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un un estimulador de proteínas de choque térmico/sensibilizador de insulina/inhibidor de PARP, tal como BGP-15.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de histona, tal como STC-3141.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de histona desacetilasa-6, tal como CKD-506.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la prolil hidroxilasa-2 de HIF, tal como desidustat.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la prolil hidroxilasa HIF, tal como vadadustat.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor de IL-8, como la reparixina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor de IL-7, tal como CYT-107.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor de IL-7/ligando de interleucina-7, tal como efineptakin alfa.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista de IL-22, tal como efmarodococina alfa.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista de IL-22/ligando de la interleucina 22, tal como F-652.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista de la integrina alfa-V/beta-1/antagonista de la integrina alfa-V/beta-6, tal como bexotegrast.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un ligando de interferón alfa 2, tal como interferón alfa-2b o Virafin.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un ligando de interferón beta, como un biológico de continuación de interferón beta-1a, interferón beta-1b o SNG-001.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador del receptor de interferón, tal como peginterferón lambda-1a.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un ligando de interleucina-2, tal como la aldesleucina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína quinasa IRAK-4, tal como zimlovisertib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de JAK, por ejemplo, el agente terapéutico adicional es baricitinib, filgotinib, jaktinib, tofacitinib, o nezulcitinib (TD-0903).

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de elastasa neutrofila, tal como alvelestat.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador de la proteína D asociada al surfactante pulmonar, como AT-100.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la calicreína de plasma, como el donidalorsen.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la histona desmetilasa 1/MAO B específico de la lisina, como el vafidemstat.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un un inhibidor de la serina proteasa lectina de unión a Mannan, tal como conestat alfa.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del canal de potasio maxi K, tal como ENA-001.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína quinasa MEK, tal como zapnometinib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína quinasa MEK-1/inhibidor del gen Ras, tal como antroquinonol.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor MC1 de melanocortina, tal como PL-8177.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la metaloproteasa-12 de la matriz, tal como FP-025.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína 3 de dominio NACHT LRR PYD, tal como dapansutrilo, DFV-890 o ZYIL-1.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de NADPH oxidasa, tal como isuzinaxib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador de neuropilina 2, tal como efzofitimod.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista receptor de NK1, tal como aprepitant o tradipitant.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista receptor de NMDA, tal como transcrocetin o ifenprodil.

En algunas modalidades, la terapéutica adicional es un inhibidor del factor nuclear kappa B/inhibidor de quinasa p38 MAP, tal como zenuzolac.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de ornitina decarboxilasa, tal como eflornitina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista sigma del receptor opioide 1, tal como MR-309.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista de PGD2, tal como asapiprant.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor de PDGF/antagonista del receptor de TGF beta/inhibidor de p38 MAP quinasa, tal como deupirfenidona.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un un inhibidor de la fosfolipasa A2, tal como varespladib metilo.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la fosfoinositida 3-quinasa/inhibidor del complejo mTOR, tal como dactolisib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la fosfoinositida-3 quinasa delta/gamma, tal como duvelisib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del activador de plasminógeno 1, tal como TM-5614.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa beta, tal como razuprotafib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la quinasa RIP-1, tal como DNL-758 o SIR-0365.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador de proteínas Rev, tal como obefazimod.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína 2 asociada a la quinasa de fase S, tal como niclosamida o DWRX-2003.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un estimulador CD24 transductor de señal, tal como EXO-CD24.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del transportador sódico de glucosa-2, tal como dapagliflozin propanediol.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un estimulador del canal de sodio, tal como solnatida.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un un agonista del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato/agonista del receptor-5 de la esfingosina-1-fosfato, como el ozanimod.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, tal como Ampion.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un estimulador de superóxido dismutasa, tal como avasopasem manganeso.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de tirosina quinasa Syk, tal como fostamatinib disódico.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor tirosina quinasa Tie2, tal como AV-001.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del gen TGFB2, tal como trabedersen.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del factor tisular, tal como AB-201.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista de TLR-3, tal como rintatolimod.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista de TLR-4, tal como ApTLR-4FT, EB-05, o eritoran.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista de TLR-7/8, tal como enpatoran.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor TLR-2/6, tal como INNA-051.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista de TLR-7, tal como PRTX-007.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista de TLR, tal como PUL-042.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista de TLR-4, tal como REVTx-99.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista de TLR-2/4, tal como VB-201.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del ligando de TNF alfa, tal como la pegipanermina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor de IL-1 de tipo I, tal como la anakinra.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor 1 TREM, tal como la nangibotida.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la tripsina, tal como la ulinastatina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la tubulina como sabizabulina, CCI-001, PCNT-13, CR-42-24, albendazol, entasobulina, SAR-132885 u ON-24160.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor de VIP, tal como aviptadil.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la xantina oxidasa, tal como oxypurinol.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un vasodilatador, tal como iloprost, epoprostenol (VentaProst), zavegepant, TXA-127, USB-002,

ambrisentán, spray nasal de óxido nítrico (NORS, por sus siglas en inglés), pentoxifilina, propranolol, RESP301, nitrito de sodio o dipiridamol.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor de vitamina D3, tal como colecalciferol.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de zonulina, tal como el acetato de larazotida.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un derivado retinoide sintético, tal como la fenretinida.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del metabolismo de la glucosa, tal como WP-1122.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es AT-H201, 2-deoxi-D-glucosa, AD-17002, AIC-649, AMTX-100, astodrimer, AZD-1656, bitespiramicina, bucillamina, budesonida, CNM-AgZn-17, Codivir, didodecil metotrexato, DW-2008S (DW-2008), EDP-1815, EG-009A, Fabencov, Gamunex, genisteína, GLS-1200, hzVSF-v13, ácido imidazolil etanamida pentandioico, IMM-101, MAS-825, MRG-001, Nasitrol, Nylexa, OP-101, OPN-019, Orynotide rhesus theta defensin-1, pironaridina + artesunato, dapsona, RPH-104, piruvato sódico, Sulforadex, tafenoquina, TB-006, telacebec, Tempol, TL-895, timesoral, trimodulina, XC-221, XC-7, zunsemetinib, glicinato de metformina, lucinactant, EOM-613, mosedipimod, ivermectina, leflunomida, ibudilast, RBT-9, raloxifeno, protión, gemcabeno o idronoxil.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista de CD73, tal como AK-119.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es una fusión de proteína CD95, tal como asunercept.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador del factor del complemento C2, tal como ARGX-117.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del complemento C3, tal como NGM-621.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del ligando de la quimiocina CXC10, tal como EB-06.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es una proteína de fusión de la proteína-4 de los linfocitos T citotóxicos, tal como abatacept

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo anti-S. Aureus, tal como tosatoxumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo anti-LPS, tal como IMM-124-E.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del ligando de adrenomedulina, tal como adrenomedulina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la basigina, como el meplazumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista de CD3, tal como foralumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del ligando del factor de crecimiento del tejido conjuntivo, tal como pamrevlumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del factor del complemento C5a, tal como BDB-1 o vilobelimab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del factor del complemento C5, tal como ravulizumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de proteasa-2 de serina lectina de unión a Mannan, tal como narsoplimab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador de GM-CSF, tal como gimsilumab, namilumab, plonmarlimab, otolimab, o lenzilumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es inhibidor de la proteína de choque térmico/antagonista del receptor de IL-6, tal como siltuximab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor de IL-6, tal como clazakizumab, levilimab, olokizumab, tocilizumab o sirukumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor IL-8, tal como BMS-986253.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del ligando de la interleucina-1 beta, tal como canakinumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del ligando gamma del interferón, tal como emapalumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo anti-ILT7, tal como daxdilimab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del antígeno CD14 de diferenciación de monocitos, tal como atibuclimab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la calicreína de plasma, como lanadelumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de glicoproteína VI de plaquetas, tal como glenzocimab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del antígeno CD6 de diferenciación de células T, tal como itolizumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del ligando del TNF alfa/agente de unión al TNF, como el infliximab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo anti-LIGHT, tal como AVTX-002.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es COVID-HIG.

En algunas modalidades, un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se coadministra con uno o más agentes útiles para el tratamiento y/o la profilaxis del COVID-19.

Los ejemplos no limitantes de tales agentes incluyen corticosteroides, tal como dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona o prednisona; bloqueadores de los receptores de la interleucina 6 (IL-6), tal como tocilizumab o sarilumab; inhibidores de la quinasa Janus (JAK), tales como baricitinib, ruxolitinib, o tofacitinib; y agentes antivirales, tales como molnupirovir, sotrovilimab, o remdesvir.

En modalidades adicionales, un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se coadministra con dos o más agentes útiles para el tratamiento del COVID-19. Los agentes útiles para el tratamiento y/o profilaxis del COVID-19 incluyen, pero no se limitan a, un compuesto de la descripción y dos agentes terapéuticos adicionales, tales como nirmatrelvir y ritonavir, casirivimab y imdevimab, o ruxolitinib y tofacitinib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente antiviral. En algunas modalidades, el agente antiviral es un inhibidor de entrada. En algunas modalidades, el agente antiviral es un inhibidor de proteasa. En algunas modalidades, el agente antiviral es un inhibidor de polimerasa del RNA. En algunas

modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa del ARN dependiente de ARN (RdRp, por sus siglas en inglés).

En algunas modalidades, el agente antiviral se selecciona de entre inhibidores de la enzima 2 convertidora de angiotensina, moduladores de la enzima 2 convertidora de angiotensina, estimuladores de la enzima 2 convertidora de angiotensina, agonistas del receptor de angiotensina II AT-2, antagonistas del receptor de angiotensina II, moduladores del receptor de angiotensina II, moduladores de la nucleoproteína del coronavirus, moduladores de la proteína de pequeña envoltura del coronavirus, inhibidores de la glicoproteína de espiga del coronavirus, moduladores de la glicoproteína de espiga del coronavirus, inhibidores de la proteína de membrana pequeña de la envoltura del COVID-19, moduladores de la proteína de membrana pequeña de la envoltura del COVID-19, inhibidores de la MPro del COVID-19, moduladores de la proteína no estructural 8 del COVID-19, Inhibidores de la nucleoproteína del COVID-19, moduladores de la nucleoproteína del COVID-19, inhibidores de la proteína 3a del COVID-19, inhibidores de la poliproteína 1a de la replicasa del COVID-19, moduladores de la poliproteína 1a de la replicasa del COVID-19, Inhibidores de la poliproteína 1ab de la replicasa del COVID-19, moduladores de la poliproteína 1ab de la replicasa del COVID-19, inhibidores de la glicoproteína de espiga del COVID-19, moduladores de la glicoproteína de espiga del COVID-19, moduladores de la glicoproteína estructural del COVID-19, inhibidores de la papaína, inhibidores de la proteasa, moduladores de la proteasa, inhibidores de la ARN polimerasa, moduladores de la ARN polimerasa, inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), inhibidores similares a la proteasa 3C del coronavirus del SARS, inhibidores de la 3CLpro/Mpro, inhibidores de la serina proteasa, inhibidores de la serina proteasa 2

transmembrana, moduladores de la serina proteasa 2 transmembrana, inhibidores de la proteína de la envoltura viral, inhibidores de la proteasa viral, moduladores de la proteasa viral, moduladores de la proteína diana viral, inhibidores de la ribonucleasa viral y moduladores de la proteína estructural viral.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de entrada. Por ejemplo, en algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de ACE2, un inhibidor de la fusión, o un inhibidor de la proteasa.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina 2, tal como SBK-001.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador de la enzima 2 convertidora de angiotensina, tal como neumifil o JN-2019.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de entrada, tal como MU-UNMC-1.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un estimulador de la enzima 2 convertidora de la angiotensina, tal como alunacedasa alfa.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor AT-2 de la angiotensina II, como VP-01.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antagonista del receptor ACE II, tal como DX-600.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador del receptor II de la angiotensina, tal como TXA-127.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador de la proteasa 2 transmembrana de serina, tal como BC-201.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína de la envoltura viral, tal como MXB-9, o MXB-004.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es una vacuna. Por ejemplo, en algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra ADN, vacuna contra ARN, vacuna atenuada en vivo, vacuna inactivada (es decir, vacuna SARS-CoV-2 inactivada), vacuna terapéutica, vacuna profiláctica, vacuna basada en proteínas, vacuna de vectores virales, vacuna celular, o vacuna de células dendríticas.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es una vacuna tal como tozinameran, NVX-CoV2373, elasomeran, KD-414, vacuna COVID-19 Janssen, Vaxzevria, SCB-2019, AKS-452, VLA-2001, S-268019, MVC-COV1901, mRNA-1273.214, NVX-CoV2515, Covaxin, BBIBP-CorV, GBP-510, mRNA-1273.351 + mRNA-1273.617 (vacuna multivalente de mRNA SARS-CoV-2, COVID-19), Ad5-nCoV, vacuna COVID-19 basada en Omicron (vacuna de mRNA, COVID-19), vacuna recombinante de la subunidad proteica del SARS-CoV-2, Sputnik M, ZyCoV-D, COVID-19 XWG-03, mRNA-1273.529, mRNA-1010, CoronaVac, AZD-2816, Sputnik V, vacuna inactivada contra el SRAS-CoV-2 (célula Vero, COVID-19), DS-5670, PHH-1V, INO-4800, UB-612, vacuna contra el coronavirus (virus entero, inactivado/purificado), ReCOV, MT-2766, ARCT-154, SP-0253, CORBEVAX, mRNA-1273.211, ZF-2001, Sputnik Light, vacuna proteica recombinante (infección por COVID-19/SARS-CoV-2), vacuna basada en vectores VSV dirigida a la glicoproteína de la espiga (COVID-19), VLA-2101, GRAd-COV2, VPM-1002, COViran Barekat, Ad5-nCoV-IH, ARCoV, Covax-19, vacuna recombinante SARS-CoV-2 (subunidad proteica/célula ECO, COVID-19), BBV-154, RAZI Cov Pars, vacuna COVID-19 (inactivada/células Vero/intramuscular, infección SARS-CoV-2), vacuna COVID-19 (inactivada, células Vero/intramuscular), CIGB-66, mRNA-1273.617, Mycobacterium w, ERUCOV-VAC, AG-0301-COVID19,

fakhravac, AV-COVID-19, vacuna peptídica (COVID-19), Nanocovax, vacuna contra SARS-CoV-2 (inactivada, células Vero/intramuscular, COVID-19), QAZCOVID-IN, vacuna nasal S-875670 o BNT162b5.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de proteasa. Por ejemplo, en algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un un inhibidor de la proteasa de cisteína similar a 3C (3CLpro, también denominada proteasa principal, Mpro), un inhibidor de la proteasa similar a la papaína (PLpro), un inhibidor de la serina proteasa o un inhibidor de la proteasa 2 de serina transmembrana (TMPRSS2).

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de 3CLpro/Mpro, tal como CDI-873, GC-373, GC-376, PBI-0451, UCI-1, DC-402234, DC-402267, RAY-1216, MPI-8, SH-879, SH-580, EDP-235, VV-993, CDI-988, MI-30, nirmatrelvir, ensitrelvir, ASC-11, EDDC-2214, SIM-0417, CDI-45205, COR-803, ALG-097111, TJC-642, CVD-0013943, eravaciclina, cinarina, o prexasertib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa similar a la papaína (PLpro), tal como SBFM-PL4 o GRL-0617.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la helicasa Nsp13 del SARS-CoV-2, tal como EIS-4363.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un modulador de la espiga (S) y de la proteasa del SARS-CoV-2, tal como ENU-200.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa, tal como ALG-097558 o MRX-18.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de serina proteasa, tal como upamostat, nafamostat, mesilato camostat, mesilato nafamostat, o camostat.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de 3CLpro/transmembrana serina proteasa 2, tal como SNB-01 o SNB-02.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa viral, tal como Pan-Corona, Cov-X, o bepridil.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa del ARN. Por ejemplo, en algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa del ARN, o un inhibidor de la polimerasa del ARN dependiente de ARN.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa del ARN dependiente de ARN (RdRp), tal como remdesivir, NV-CoV-2-R, remdesivir encapsulado NV-CoV-1, GS-621763, GS-5245, GS-441524, DEP remdesivir, ATV-006, VV-116, LGN-20, CMX-521 y compuestos descritos en WO2022142477, WO2021213288, WO2022047065.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa de ARN, tal como molnupiravir (EIDD-2801), favipiravir, bemnifosbuvir, sofosbuvir, ASC-10, o galidesivir.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de entrada viral, tal como el brilacidin.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo que se une a un coronavirus, por ejemplo, un anticuerpo que se une a SARS o MERS.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo contra el SARS-CoV-2, nanocuerpos neutralizantes, anticuerpos dirigidos contra la proteína pico del SARS-CoV-2, proteínas de fusión, anticuerpos

multiespecíficos y anticuerpos que pueden neutralizar el SARS-CoV-2 (anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2).

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo dirigido a sitios específicos en ACE2. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un polipéptido dirigido a la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (proteína-S).

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo del virus SARS-CoV-2.

En algunas modalidades, el anticuerpo es ABBV-47D11, COVI-GUARD (STI-1499), C144-LS + C135-LS, DXP-604, JMB-2002, LY-CovMab, bamlanivimab (LY-CoV555), S309, SAB-185, etesevimab (CB6), COR-101, JS016, VNAR, VIR-7832 y/o sotrovimab (VIR-7831), casirivimab + imdevimab (REGN-COV2 o REGN10933 + RGN10987), BAT2020, BAT2019, 47D11, YBSW-015, o PA-001.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es STI-9199 (COVI-SHIELD) o AR-701 (AR-703 y AR-720).

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es BRII-196, BRII-198, ADG-10, ADG-20, ABP-300, BI-767551, CT-P63, JS-026, sotrovimab (GSK-4182136), tixagevimab + cilgavimab (AZD-7442), regdanvimab, SAB-301, AOD-01, plutavimab (COVI-AMG), 9MW-3311 (MW-33), DXP-593, BSVEQAb, anti-SARS-CoV-2 IgY, COVID-EIG, CSL-760, REGN-3048-3051, anticuerpos, SARS-CoV-2 (COVID-19, ADM-03820), enuzovimab (HFB-30132A), INM-005, SCTA01, TY-027, XAV-19, amubarvimab + romlusevimab, SCTA-01, bebtelovimab, beludavimab, IBI-O123, IGM-6268. FYB-207, REGN-14256, XVR-011, TB202-3, TB181-36, LQ-050, COVAB-36, MAD-0004J08, STI-2099 o ACV-200-17.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es proteína de fusión ACE-2-IgG1-Fc de ingeniería dirigida a la RBD SARS-Cov-2, como EU-129, proteína de fusión ACE2-IgG Fc nula bivalente (SI-F019).

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es proteína de fusión del receptor ACE2-Fc, tal como HLX-71.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es ensovibep.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es SYZJ-001.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa del VIH-1, tal como ASC-09F (ASC-09 + ritonavir) o lopinavir + ritonavir.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la transcriptasa inversa de no nucleósidos, tal como la elsulfavirina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósidos, tal como la azvudina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es Abbv-990, NED-260, ALG-097431, ENOB-CV-01, EIS-10700, beta-521, SIM-0417, molnupiravir, Pan-Corona, Tollovir, nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®), favipiravir, GC-376, upamostat, LeSoleil-01, LeSoleil-02+, benfovir, VV-116, VV-993, SNB-01, EDP-235, Cov-X, ensitrelvir, MPI-8, masitinib, ALG-097558, ASC-11, PBI-0451, nafamostat, mesilato de nafamostat, CDI-45205, COR-803, ALG-097111, BC-201, SH-879, CDI-873, CDI-988, remdesivir, NV-CoV-2-R, remdesivir encapsulado NV-CoV-1, NA-831 + remdesivir, remdesivir DEP, GS-621763, GS-5245, GLS-5310, bemnifosbuvir, QLS-1128, ASC-10, SBFM-PL4, mesilato de camostat, UCI-1, DC-402234, ebselen, SH-580, LeSoleil-01, LeSoleil-02+, MRX-18, MXB-9, MI-09, MI-30, SNB-02, TJC-642, ENU-200, CVD-0013943, GS-441524, bepridil, MXB-004, eravaciclina, GRL-0617, camostat, GC-373, nitazoxanida, cinarina, prexasertib,

RAY-1216, SACT-COVID-19, MP-18, EIDD-1931, EDDC-2214, óxido nítrico, apabetalona, AnQlar, SBK-001, LQ-050, CG-SpikeDown, bamlanivimab, HLX-71, FYB-207, ensovibep, SYZJ-001, EU-129, neumifil, JN-2019, AR-701, vostesil, PLM-402, PJS-539, CTB-ACE2, TB181-36, TB202-3, ABP-300, XVR-011, MU-UNMC-1, MU-UNMC-2, alunacedasa alfa, VP-01, TRV-027, DX-600, TXA-127, ARNm-1273.214, vacuna COVID-19 basada en Omicron, NVX-CoV2515, tozinameran, elasomeran, Ad5-nCoV, BBIBP-CorV, CoronaVac, MVC-COV1901, NVX-CoV2373, sotrovimab, Sputnik V, Vaxzevria, ZF-2001, o ZyCoV-D.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia combinada puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos adicionales se refiere, generalmente, a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos adicionales, de tal manera que cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos adicionales estén presentes en el cuerpo del paciente.

La coadministración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos

activos. En algunas modalidades, una dosis unitaria de un compuesto de la invención puede administrarse primero, seguida en unos segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente, una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos puede administrarse primero, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguida, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos primero, seguida, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar “sinergia” y ser “sinérgica”, es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados juntos es mayor que la suma de los efectos resultantes del uso de los compuestos por separado. Puede lograrse un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) coformulados y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) suministrado por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternancia, puede lograrse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, p. ej., en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. Generalmente, durante la terapia de alternancia, una dosificación efectiva de cada ingrediente activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia de

combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas. Un efecto antiviral sinérgico denota un efecto antiviral que es mayor que los efectos puramente aditivos previstos de los compuestos individuales de la combinación.

Kits

En la presente descripción también se proporcionan kits que incluyen un compuesto descrito en la presente descripción, una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero de estos. En algunas modalidades, los kits descritos en la presente descripción pueden comprender una etiqueta y/o instrucciones para usar el compuesto en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto (p. ej., humano) que lo necesita. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es la infección viral.

En algunas modalidades, el kit también puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o instrucciones para usar agentes terapéuticos adicionales en combinación con el compuesto descrito en la presente descripción en el tratamiento de la enfermedad o afección en un sujeto (p. ej., ser humano) que lo necesita.

En algunas modalidades, los kits proporcionados en la presente descripción comprenden unidades de dosis individuales de un compuesto como se describe en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de estos. Los ejemplos de unidades de dosificación individuales pueden incluir píldoras, tabletas, cápsulas, jeringas precargadas o cartuchos de jeringas, bolsas IV, inhaladores, nebulizadores, etc., cada una de las cuales

comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto en cuestión, o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de este. En algunas modalidades, el estuche puede contener una sola unidad de dosificación, y en otras modalidades están presentes múltiples unidades de dosificación, tal como la cantidad de unidades de dosificación requeridas para un régimen o período especificado.

Además, se proporcionan artículos de producción que incluyen un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero de estos, y un recipiente. En algunas modalidades, el contenedor del artículo de elaboración es un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada, empaque tipo burbuja, estaño, lata, botella, caja, una bolsa intravenosa, un inhalador o un nebulizador.

La invención se describirá con mayor detalle a manera de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen solo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de cualquier manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos, que podrían cambiarse o modificarse para producir esencialmente los resultados similares.

Ejemplos

Se usan ciertas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Si bien un experto en la técnica entendería la mayoría de estas, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos

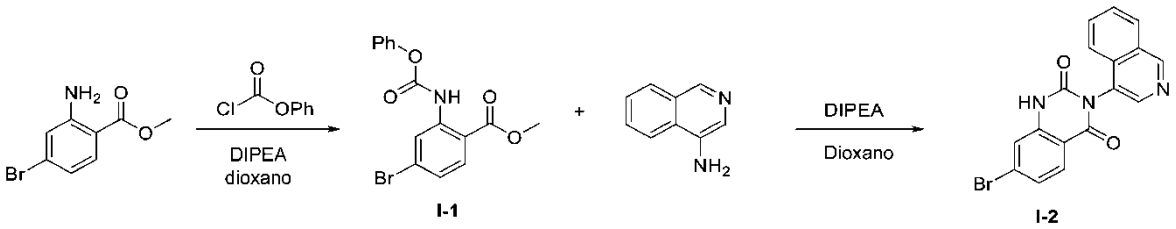
Abreviatura	Significado
Ac	acetato
AcOH	ácido acético
ACN	acetonitrilo
AmPhos	di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina
AC.	acuoso
Bn	bencilo
Bpin	(pinacolato)boro
B2Pin2	bis(pinacolato)diboro
Boc	terc-butoxicarbonilo
Boc_2O	di-ter-butil dicarbonato
Bu	butilo
Bz	benzoílo
BzCl	cloruro de benzoílo
cataCXium® A Pd G3	mesilato[(di(1-adamantil)-n-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DBAD	di-terc-butil azodicarboxilato
DBU	1,8-diazabiciclo[5. 4. 0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Deoxofluor	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMA	dimetilacetamida
4-DMAP, DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1’-ferrocenediil-bis(difenilfosfina)
dtbbpy	4,4’-di-terc-butil-2,2’-dipiridilo
EDC	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N′*-clorhidrato de etilcarbodiimida
EDCI	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N′*-clorhidrato de etilcarbodiimida
ES/MS	espectrometría de masa por aspersión electrónica
Et	etilo
HATU	1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]3-óxido de piridinio de hexafluorofosfato

HEX	hexanos
HNMR	resonancia magnética nuclear de hidrógeno
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
IPA	isopropanol
JohnPhos	(2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina
KOtBu	terc-butóxido de potasio
LC	cromatografía líquida
LCMS	cromatografía de líquido/espectrometría de masa
MCPBA	ácido *meta*-cloroperbenzoico
Me	metilo
Ms	metanosulfonilo
m/z	relación masa a carga
MS o ms	espectro de masas
MW	microondas
NBS	*N*-bromosuccinimida
NCS	*N*-clorosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
NMR	resonancia magnética nuclear
$Pd(AmPhos)_2Cl_2$	bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II)
Ph	fenilo
Ph3P	trifenilfosfina
Pg	grupo protector
pin	pinacol
Piv	pivaloílo
PMB	*para*metoxibencilo
PPT	precipitado
Pyr	piridina
RBF	frasco de fondo redondo
RP-HPLC	cromatografía de líquido de alta resolución de fase inversa
RT	temperatura ambiente
SAT	saturado
SEM	[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
STAB	triacetoxiborohidruro de sodio
TLC	cromatografía de capa fina
tBuXFos Pd G3	metansulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfina-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'- amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
XantPhos	4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno

XFos Pd G2	cloro(2-diciclohexilfosfina-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)
XPhos Pd G3	metansulfonato de (2-diciclohexilfosfina-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II))
T3P	Anhídrido de ácido propanofosfónico
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TCFH	cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio hexafluorofosfato
TEA	trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Tf	trifluorometanosulfonilo
Tf_2O	anhídrido trifluorometanosulfónico
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMS	tetrametilsililo
Ts	4-toluenosulfonilo
δ	partes por millón en referencia al pico de solvente residual

I. Intermedios

Intermedios I-1 e I-2:



4-bromo-2-((fenoxicarbonil)amino)benzoato de metilo (I-1): A una solución de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (20 g, 86,9 mmol) en dioxano seco (200 ml) se le añadió DIPEA (22,7 ml, 130 mmol) seguido de cloroformiato de fenilo (14,2 ml, 109 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla

se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,95 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (tt, *J* = 7,6, 2,3 Hz, 2H), 7,32 – 7,17 (m, 4H), 3,98 (s, 3H).

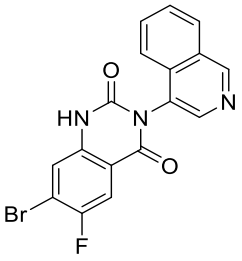
ES/MS: 350,0 [M^+].

7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-2): A una solución de 4-bromo-2-((fenoxicarbonil)amino)benzoato de metilo (15 g, 42,8 mmol) en dioxano seco (200 ml) se le añadió DIPEA (112 ml, 64,3 mmol) seguido de isoquinolin-4-amina (7,4 g, 51,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C, y se dejó reposar durante 30 minutos. El precipitado se filtró, y posteriormente se lavó con agua (3 x 30 ml). El precipitado se secó al vacío, y se llevó adelante como el compuesto del título.

ES/MS: 368,0 [M^+].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 9,43 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 – 8,25 (m, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 2H), 7,77 (tt, *J* = 6,9, 5,3 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H).

Preparación del Intermedio I-3:

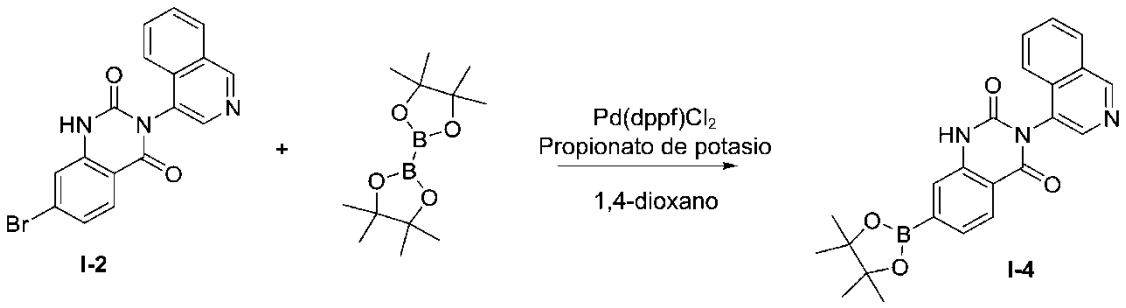


I-3

7-bromo-6-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-3): Se preparó de manera análoga a la de **I-2**, al sustituir 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo.

ES/MS: 385,9 (M^+).

Preparación del Intermedio I-4:



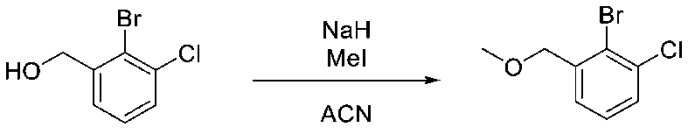
I-2 **I-4**

3-(isoquinolin-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolina-2,4(1H-3H)-diona (I-4): A un vial de 40 ml se añadió 7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona **(I-2)** (500 mg, 1,36 mmol),

bis(pinacolato)diboro (690 mg, 2,72 mmol),[1,1'-Bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (101 mg, 0,136 mmol) y propionato de potasio (457 mg, 4,07 mmol). La mezcla se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 1 minuto. El vial se selló, y la mezcla se calentó a 95 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta ta, se filtró a través de celite (se enjuagó con EtOAc) y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos, después MeOH al 15 % en EtOAc) para proporcionar el producto **I-4**.

ES/MS: 416,2 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-5:



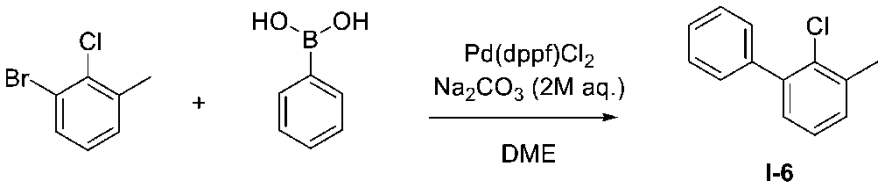
I-5

2-bromo-1-cloro-3-(metoximetil)benceno (I-5): A un vial de 40 ml se le añadieron (2-bromo-3-cloro-fenil)metanol (500 mg, 2,26 mmol) y acetonitrilo seco (5 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de N_2, y se añadió hidruro de sodio (60 % en peso de dispersión en aceite mineral; 87 mg, 2,26 mmol). La mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos antes de añadir yodometano (0,42 ml, 6,77 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, y se calentó hasta temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml), y las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto **I-5**.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,41 (ddd, *J* = 10,2, 6,0, 2,2 Hz, 2H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,51 (s, 3H).

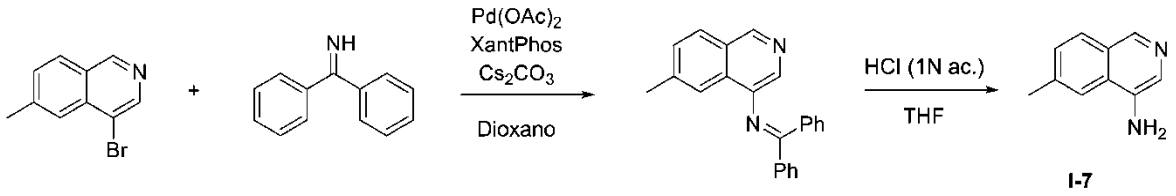
Preparación del Intermedio I-6:



I-6

2-cloro-3-metil-1,1'-bifenilo (I-6): A un vial de 40 ml se añadieron 1-bromo-2-cloro-3-metil-benceno (200 mg, 0,97 mmol), ácido fenilborónico (71 mg, 0,578 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (43 mg, 0,0578 mmol). Se añadieron DME (3 ml) y carbonato de sodio (2M acuoso, 0,58 ml, 1,16 mmol), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto **I-6**.

Preparación del Intermedio I-7:



I-7

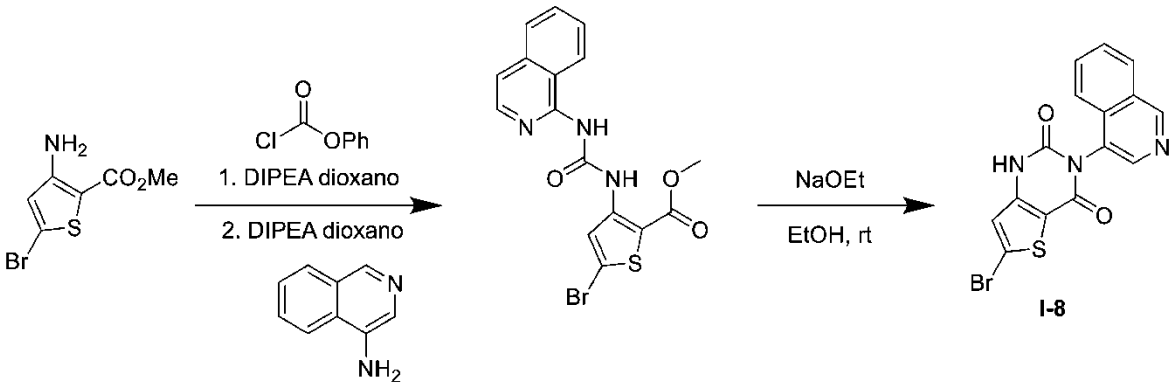
N-(6-metilisoquinolin-5-il)-1,1-difenilmetanimina: A un vial de dracma se le añadió 4-bromo-6-metil-isoquinolina (100 mg, 0,45 mmol), difenilmetanimina (98 mg, 0,54 mmol), $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0,045 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis (difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (52 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol). Se añadió dioxano (2 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 323,8 ($M+H^+$).

6-metilisoquinolin-4-amina (I-7): A un vial de dracma se le añadió N-(6-metilisoquinolin-5-il)-1,1-difenilmetanimina (130 mg, 0,403 mmol). Se añadió THF (4 ml) y HCl (1N acuoso; 4 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), y la mezcla se basificó con KOH (1M acuoso; 5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos, después MeOH/EtOAc) para proporcionar el producto.

ES/MS: 159,2 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-8:



5-bromo-3-(3-(isoquinolin-1-il)ureido)tiofeno-2-carboxilato de metilo: A una solución de 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (3,0 g, 12,7 mmol, 1,0 equiv) en dioxano seco (55 ml, 0,23 M) a 70 °C se le añadió DIPEA (4,43 ml, 25,4 mmol, 2,0 equiv) seguido de cloroformiato de fenilo (2,5 ml, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se monitoreó mediante LCMS hasta que se observó el consumo completo del material de inicio (~3 horas, ES/MS: 357,8 [$M+H^+$]), después de lo cual se añadió isoquinolin-4-amina (2,2 g, 15,2 mmol, 1,2 equiv.), seguido de DIPEA adicional (4,42 ml, 25,4 mmol, 2,0 equiv.) La mezcla de reacción se calentó a reflujo (dioxano) y se monitoreó mediante LCMS después de lo cual se observó el consumo completo del éster (~3 h). Toda la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Después se añadió EtOAc (20 ml) seguido de H_2O (100 ml), que formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con H_2O (25 ml) adicional, y se secó para suministrar el

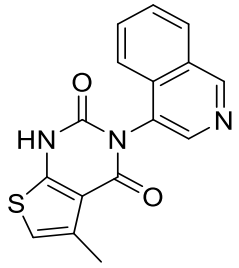
intermedio 5-bromo-3-(3-(isoquinolin-1-il)ureido)tiofeno-2-carboxilato de metilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ES/MS: 407,0 [M+H$^+$].

5-bromo-3-(4-isoquinolil)-1*H*-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (I-8): A una suspensión de 5-bromo-3-(3-(isoquinolin-1-il)ureido)tiofen-2-carboxilato de metilo (12,7 mmol) en etanol (40 ml, 0,32 M) se le añadió una solución de etóxido de sodio (7,11 ml, 2 M en etanol, 1,5 equiv) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente después de lo cual LCMS mostró el consumo completo del material de partida (~2h). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de lo cual se añadió EtOAc (20 ml) seguido de 1M HCl (50 ml), que formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración para suministrar el producto.

ES/MS: 375,9 [M+H$^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,32 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 – 8,25 (m, 1H), 7,89 – 7,73 (m, 3H), 7,23 (s, 1H).

Preparación del Intermedio I-9:

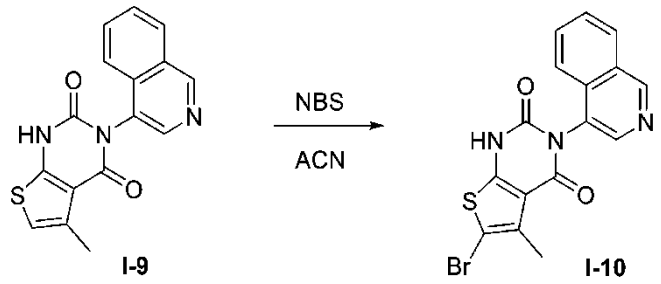


I-9

3-(isoquinolin-4-il)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-9): Se preparó de manera análoga a la de **I-8**, al sustituir 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de metilo con 2-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo.

ES/MS: 310,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-10:

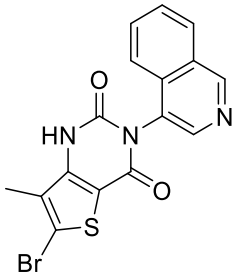


I-9 I-10

6-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-10): A una solución de 3-(isoquinolin-4-il)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **I-9** (45 mg, 0,145 mmol) en acetonitrilo (6 ml) a 0 °C se añadió NBS (26 mg, 0,145 mmol) disuelta en acetonitrilo (1 ml) gota a gota hasta que la LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc en hexanos) para dar el producto.

ES/MS: 387,95 (M^+).

Preparación del Intermedio I-11:

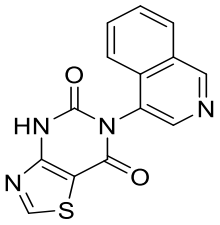


I-11

6-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-11): Se preparó de manera análoga a la de **I-8**, al sustituir 2-amino-5-bromotiofen-3-carboxilato de metilo con 3-amino-5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (3-amino-5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía en WO2008/137060, página 46, incorporado en la presente descripción como referencia).

ES/MS: 388,0 (M^+).

Preparación del Intermedio I-12:

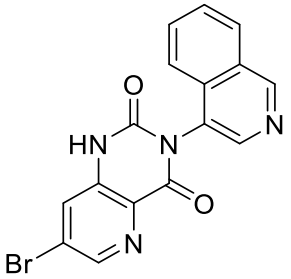


I-12

6-(isoquinolin-4-il)tiazolo[4,5-d]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona (I-12): Preparado de manera análoga a **I-8**, al sustituir 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de metilo con 4-aminotiazol-5-carboxilato de metilo.

ES/MS: 297,1 ($M+H^+$).

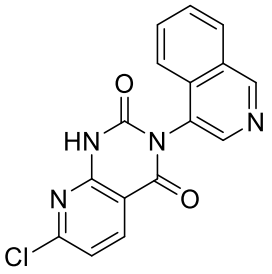
Preparación del Intermedio I-13:



I-13

7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-13): Se preparó de manera análoga a la de **I-2**, al sustituir 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con 3-amino-5-bromo-piridin-2-carboxilato de metilo.

Preparación del Intermedio I-14:

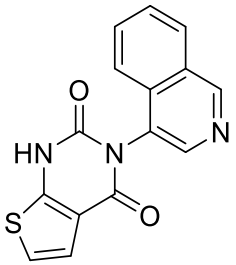


I-14

7-cloro-3-(4-isoquinolil)-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-14): Se preparó de manera análoga a la de **I-2**, al sustituir 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con 2-amino-6-cloronicotinato de metilo.

ES/MS: 325,0 (M+).

Preparación del Intermedio I-15:

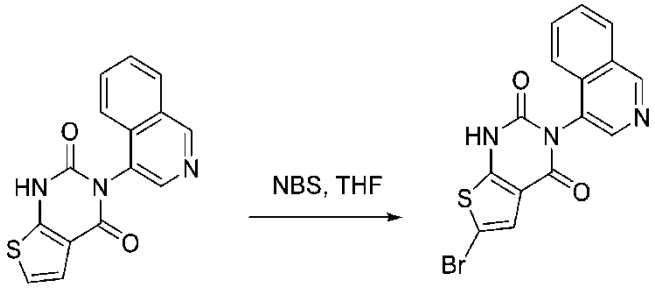


I-15

3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-15): Preparado de manera análoga a **I-8**, al sustituir 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de metilo con 2-aminotiofeno-3-carboxilato de metilo.

ES/MS: 296,3 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-16:

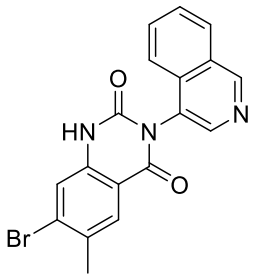


I-15 **I-16**

6-bromo-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (I-16): A una solución enfriada (0 °C por baño de hielo) de **I-15** (126 mg, 0,43 mmol) en THF (5 ml) se le añadió lentamente una solución de NBS (76 mg, 0,43 mmol; por goteo) en MeCN (2 ml). La mezcla de reacción se monitoreó mediante LCMS para su finalización. La solución se concentró y se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

ES/MS: 374,0 (M^+).

Preparación del Intermedio I-17:

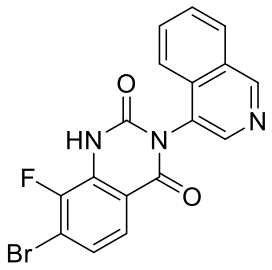


I-17

7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-6-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-17): Se preparó de manera análoga a la de **I-2** al reemplazar 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con 2-amino-4-bromo-5-metilbenzoato de metilo.

ES/MS: 382,1 [M^+].

Preparación del Intermedio I-18:

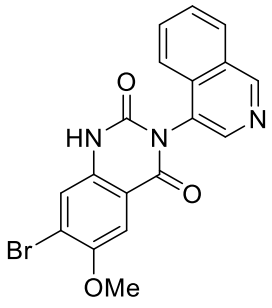


I-18

7-bromo-8-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-18): Se preparó de manera análoga a (**I-2**) mediante la sustitución de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con 2-amino-4-bromo-3-fluoro-benzoato de metilo.

ES/MS: 388,0 [$M+H^+$].

Preparación del Intermedio I-19:

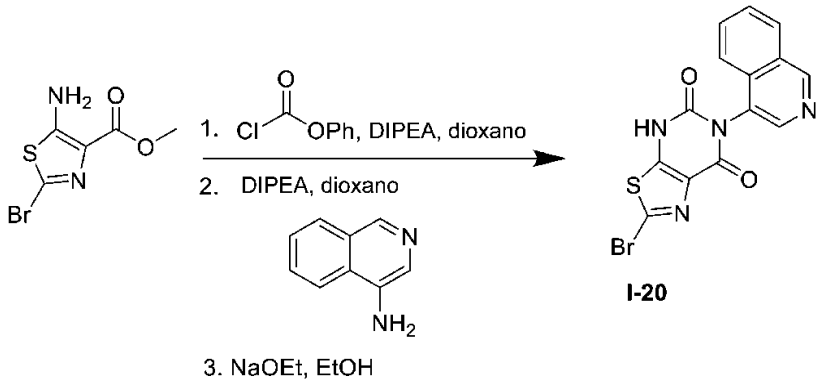


I-19

7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-6-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-19): Se preparó de manera análoga a la de **I-2** al reemplazar 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con 2-amino-4-bromo-5-metoxi-benzoato de metilo.

ES/MS: 398,0 [M^+].

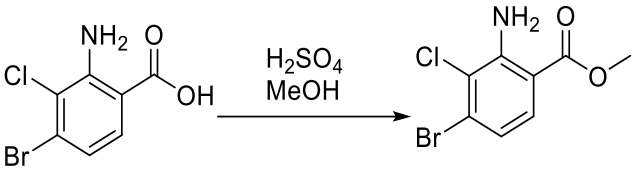
Preparación del Intermedio I-20:



2-bromo-6-(4-isoquinolil)-4H-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5,7-diona (I-20): A una solución de 5-amino-2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (520 mg, 2,19 mmol) y DIPEA (764 µl, 4,39 mmol) en dioxano seco (1 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (429 µl, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas y la LCMS mostró el consumo del material de partida y la formación del intermedio de carbamato, después de lo cual se le añadió DIPEA (764 µl, 4,38 mmol) seguido de isoquinolin-4-amina (379 mg, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en MeOH y se cargó seco en cromatografía en columna y se eluyó con EtOAc. El producto sólido se suspendió en EtOH (2 ml) seguido por una adición gota a gota de NaOEt (21 % en peso en EtOH) hasta que los sólidos se disolvieron. La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo en bruto se añadió DMF (1 ml), acetonitrilo (0,5 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el intermedio del título.

ES/MS: 376,9 [M^+].

Preparación del Intermedio I-21:



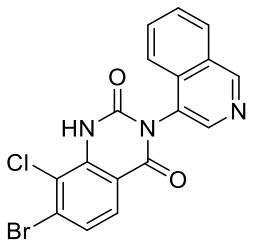
I-21

2-amino-4-bromo-3-cloro-benzoato de metilo (I-21): A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-3-cloro-benzoico (250 mg, 0,99 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió H_2SO_4 (98 %, 69 µl). La mezcla de reacción se reflujó durante la noche. LCMS mostró la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. El producto residuo se diluyó con agua (10 ml) seguido de la adición de K_2CO_3 (100 mg). La solución acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

ES/MS: 266,0 [$M+H^+$].

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-22:

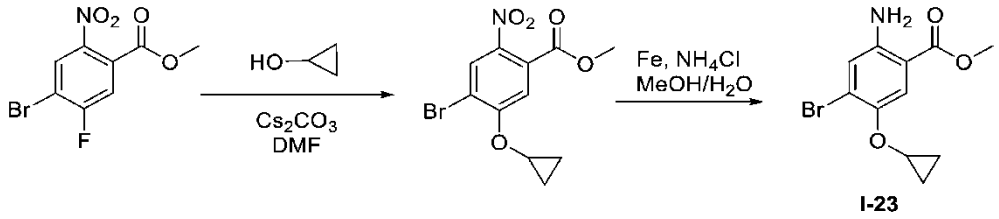


I-22

7-bromo-8-cloro-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-22): Se preparó de manera análoga a la de **I-2** al reemplazar 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con 2-amino-4-bromo-3-cloro-benzoato de metilo **(I-21)**.

ES/MS: 402,0 [M^+].

Preparación del Intermedio I-23:



4-bromo-5-(ciclopropoxi)-2-nitro-benzoato de metilo A una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2-nitro-benzoato de metilo (1,00 g, 3,60 mmol) y carbonato de cesio (2,34 g, 7,19 mmol) se le añadió *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml), seguido de ciclopropanol (342 µl, 5,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), y el precipitado resultante se filtró después y se secó al vacío para dar el producto.

ES/MS: 338,0 [M+Na^+].

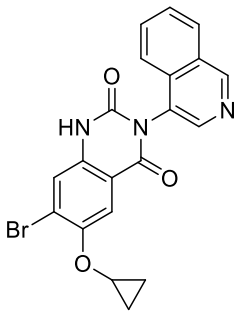
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,41 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,68 – 2,16 (m, 1H), 0,92 (ddd, J = 6,1, 2,5, 1,4 Hz, 2H), 0,80 (td, J = 3,0, 1,6 Hz, 2H).

2-amino-4-bromo-5-ciclopropoxibenzoato de metilo (I-23): Se añadió 4-bromo-5-(ciclopropoxi)-2-nitro-benzoato de metilo (1,00 g, 3,16 mmol) a metanol/agua (7 ml/1,7 ml), seguido de cloruro de amonio (592 mg, 11,1 mmol) y

polvo de hierro (618 mg, 11,1 mmol), y se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

ES/MS: 286,0 [M^+].

Preparación del Intermedio I-24:



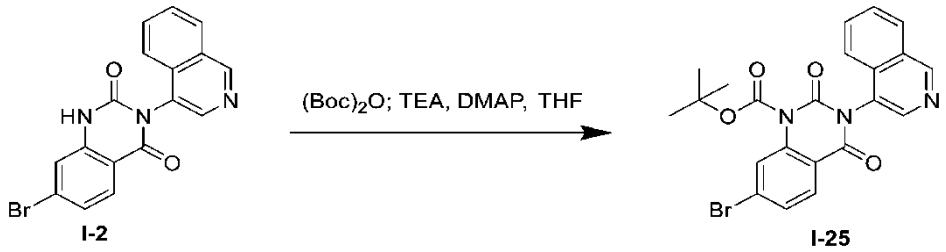
I-24

7-bromo-6-(ciclopropoxi)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (I-24)): Se preparó de manera análoga a la de **I-2**al reemplazar 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con 2-amino-4-bromo-5-ciclopropoxibenzoato de metilo **(I-23)**.

ES/MS: 424,1 [M^+].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,72 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,55 – 8,24 (m, 1H), 7,92 - 7,78 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 4,06 (tq, J = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 0,91 – 0,69 (m, 4H).

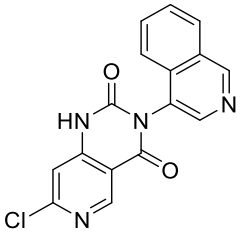
Preparación del Intermedio I-25:



7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (I-25): A un matraz de 100 ml se le añadió 7-bromo-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (350 mg, 0,96 mmol) y THF seco (5 ml). A temperatura ambiente, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (228 mg, 1,05 mmol) seguido de trietilamina (0,13 ml, 0,96 mmol) y DMAP (116 mg, 0,96 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla en bruto se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el Intermedio **I-25**.

ES/MS: 470,1 (M^+).

Preparación del Intermedio I-26:

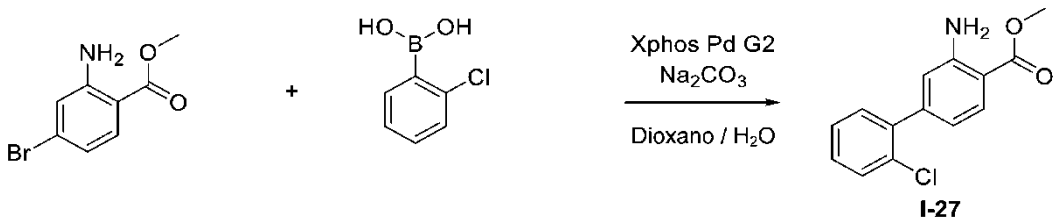


I-26

7-cloro-3-(isoquinolin-4-il)pirido[4,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-26): Se preparó de manera análoga a la de **I-2**, al sustituir 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con 4-amino-6-cloro-piridina-3-carboxilato de metilo.

ES/MS: 325,1 (M^+).

Preparación del Intermedio I-27:

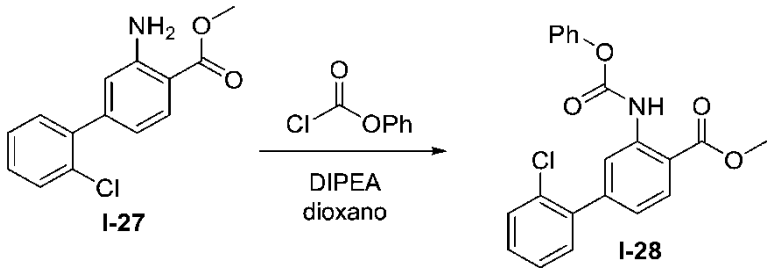


I-27

3-amino-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (I-27): A un matraz de fondo redondo con 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (4 g, 17 mmol) se le añadieron ácido (2-clorofenil)borónico (2,7 g, 17 mmol), XPhos Pd G2 (1,4 g, 0,87 mmol) y carbonato de sodio (1,8 g, 17 mmol). dioxano (40 ml) y agua (4 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y agua, se filtró sobre celite y se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

ES/MS: 262,1 (M^+).

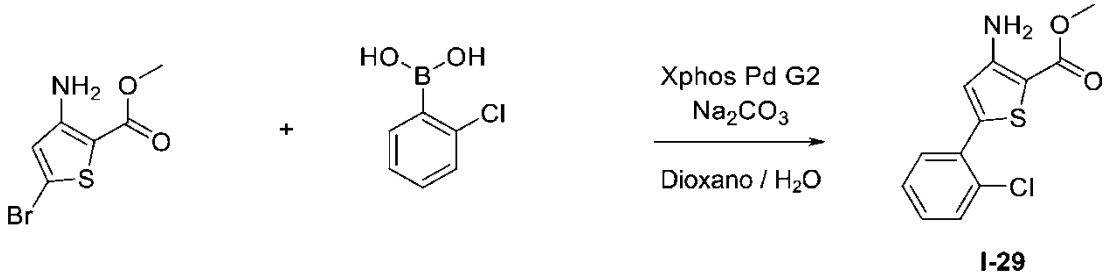
Preparación del Intermedio I-28:



2'-cloro-3-((fenoxicarbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (I-28): A una solución de 3-amino-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**I-27**) (2,7 g, 10,3 mmol) en dioxano seco (40 ml) se añadió DIPEA (2,6 ml, 20,6 mmol) seguido por cloroformiato de fenilo (2 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 381,8 (M^+).

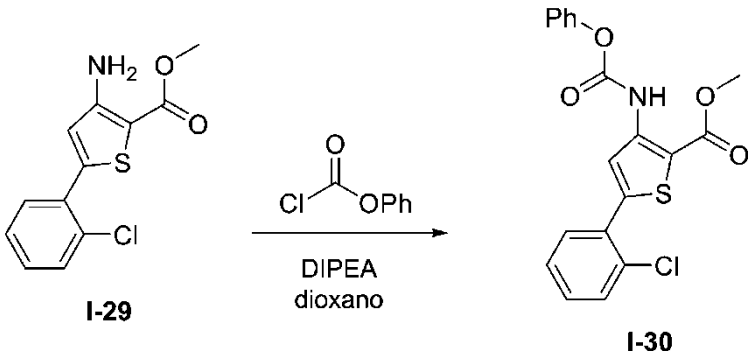
Preparación del Intermedio I-29:



3-amino-5-(2-clorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-29): A un matraz de fondo redondo con 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (5 g, 21 mmol) se le añadieron ácido (2-clorofenil)borónico (3,3 g, 21 mmol), XPhos Pd G2 (1,5 g, 0,95 mmol) y carbonato de sodio (2,2 g, 21 mmol). dioxano (40 ml) y agua (4 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y agua, se filtró sobre celite y se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

ES/MS: 268,0 (M^+).

Preparación del Intermedio I-30:

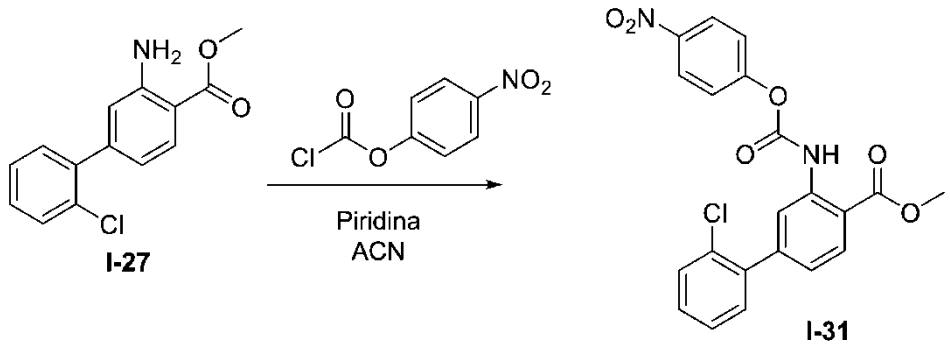


5-(2-clorofenil)-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-30): A una solución de 3-amino-5-(2-clorofenil) tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-**

29) (3,7 g, 13,8 mmol) en dioxano seco (40 ml) se añadió DIPEA (2,7 ml, 27,6 mmol) seguido por cloroformiato de fenilo (2,7 ml, 20,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

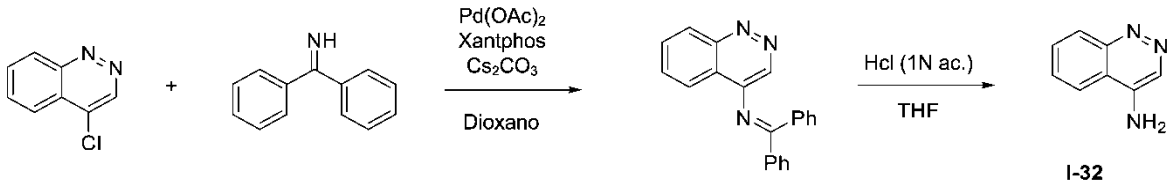
ES/MS: 387,9 (M^+).

Preparación del Intermedio I-31:



2'-cloro-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (I-31): A una solución de 3-amino-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**I-27**) (1 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo (10 ml) enfriada a 0 °C se le añadió carbonocloridato de 4-nitrofenilo (1,2 g, 5,7 mmol, disuelto en 2 ml de acetonitrilo). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se añadió piridina (0,3 ml, 3,8 mmol), el sólido resultante se filtró, se enjuagó con acetonitrilo y se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermedio I-32:



I-32

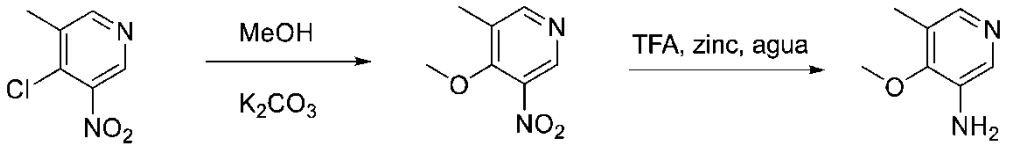
N-(cinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina: A un vial de microondas se le añadieron 4-clorocinolina (100 mg, 0,61 mmol), difenilmetanimina (132 mg, 0,729 mmol), $Pd(OAc)_2$ (14 mg, 0,06 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (71 mg, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (198 mg, 0,61 mmol). Se añadió dioxano (2 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 310,2 ($M+H^+$).

Cinolin-4-amina (I-32): A un vial se le añadieron N-(cinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (188 mg, 0,61 mmol). Se añadió THF (4 ml) y HCl (2N acuoso; 1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc 2X. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto se usó en la siguiente reacción.

ES/MS: 146,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-33:



I-33

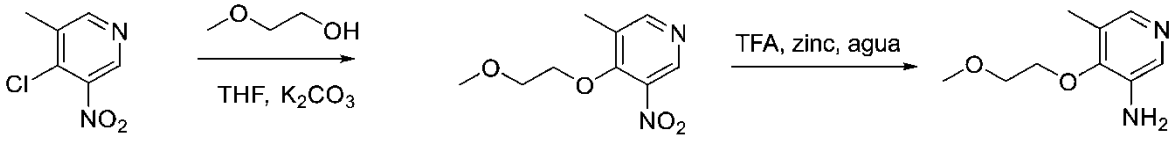
4-metoxi-3-metil-5-nitropiridina: A un vial se le añadieron 4-cloro-3-metil-5-nitropiridina (100 mg, 0,58 mmol), carbonato de potasio (160 mg, 1,2 mmol) y metanol (2 ml). La mezcla se agitó durante 15 horas, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se usó en bruto en la siguiente reacción.

ES/MS: 169,1 ($M+H^+$).

4-metoxi-5-metilpiridin-3-amina (I-33): A un vial se le añadieron 4-metoxi-3-metil-5-nitropiridina (97 mg, 0,58 mmol). TFA (3 ml), agua (0,5 ml) y polvo de zinc (151 mg, 2,3 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se concentró, basificó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc 2X. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se usó bruto en la siguiente reacción.

ES/MS: 139,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-34:



I-34

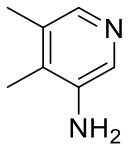
4-(2-metoxietoxi)-3-metil-5-nitropiridina: A un vial se le añadieron 4-cloro-3-metil-5-nitropiridina (100 mg, 0,58 mmol), carbonato de potasio (160 mg, 1,2 mmol), 2-metoxietan-1-ol (132 mg, 1,7 mmol) y THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 15 horas, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se usó en bruto en la siguiente reacción.

ES/MS: 213,0 ($M+H^+$).

4-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-amina (I-34): A un vial se le añadieron 4-(2-metoxietoxi)-3-metil-5-nitropiridina (123 mg, 0,58 mmol). TFA (3 ml), agua (0,5 ml) y polvo de zinc (151 mg, 2,3 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se concentró, basificó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc 2X. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se usó bruto en la siguiente reacción.

ES/MS: 183,2 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-35:

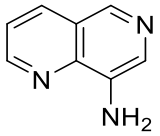


I-35

4,5-dimetilpiridin-3-amina (I-35): Se preparó de manera análoga a la de **I-32**, al sustituir 4-clorocinolina con 3-bromo-4,5-dimetil-piridina.

ES/MS: 123,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-36:

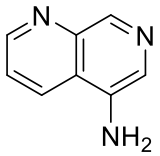


I-36

1,6-naftiridin-8-amina (I-36): Se preparó de manera análoga a la de **I-32**, al sustituir 4-clorocinolina con 8-bromo-1,6-naftiridina.

ES/MS: 146,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-37:

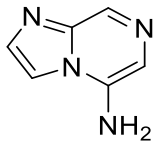


I-37

1,7-naftiridin-5-amina (I-37): Se preparó de manera análoga a la de **I-32**, al sustituir 4-clorocinolina con 5-bromo-1,7-naftiridina.

ES/MS: 146,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-38:

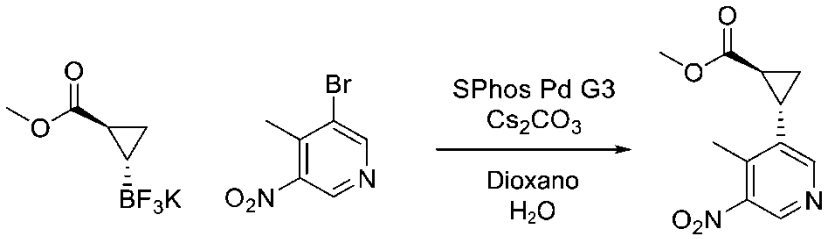


I-38

imidazo[1,2-a]pirazin-5-amina (I-38): Se preparó de manera análoga a la de **I-32**, al sustituir 4-clorocinolina con 5-bromoimidazo[1,2-a]pirazina.

ES/MS: 135,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-39:

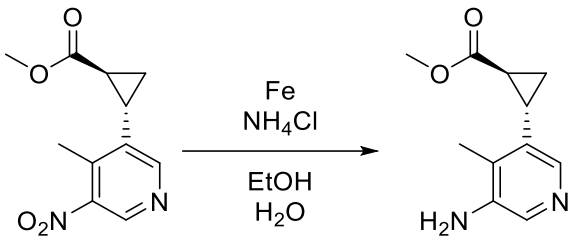


I-39

(1S,2S)-2-(4-metil-5-nitropiridin-3-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (I-39): Una mezcla de trifluoro((1S,2S)-2-(metoxicarbonil)ciclopropil)borato de potasio (285 mg, 1,38 mmol), 3-bromo-4-metil-5-nitropiridina (250 mg, 1,15 mmol), SPhos Pd G3 (89,9 mg, 0,115 mmol) y carbonato de cesio (1126 mg, 3,46 mmol) en 1,4-dioxano (6,4 ml) y agua (1,3 ml) se roció con argón durante 20 min y después se calentó a 110 °C. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró *al vacío*. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 237,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-40:

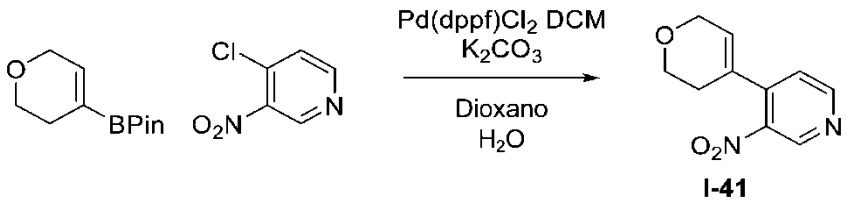


I-39 **I-40**

(1S,2S)-2-(5-amino-4-metilpiridin-3-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (I-40): A (1S,2S)-2-(4-metil-5-nitropiridin-3-il) ciclopropano-1-carboxilato de metilo (**I-39**) (167 mg, 0,71 mmol) en EtOH (4,7 ml) y agua (1,6 ml) se le añadieron polvo de hierro (473 mg, 8,47 mmol) y cloruro de amonio (453 mg, 8,47 mmol), y la mezcla se calentó a 85 °C. Después de 1 hora, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

ES/MS: 207,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-41:

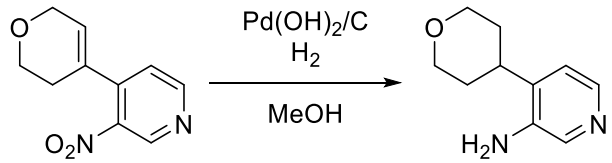


I-41

4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-nitropiridina (I-41): Una mezcla de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (215 mg, 1,02 mmol), 4-cloro-3-nitropiridina (162 mg, 1,02 mmol), Pd(dppf)Cl_2 DCM (83,7 mg, 0,10 mmol) y carbonato de potasio (283 mg, 2,05 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (0,5 ml) se roció con argón durante 15 min y después se calentó a 80 °C. Después de 2,5 horas, la mezcla se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOAc, y se concentró *in vacuo*. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 207,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-42:

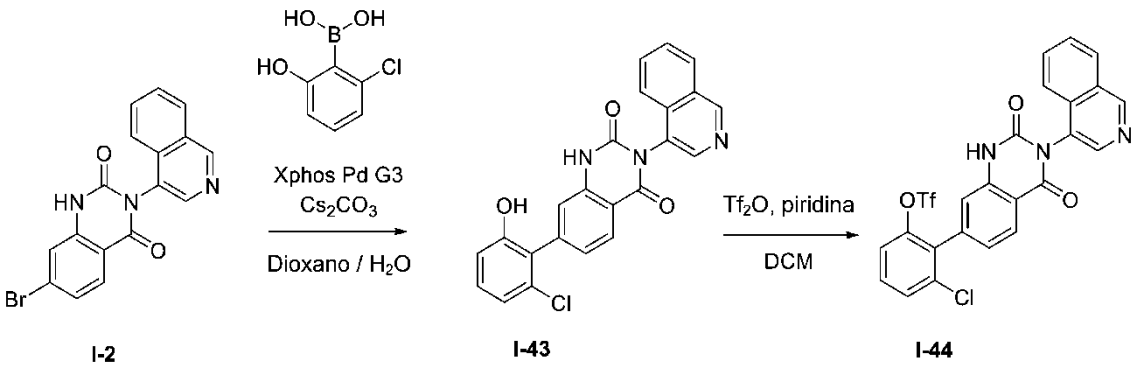


I-41 **I-42**

4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-amina (I-42): A 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-nitropiridina (**I-41**) (232 mg, 1,13 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono, tipo degussa (265 mg), y la mezcla se purgó con H_2 tres veces. Después de 16 horas, la mezcla se purgó con Ar, se filtró a través de celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

ES/MS: 179,1 ($M+H^+$).

Preparación de los Intermedios I-43 e I-44:



I-2 **I-43** **I-44**

7-(2-bromo-6-cloro-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolin-2,4-diona (I-43): A un matraz de fondo redondo de 100 ml con 7-bromo-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (**I-2**) (3 g, 8,2 mmol) se añadieron ácido (2-cloro-6-hidroxi-fenil)borónico (2,0 g, 11,4 mmol), XPhos Pd G3 (307 mg, 0,41 mmol) y carbonato de cesio (8,0 g, 24,4 mmol). Se añadieron dioxano (62 ml) y agua (4,1 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. Se añadió un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 15 horas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió DCM (15 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se filtró y el sólido recogido se usó directamente para la siguiente etapa.

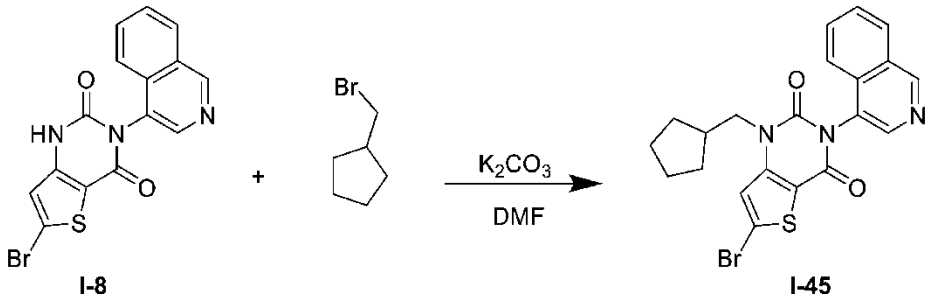
ES/MS: 416 (M^+).

[3-cloro-2-[3-(4-isoquinolil)-4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)quinazolin-7-il]fenil]trifluoroetanosulfonato (I-44): A un matraz de fondo redondo de 200 ml con 7 7-(2-cloro-6-hidroxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolin-2,4-diona (I-43) (3,2 g, 7,7 mmol), piridina (1,3 ml, 15,4 mmol) y DCM anhidro (100 ml) se añadieron. La mezcla se enfrió a 0 C bajo N_2 y anhídrido trifluoroetanosulfónico (1,32 ml, 9,2 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla en bruto se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica se concentró y se añadió EtOAc (20 ml), seguido de H_2O (50 ml) que formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con H_2O (25 ml) adicional, y se secó sobre aire para obtener el producto.

ES/MS: 548,1 (M^+).

Preparación del Intermedio I-45:



6-bromo-1-(ciclopentilmetil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-45): A una solución agitada de 6-bromo-3-(isoquinolin-4-il) tieno[3,2-d]pirimidina-2,4 (1*H*,3*H*)-diona (**I-8**) (531 mg, 1,42 mmol, 1 equiv) en DMF (12 ml, 0,11 M) a temperatura ambiente se le añadió (bromometil)ciclopentano (347 mg, 2,13 mmol, 1,5 equiv) seguido de K_2CO_3 (490 mg, 3,55 mmol, 2,5 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de celite (se enjuagó con EtOAc) y se concentró a presión

reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto **I-45**.

ES/MS: 457,0 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,37 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,11 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,67 (ddd, *J* = 8,2, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (dq, *J* = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,18 – 3,96 (m, 2H), 2,44 (p, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,89 – 1,53 (m, 4H), 1,40 (ddt, *J* = 11,3, 7,2, 3,8 Hz, 4H).

Preparación del Intermedio I-46:



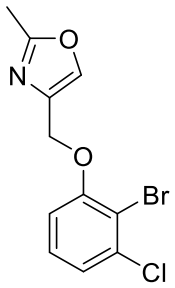
I-46

4-[(2-bromo-3-cloro-2-fenoxi)metil]tiazol (I-46): A un vial de dracma con 2-bromo-3-cloro-fenol (300 mg, 1,45 mmol) se le añadió clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (271 mg, 1,59 mmol), carbonato de potasio (600 mg, 4,34 mmol) y DMF (10,00 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas. Después, la mezcla en bruto se diluyó con agua (50 ml) y posteriormente se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y después se

concentraron a presión reducida. Después, el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para producir el producto.

ES/MS: 305,9 (M^+).

Preparación del Intermedio I-47:

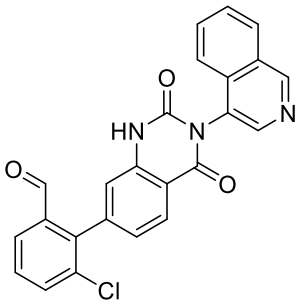


I-47

4-[(2-bromo-2-cloro-fenoxi)metil]-2-metil-oxazol (I-47): Se preparó de manera análoga a la de **I-46**, al sustituir clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol con 4-(clorometil)-2-metil-oxazol.

ES/MS: 304,0 (M^+).

Preparación del Intermedio I-48:



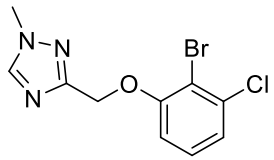
I-48

3-cloro-2-(3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)benzaldehído (**I-48**): Preparado de manera análoga a la del Procedimiento 5 al sustituir **I-46** con 2-bromo-3-cloro-benzaldehído.

ES/MS: 428,1 [M^+].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,90 (s, 1H), 9,70 (dd, J = 9,2, 0,7 Hz, 1H), 9,45 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,65 – 8,55 (m, 1H), 8,29 (dq, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,85 – 7,66 (m, 4H), 7,27 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Preparación del Intermedio I-49:



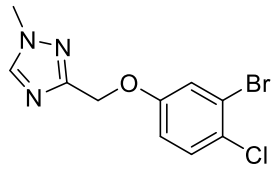
I-49

3-[(2-bromo-3-cloro-fenoxi)metil]-1-metil-1,2,4-triazol (I-49): Se preparó de manera análoga a la de **I-46** al sustituir clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol con clorhidrato de 3-(clorometil)-1-metil-1,2,4-triazol.

ES/MS: 302,0 [M^+].

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,04 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,94 (d, J = 0,5 Hz, 3H).

Preparación del Intermedio I-50:



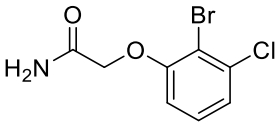
I-50

3-[(3-bromo-4-cloro-fenoxi)metil]-1-metil-1,2,4-triazol (I-50): Se preparó de manera análoga a la de **I-46** al sustituir clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol y 2-bromo-3-cloro-fenol con clorhidrato de 3-(clorometil)-1-metil-1,2,4-triazol y 3-bromo-4-cloro-fenol, respectivamente.

ES/MS: 303,9 [M+H$^+$].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,03 – 7,94 (m, 1H), 7,67 – 7,43 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,87 (d, J = 0,6 Hz, 3H).

Preparación del Intermedio I-51:



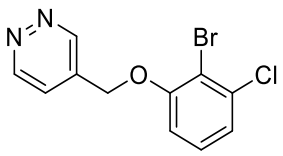
I-51

2-(2-bromo-3-cloro-fenoxi)acetamida (I-51): Se preparó de manera análoga a la de **I-46** al sustituir clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol con 2-bromoacetamida.

ES/MS: 266,0 [M+H$^+$].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 (s, 1H), 7,35 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H).

Preparación del Intermedio I-52:

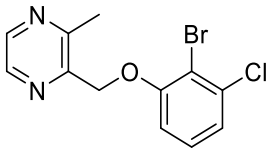


I-52

4-[(2-bromo-3-cloro-fenoxi)metil]piridazina (I-52): Se preparó de manera análoga a la de **I-46** al sustituir clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol con bromhidrato de 4-(bromometil)piridazina.

ES/MS: 301,1 [M+H$^+$].

Preparación del Intermedio I-53:

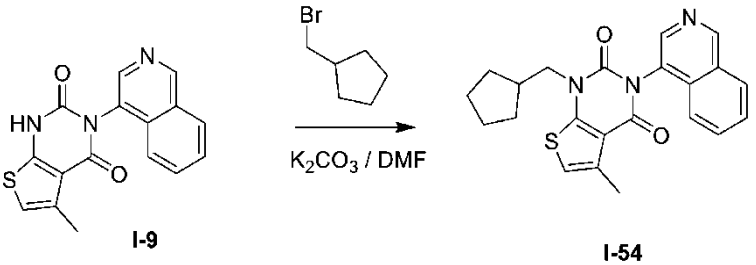


I-53

2-[(2-bromo-3-cloro-fenoxi)metil]-3-metil-pirazina (I-53): Se preparó de manera análoga a la de **I-46** al sustituir clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol con clorhidrato 2-(clorometil)-3-metil-pirazina.

ES/MS: 315,0 [M+H$^+$].

Preparación del Intermedio I-54:



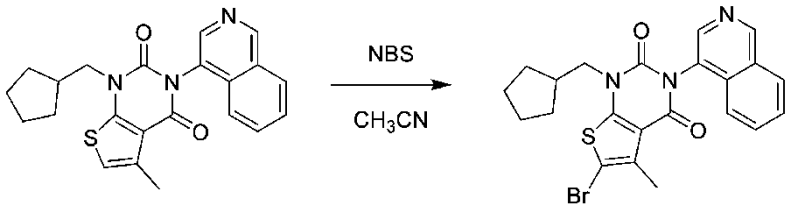
I-9 I-54

1-(ciclopentilmetil)-3-(isoquinolin-4-il)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-54): A un vial de microondas de 10 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 3-(4-isoquinolil)-5-metil-1H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona **(I-9)** (300 mg, 0,97 mmol) seguido de DMF (10 ml). A esta mezcla se le añadió K_2CO_3 (134 mg, 0,97 mmol) y ciclopentano de bromometilo (158 mg, 0,97 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/Hex al 0-100 %) para obtener el producto.

ES/MS: 392,15 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,80 – 7,78 (m, 1H), 7,76 – 7,73 (m, 1H), 6,82 (q, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,15 – 3,97 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,45 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,78 – 1,68 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H).

Preparación del Intermedio I-55:



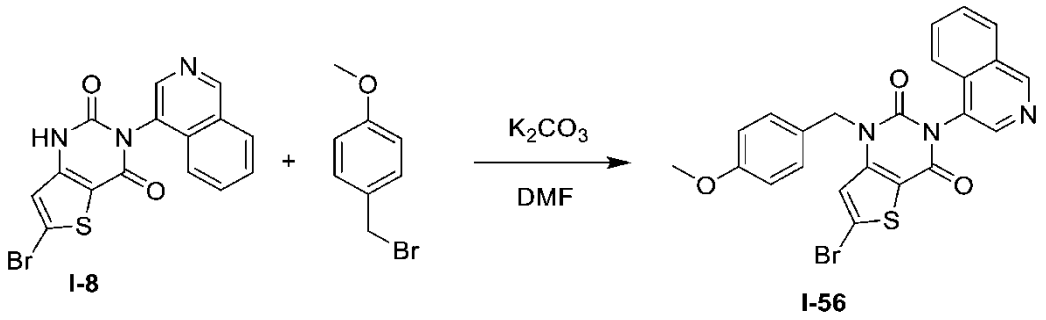
I-54 I-55

6-bromo-1-(ciclopentilmetil)-3-(isoquinolin-4-il)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-55): A un vial de 20 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 1-(ciclopentilmetil)-3-(isoquinolin-4-il)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**I-54)** (215 mg, 0,549 mmol) seguido de CH_3CN (15 ml). A la mezcla enfriada a 0 ^{0}C se añadió una solución de NBS (88 mg, 0,494 mmol) en CH_3CN (1,5 ml) gota a gota mediante una jeringa, después se agitó durante 60 min, y se agitó a ta durante 30 min. La reacción se inactivó con mezcla de CH_3CN/agua (2 ml, 1/0,02), y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/Hex al 0-100 %) para obtener el compuesto del título.

ES/MS: 470,15 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 7,85 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 2,64-2,42 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,90 – 1,77 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,67-58 (m, 2H), 1,50 – 1,33 (m, 2H).

Preparación del Intermedio I-56:

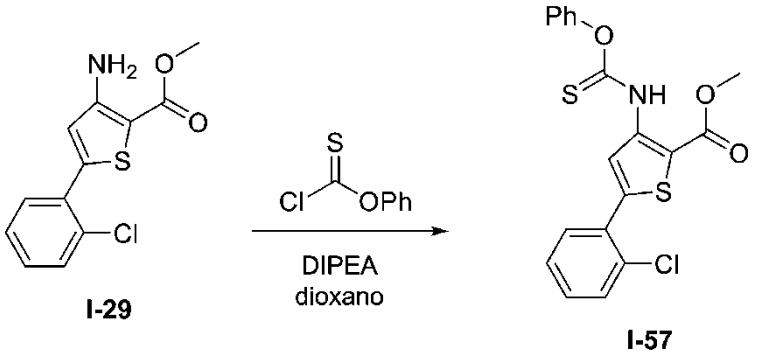


6-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-1-(4-metoxibencil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-56): A una solución de 6-bromo-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**I-8)** (0,35 g, 0,935 mmol) en DMF (8 ml), se añadieron K_2CO_3 (0,129 g, 0,935 mmol) seguido de 1-(bromometil)-4-metoxi-benceno (0,188 g, 0,935 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/Hex al 0-100 %) para obtener el compuesto del título **I-56**.

ES/MS: 494,2 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 – 8,24 (m, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,01 – 6,93 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

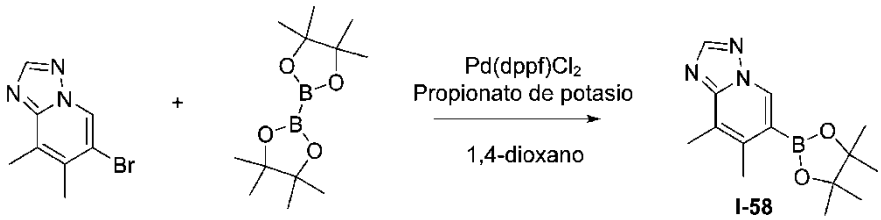
Preparación del Intermedio I-57:



5-(2-clorofenil)-3-((fenoxicarbonil) amino) tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-57): A una solución de 3-amino-5-(2-clorofenil) tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-29**) (300 mg, 1,12 mmol) en dioxano seco (5 ml) se le añadió cloroetanotioato de O-fenilo (0,196 ml, 1,46 mmol), seguido de DIPEA (0,29 ml, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 1 hora después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 404,0 (M^+).

Preparación del Intermedio I-58:

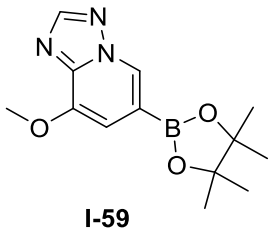


7,8-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (I -58): A un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió 6-bromo-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (10 g, 44,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (14,6 g, 57,5 mmol),[1,1'-Bis (difenilfosfino)

ferroceno]dicloropaladio(II) (2,62 g, 3,54 mmol) y propionato de potasio (14,9 g, 133 mmol). La mezcla se disolvió en 1,4-dioxano (140 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta ta, se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto **I-58**.

ES/MS: 274,2 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-59:

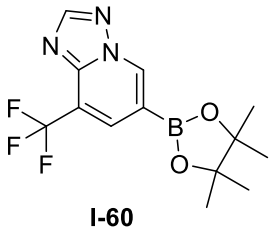


I-59

8-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (I-59): Se preparó de manera análoga a la de **I-58**, al sustituir 6-bromo-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina con 6-bromo-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

ES/MS: 276,2 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-60:



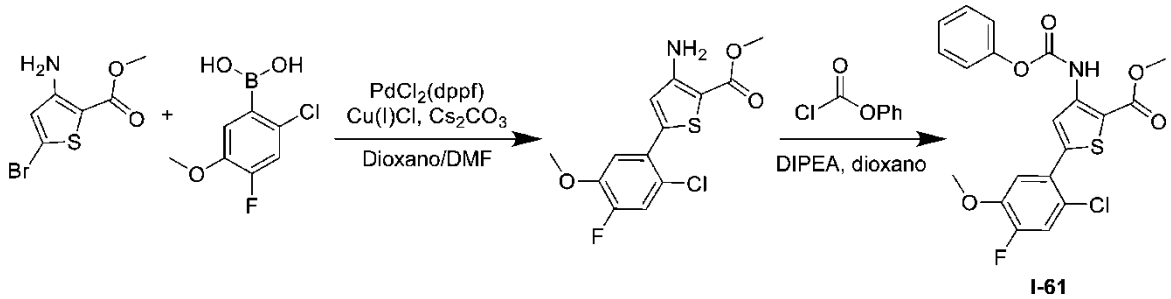
I-60

6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (I-60): Se preparó de manera análoga a la de **I-59**, al sustituir 6-bromo-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina con 6-bromo-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

ES/MS: 232,1 ($M+H^+$) (masa de ácido borónico).

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9,11 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 1,41 (s, 12H).

Preparación del Intermedio I-61:



I-61

3-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo: A un matraz de 25 ml se le añadió 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,85 mmol. 1,0 equiv.), ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)borónico (364 mg, 1,78 mmol, 2,1 equiv), $PdCl_2$(dppf) (94,3 mg, 0,13 mmol, 15 % molar), CuCl (84 mg, 0,85 mmol, 1,0 equiv), Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,39 mmol, 4,0 equiv) seguido de dioxano/DMF (9:1) (4,24 ml, 0,2 M). Toda la mezcla de reacción se desgasificó con Ar durante 5 min, se selló y se calentó a

95 °C durante 2 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

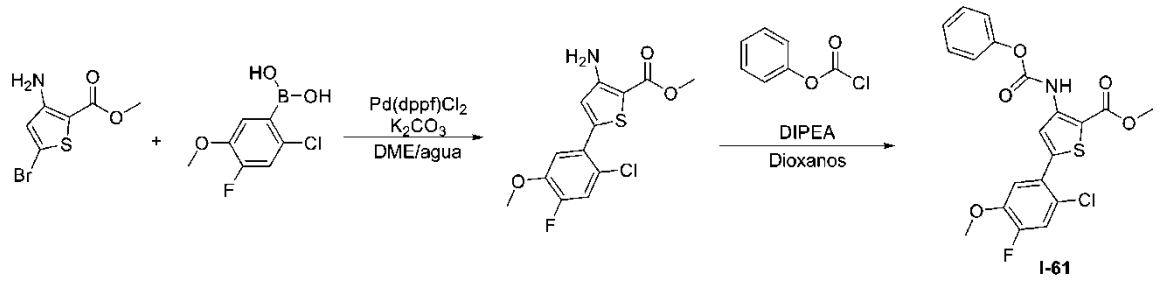
ES/MS: 315,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-61): A una solución en agitación de 3-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (3,0 g, 9,5 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (41 ml, 0,25 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (1,86 ml, 14,3 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (3,31 ml, 19,0 mmol, 2,0 equiv.) La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó por 3 h que mostró consumo completo de amina. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc (150 ml) y H_2O (150 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para suministrar el producto (**I-61**).

ES/MS: 435,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-61:



3-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo: A una solución de 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (21,00 g, 103 mmol) en DME (200 ml) y agua (40 ml) se le añadió ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico (16,2 g, 68,6 mmol), K_2CO_3 (28,4 g, 206 mmol), y $PdCl_2$(dppf) (2,5 g, 3,4 mmol). Después, la mezcla resultante se desgasificó con Ar y se agitó a 80 °C durante 2 horas en un ambiente de N_2. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. Después, el residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 315,8 (M^+).

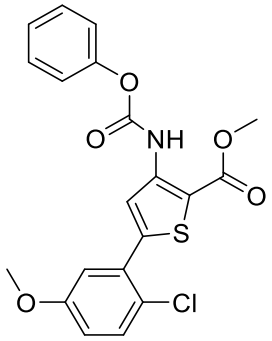
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 7,55 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1 H), 6,56 (br, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H).

5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-61): A una solución de 3-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,50 g, 4,75 mmol) en dioxanos (20,6 ml) a 80 °C se le añadió DIPEA (1,65 ml, 9,50 mmol) y cloroformiato de fenilo (0,93 ml, 7,13 mmol). La mezcla de reacción resultante después se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida

y se añadieron hexanos (50 ml) al residuo bruto para crear un precipitado blanco. Después, el sólido se filtró y se lavó con agua (100 ml) para producir el producto.

ES/MS: 435,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-62:



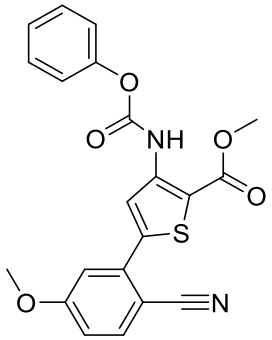
I-62

5-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-62): Se preparó de manera análoga a la de **I-29 e I-30**, al sustituir ácido (2-clorofenil)borónico con ácido (2-cloro-5-metoxifenil)borónico.

ES/MS: 417,9 (M^+).

H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 3H), 7,17 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-63:

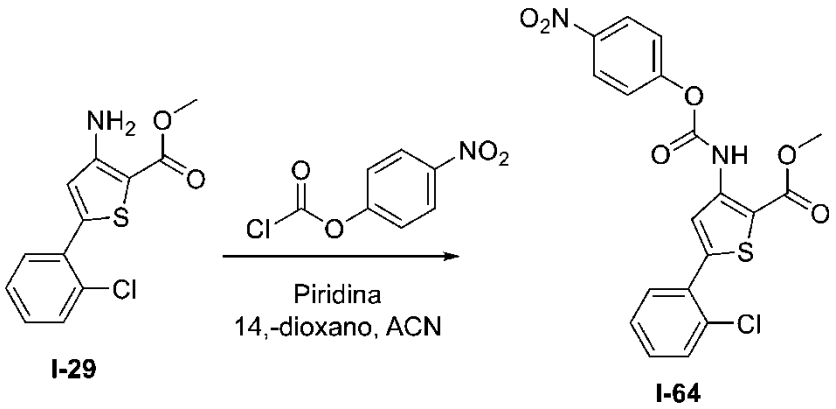


I-63

5-(2-ciano-5-metoxifenil)-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-63): Se preparó de manera análoga a la de **I-29 e I-30**, al sustituir ácido (2-clorofenil)borónico con 4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (**I-103**).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,05 (m, 5H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-64:

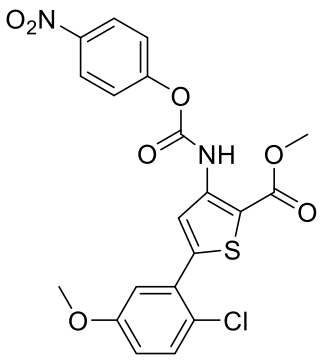


5-(2-clorofenil)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-64): A una solución de 3-amino-5-(2-clorofenil) tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-29**) (5 g, 19 mmol) en 1,4-dioxano (176 ml) colocado en un baño de agua de t.a. se le añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (6,2 g, 31 mmol, disuelto en 20 ml de acetonitrilo). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se añadió lentamente piridina (2,6 ml, 33 mmol, en 20 ml de acetonitrilo). La mezcla se agitó durante 15 minutos. El volumen de reacción se redujo a la mitad a presión reducida mientras estaba en un baño de agua a 50 °C. La reacción se devolvió al baño de agua a TA y se añadió 360 ml de acetonitrilo, una vez que se agitaba, el baño de agua se reemplazó con un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con 100 ml de acetonitrilo 3x. El sólido se secó al vacío.

ES/MS: el producto no se ioniza.

^{1}H NMR (400 MHz, acetona-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,42 – 8,36 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,54 – 7,46 (m, 3H), 3,98 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-65:



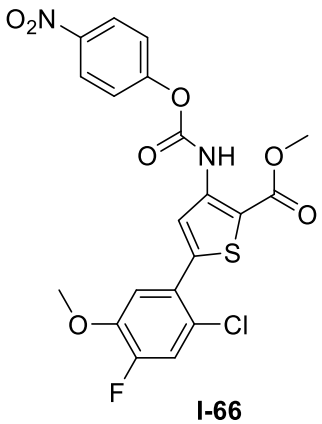
I-65

5-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-65): Se preparó de manera análoga a la de **I-64**, al sustituir 3-amino-5-(2-clorofenil)tiofeno-2-carboxilato con 3-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo.

ES/MS: el producto no se ioniza.

^{1}H NMR (400 MHz, acetona-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,42 – 8,36 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-66:



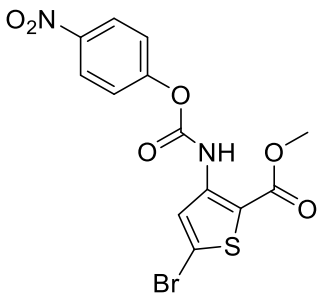
I-66

5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-66): Se preparó de manera análoga a la de **I-64**, al sustituir 3-amino-5-(2-clorofenil)tiofeno-2-carboxilato con 3-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo.

ES/MS: el producto no se ioniza.

^{1}H NMR (400 MHz, acetona-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,43 – 8,35 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-67:



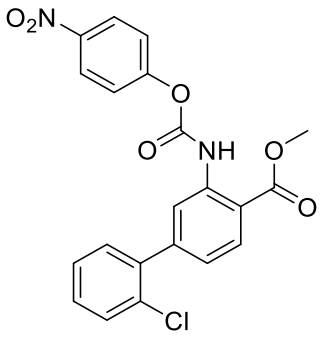
I-67

5-bromo-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-67): Se preparó de manera análoga a la de **I-64**, al sustituir 3-amino-5-(2-clorofenil)tiofeno-2-carboxilato con 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo.

ES/MS: el producto no se ioniza.

^{1}H NMR (400 MHz, acetona-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,43 – 8,35 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-68:

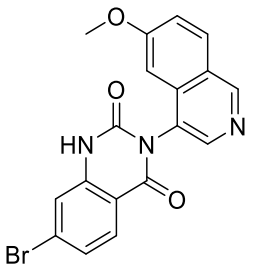


I-68

2’-cloro-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (I-68): Se preparó de manera análoga a la de **I-64**, al sustituir 3-amino-5-(2-clorofenil)tiofeno-2-carboxilato con 3-amino-2’-cloro-[1,1’-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**I-27**).

ES/MS: el producto no se ioniza.

Preparación del Intermedio I-69:

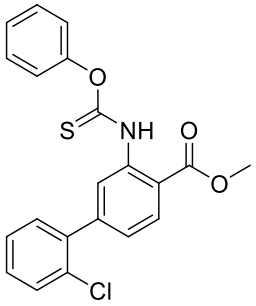


I-69

7-bromo-3-(6-metoxiisoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-69): Se preparó de manera análoga a la de **I-2**, al sustituir de isoquinolin-4-amina con 6-metoxiisoquinolin-4-amina.

ES/MS: 398,0 (M^+).

Preparación del Intermedio I-70:

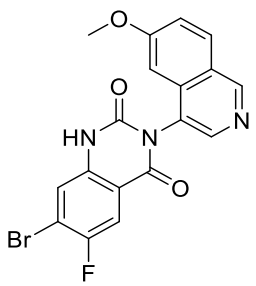


I-70

2'-cloro-3-((fenoxioxicarbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (I-70): Se preparó de manera análoga a la de **I-57**, al sustituir 3-amino-5-(2-clorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-29**) con 3-amino-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**I-27**).

ES/MS: 398,1 (M^+).

Preparación del Intermedio I-71:

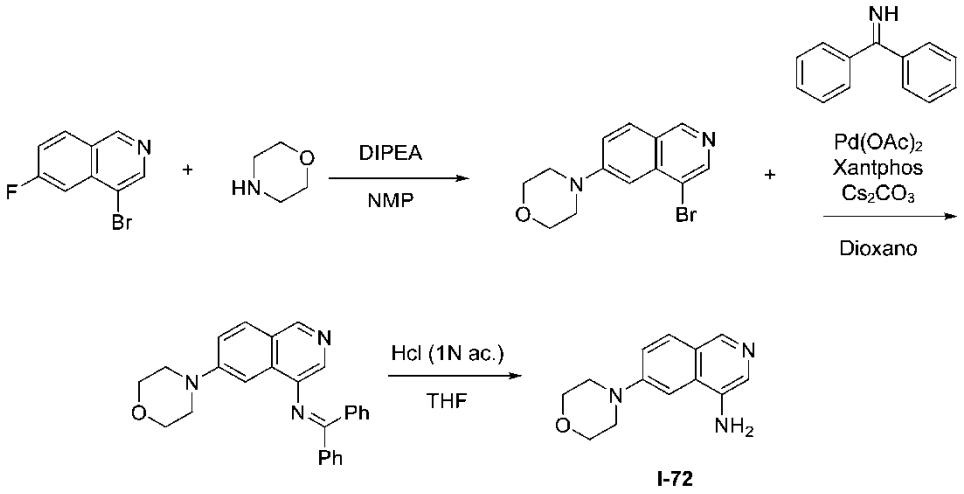


I-71

7-bromo-6-fluoro-3-(6-metoxiisoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-71): Se preparó de manera análoga a la de **I-2**, al sustituir 2-amino-4-bromobenzoato de metilo con 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo. Además, se sustituyó isoquinolin-4-amina con 6-metoxiisoquinolin-4-amina.

ES/MS: 416,0 (M^+).

Preparación del Intermedio I-72:



I-72

4-(4-bromoisoquinolin-6-il)morfolina A un vial de microondas con 4-bromo-6-fluoro-isoquinolina (1 g, 4,42 mmol), morfolina (0,96 ml, 11,1 mmol) y NMP (7 ml), se le añadió DIPEA (1,54 ml, 8,85 mmol). La solución se calentó en condiciones de microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla en bruto se purificó directamente mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 292,8 (M^+).

N-(6-morfolinoisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina A un vial se le añadió 4-(4-bromoisoquinolin-6-il)morfolina (1,15 g, 3,92 mmol), difenilmetanimina

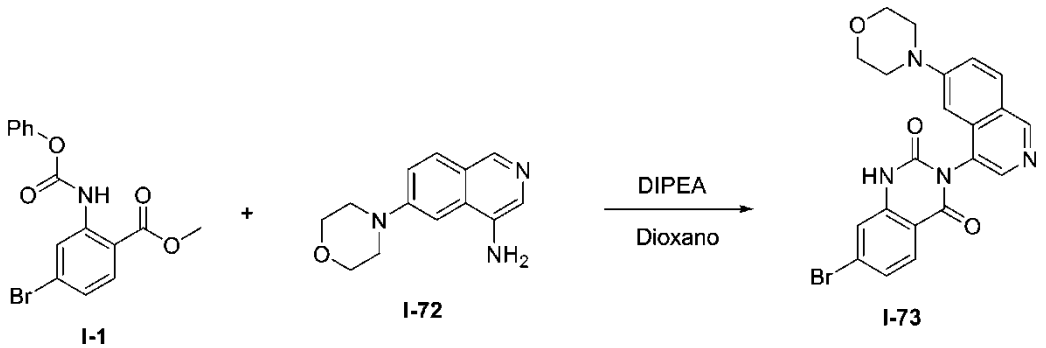
(853 mg, 4,71 mmol), $Pd(OAc)_2$ (88 mg, 0,39 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno(XantPhos) (460 mg, 0,785 mmol) y carbonato de cesio (1,53 g, 4,71 mmol). Se añadió dioxano (20 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 394,0 ($M+H^+$).

6-morfolinoisoquinolin-4-amina (I-72): A un vial se le añadió N-(6-morfolinoisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (1,1 g, 2,8 mmol). Se añadió THF (15 ml) y HCl (1N acuoso; 12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 sat. ac. y se extrajo con EtOAc (2x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron a presión reducida. El material en bruto se llevó adelante.

ES/MS: 230,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-73:

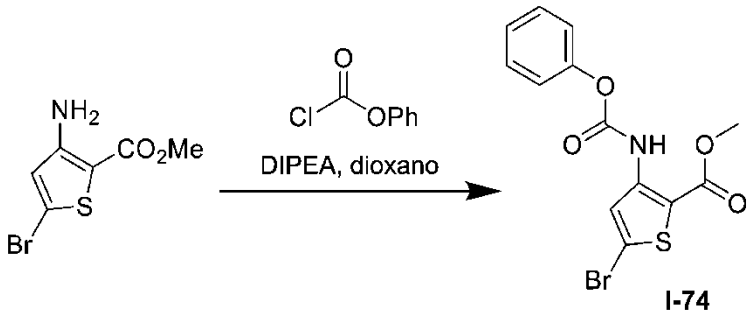


I-1 I-72 I-73

7-bromo-3-(6-morfolinoisoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-73): A una solución de 4-bromo-2-((fenoxicarbonil)amino)benzoato de metilo (**I-1**) (150 mg, 0,428 mmol) en dioxano seco (2 ml) se le añadió DIPEA (0,75 ml, 0,43 mmol) seguido por 6-morfolinoisoquinolin-4-amina **(I-72)** (99 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl (1N, 2 ml) y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. El precipitado se filtró y posteriormente se lavó con agua (2x 2 ml). El precipitado se secó al vacío, y se llevó adelante como el compuesto del título.

ES/MS: 452,7 [M^+].

Preparación del Intermedio I-74:



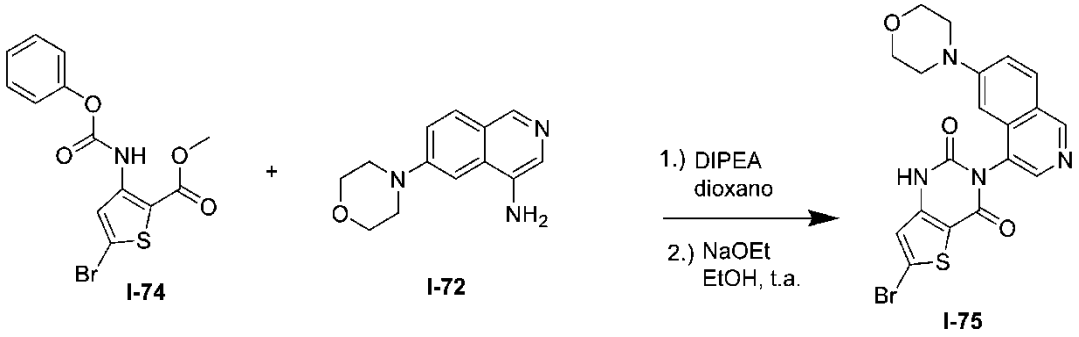
I-74

5-bromo-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo <u>I-74</u>: A una solución del 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (6,0 g, 25,4 mmol, 1,0 equiv) en dioxano seco (100 ml) se le añadió DIPEA (8,85 ml, 50,8 mmol, 2 equiv) seguido de cloroformiato de fenilo (4,31 ml, 1,3 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C, 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta secarse para proporcionar el producto

en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/Hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 355,7 ($M+H^+$).

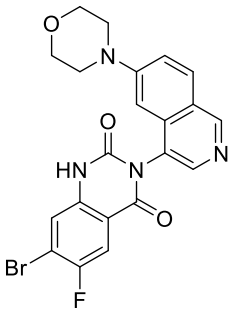
Preparación del Intermedio I-75:



6-bromo-3-(6-morfolinoisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-75): A una suspensión de 5-bromo-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-74**) (400 mg, 1,12 mmol, 1,0 equiv) en dioxano seco (5 ml) en se le añadió DIPEA (0,2 ml, 1,12 mmol, 1 equiv) seguido por 6-morfolinoisoquinolin-4-amina **(I-72)** (257 mg, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se reflujó durante la noche. Se observó que la reacción estaba parcialmente completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió etóxido de sodio (20 % en peso en EtOH) a temperatura ambiente gota a gota, hasta que la LCMS mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió HCl (1N, 4 ml), lo que formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua (2 x 3 ml) para suministrar el producto.

ES/MS: 458,7 [M^+].

Preparación del Intermedio I-76:

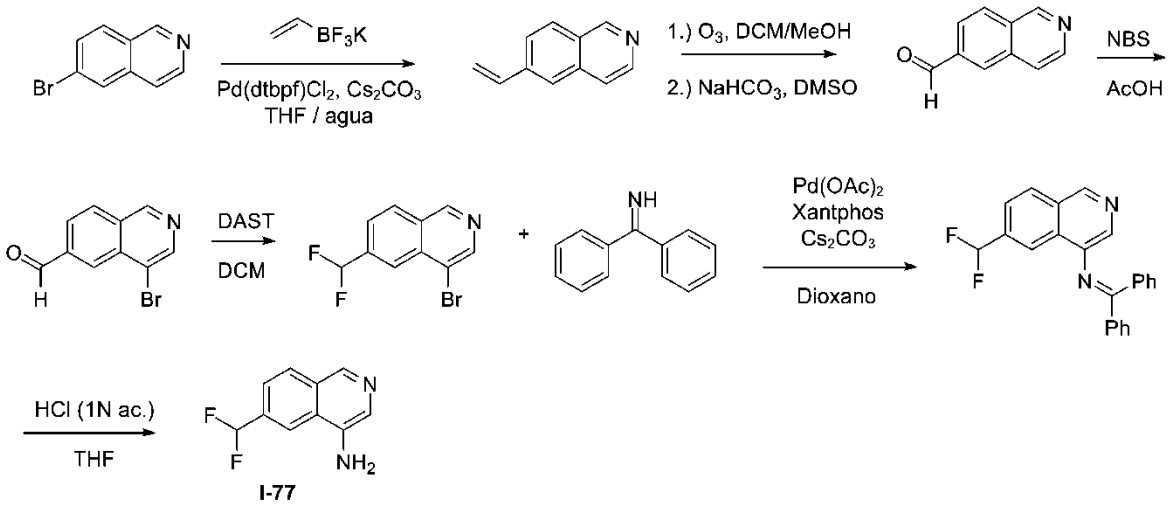


I-76

7-bromo-6-fluoro-3-(6-morfolinoisoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-76): Se preparó de manera análoga a la de **I-73**, al sustituir 4-bromo-2-((fenoxicarbonil)amino)benzoato de metilo (**I-1**) con 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (preparado de acuerdo con **I-3**).

ES/MS: 470,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-77:



I-77

6-vinilisoquinolina: Una mezcla de 6-bromoisoquinolina (10 g, 48,0 mmol, 1 eq), potasio trifluoro(vinil)borato (16,1 g, 120,1 mmol), Cs_2CO_3 (46,9 g, 144,1 mmol) y diterbutil(ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (1,5 g, 2,4 mmol) en THF (270 ml) y H_2O (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2, y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (50 ml × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 9,24 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 5,99 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H).

Isoquinolin-6-carbaldehído: Una mezcla de 6-vinilisoquinolina (6 g, 38,6 mmol, 1 eq) en DCM (50 ml) y MeOH (50 ml) se enfrió a -70 °C. La mezcla se ozonizó hasta que el color azul persistió bajo O_3 (15 psi) durante 1 hora. Después O_2 burbujeó la solución durante 10 min. La mezcla se trató con $NaHCO_3$ sólido (3,9 g, 46,3 mmol) y DMSO (8,4 ml, 108,2 mmol) y la mezcla se calentó a 20 °C y después la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. El residuo se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml ×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,69 - 8,59 (m, 2H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 2H).

4-bromoisoquinolin-6-carbaldehído: A una solución de isoquinolin-6-carbaldehído (3,2 g, 20,7 mmol, 1 eq) en AcOH (50 ml) se añadió NBS (4,0 g, 22,8 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente de acetato de etilo) para dar el producto.

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 10,30 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 - 8,08 (m, 2H).

4-bromo-6-(difluorometil)isoquinolina: A una solución de 4-bromoisoquinolin-6-carbaldehído (398 mg, 1,6 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) se añadió DAST (815,2 mg, 5,0 mmol, 668,2 ul, 3eq) a 0 °C a N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El residuo diluyó con $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con DCM (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el producto.

N-(6-(difluorometil)isoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina: Una mezcla de 4-bromo-6-(difluorometil)isoquinolina (400 mg, 1,5 mmol, 1 eq), difenilmetanimina (337,1 mg, 1,8 mmol), Cs_2CO_3 (505,0 mg, 1,5 mmol), Xantphos (896,8 mg, 1,5 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (34,8 mg, 155,0 µmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2, y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante

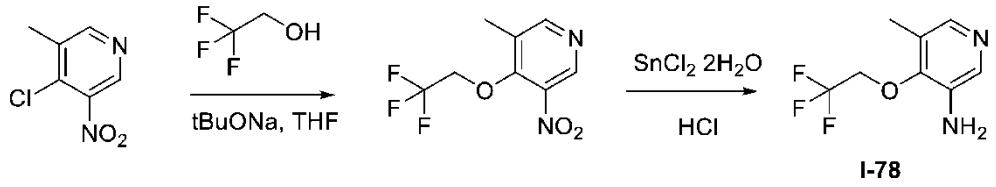
cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

6-(difluorometil)isoquinolin-4-amina (I-77): A una solución de N-(6-(difluorometil)isoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (412 mg, 1,1 mmol, 1 eq) en THF (1 ml) se le añadió HCl (1 M, 1,1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,80 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 56,2 Hz, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H).

MS (ESI): *m*/*z* = 195,2 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-78:



I-78

3-metil-5-nitro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina: A una solución de 4-cloro-3-metil-5-nitro-piridina (0,5 g, 2,9 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (579,7 mg, 5,7 mmol, 417,0 µL) y t-BuONa (334,1 mg, 3,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

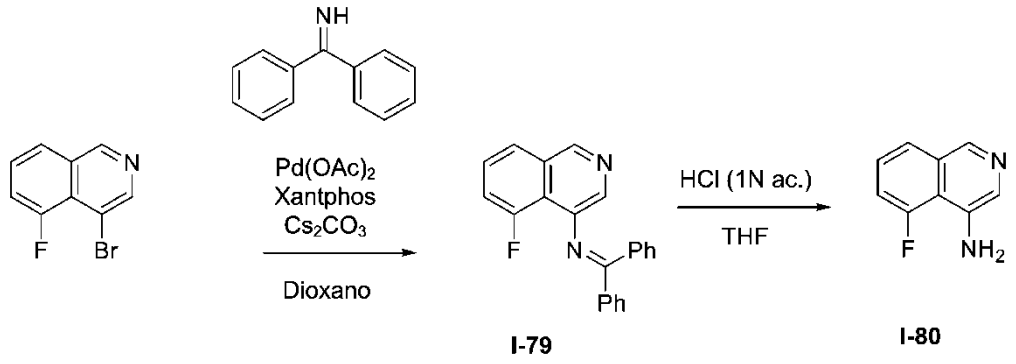
^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 4,36 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-amina (I-78): A una solución de 3-metil-5-nitro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (440 mg, 1,8 mmol, 1 eq) en HCl (15 ml, 12M) se le añadió $SnCl_2.2H_2O$ (1,2 g, 5,5 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ (22 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna con condición de HCl: Phenomenex Luna 80*30 mm*3um; fase móvil: [agua(HCl)-ACN]; B %: 1 %-20 %) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 - 8,00 (m, 2H), 6,29 (br s, 2H), 4,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H).

MS (ESI): *m*/*z* = 207,2 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-79 e Intermedio I-80:



I-79 I-80

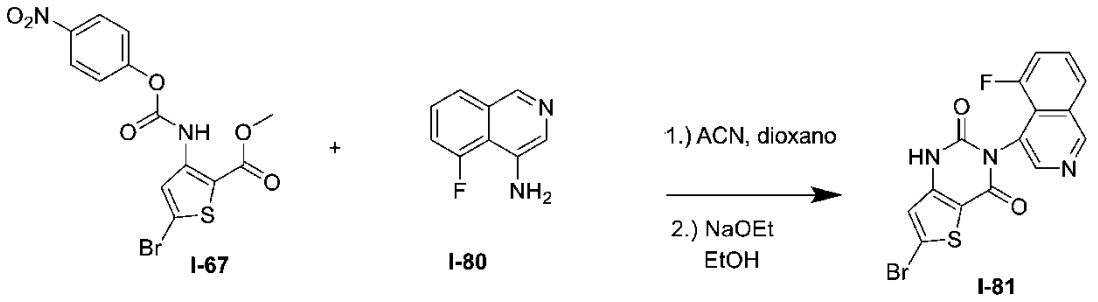
N-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (I-79): A un vial se le añadió 4-bromo-5-fluoroisoquinolina (0,5 g, 2,21 mmol), difenilmetanimina (481 mg, 2,65 mmol), $Pd(OAc)_2$ (50 mg, 0,22 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (257 mg, 0,44 mmol) y carbonato de cesio (865 mg, 2,65 mmol). Se añadió dioxano (10 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 326,9 ($M+H^+$).

5-fluoroisoquinolin-4-amina (I-80): A un vial se le añadió N-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (600 mg, 1,84 mmol). Se añadieron THF (10 ml) y HCl (1N acuoso; 8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 sat. ac. y se extrajo con EtOAc (2x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron a presión reducida. El material en bruto se llevó adelante.

ES/MS: 163,0 ($M+H^+$).

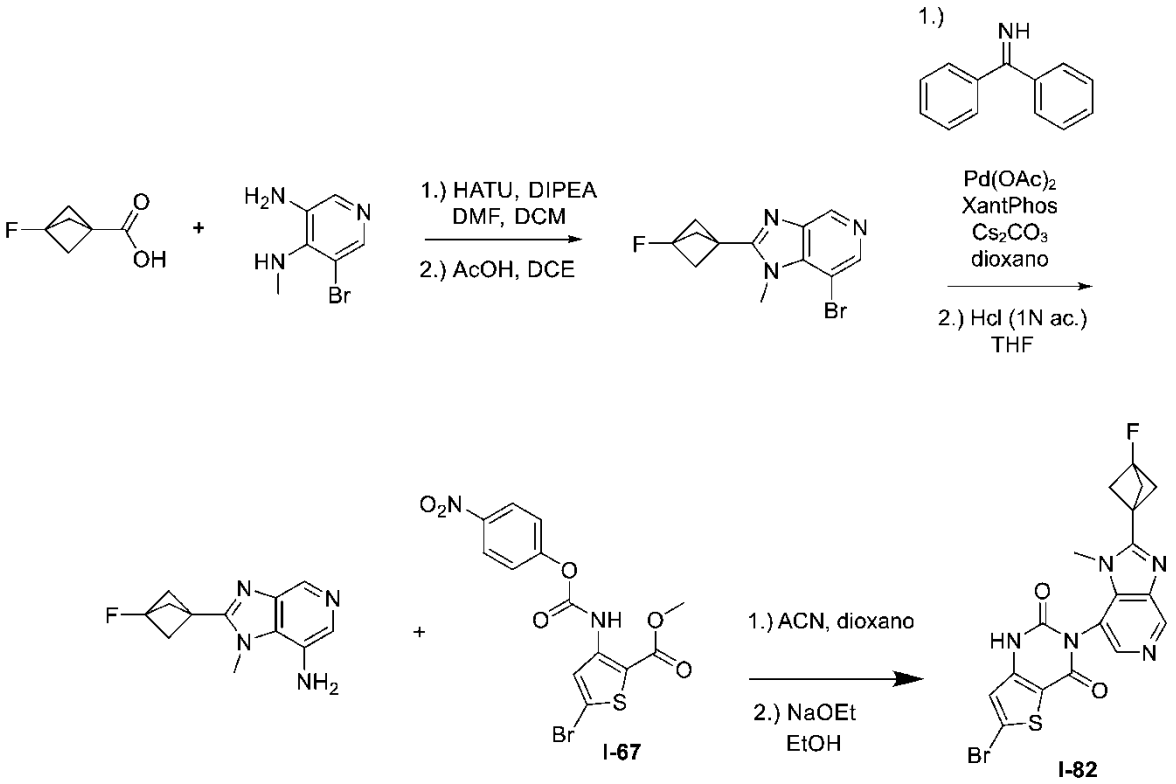
Preparación del Intermedio I-81:



6-bromo-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-81): A una suspensión de 5-bromo-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-67**) (150 mg, 0,374 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (4 ml) y dioxano (2 ml) se le añadió 5-fluoroisoquinolin-4-amina **(I-80)** (67 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Posteriormente, la reacción se enfrió a 0 °C. Se formó un precipitado, y el precipitado se aisló mediante filtración. El precipitado se disolvió en EtOH (4 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió etóxido sódico (21 % en peso en EtOH; 0,15 ml) a temperatura ambiente gota a gota, hasta que la LCMS mostró conversión completa al producto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió HCl (1N, 4 ml), lo que formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua (2x 1 ml) para suministrar el producto.

ES/MS: 391,7 [M^+].

Preparación del Intermedio I-82:



7-bromo-2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina: A una solución de ácido 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (161 mg, 1,24 mmol), 5-bromo-N4-metil-piridina-3,4-diamina (250 mg, 1,24 mmol) y HATU (611 mg, 1,61 mmol) en DCM (2,0 ml) y DMF (2 ml) se le añadió DIPEA (0,86 ml, 4,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas, después se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se recogió en dicloroetano (2,0 ml) y ácido acético (2,0 ml) y se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a

presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc / Hex) para proporcionar el producto deseado.

ES/MS: 295,9 (M^+).

2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina: A un vial se le añadió 7-bromo-2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (240 mg, 0,81 mmol), difenilmetanimina (220 mg, 1,22 mmol), $Pd(OAc)_2$ (18 mg, 0,081 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (94 mg, 0,162 mmol) y carbonato de cesio (317 mg, 0,973 mmol). Se añadió dioxano (4 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos). El N-(6-morfolinoisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina aislado se disolvió en THF (5 ml) y se añadió HCl (1N acuoso; 4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 sat. ac. y se extrajo con EtOAc (2x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron a presión reducida. El material en bruto se llevó adelante.

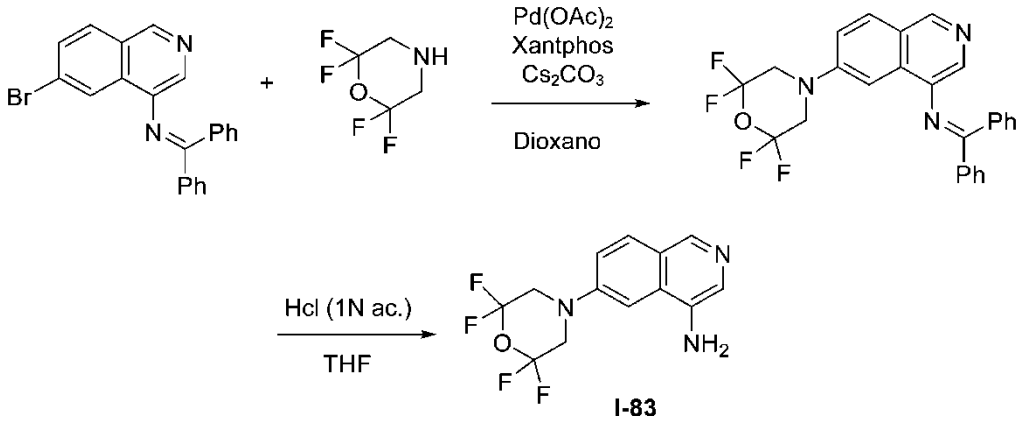
ES/MS: 233,0 ($M+H^+$).

6-bromo-3-(2-(3-fluorobiciclo[1.11]pentan-1-il)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-82): A una suspensión de 5-bromo-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-67**) (170 mg, 0,424 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (4 ml) y dioxano (2 ml) se le añadió 2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina

(103 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Posteriormente, la reacción se enfrió a 0 °C. Se formó un precipitado, y el precipitado se aisló mediante filtración. El precipitado se disolvió en EtOH (4 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió etóxido sódico (21 % en peso en EtOH; 0,16 ml) a temperatura ambiente gota a gota, hasta que la LCMS mostró conversión completa al producto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió HCl (1N, 0,2 ml) y DMF (2 ml). La mezcla se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

ES/MS: 361,7 [M^+].

Preparación del Intermedio I-83:



I-83

1,1-difenil-N-(6-(2,2,6,6-tetrahidrofluoroino)isoquinolin-4-il)metanimina:

A un vial se le añadió N-(6-bromoisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (0,2 g, 516 mmol), 2,2,6,6-tetrafluoromorfolina (123 mg, 0,775 mmol), $Pd(OAc)_2$ (12 mg, 0,052 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (60 mg,

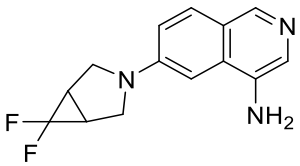
0,10 mmol) y carbonato de cesio (337 mg, 1,03 mmol). Se añadió dioxano (4 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 465,9 ($M+H^+$).

6-(2,2,6,6-tetrahidrodifluorometoxi)isoquinolin-4-amina (I-83): A un vial se le añadió 1,1-difenil-N-(6-(2,2,6,6-tetrahidrofluoroino)isoquinolin-4-il)metanimina (200 mg, 0,43 mmol). Se añadieron THF (10 ml) y HCl (1N acuoso; 5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 sat. ac. y se extrajo con EtOAc (2x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se llevó adelante.

ES/MS: 301,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-84:

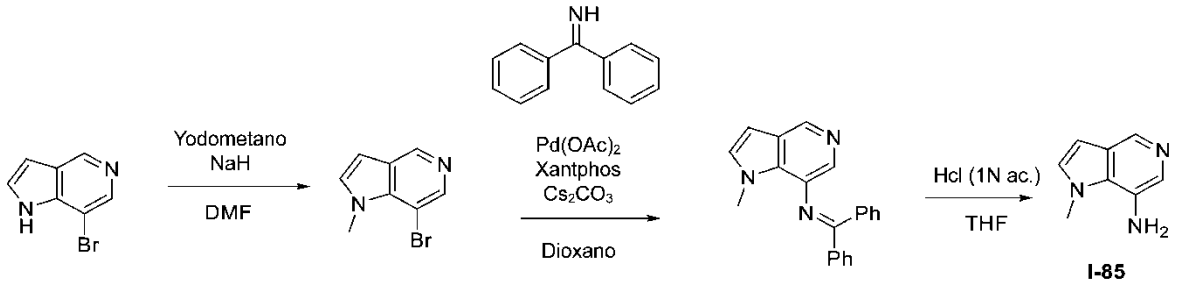


I-84

6-(6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)isoquinolin-4-amina (I-84): Se preparó de manera análoga a la de **I-83**, al sustituir 2,2,6,6-tetrafluoromorfolina con 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

ES/MS: 262,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-85:



I-85

7-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina: A un vial se le añadió 7-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (1 g, 5,08 mmol) y DMF seco (5 ml). La reacción se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de N_2, y se añadió NaH (dispersión al 60 % en peso en aceite mineral; 214 mg; 5,58 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de N_2. Posteriormente, se añadió yodometano (0,35 ml; 5,58 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas calentando hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó en agua (10 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml), y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 210,9 (M^+).

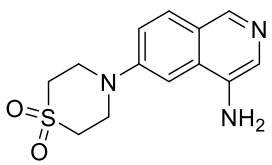
N-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)-1,1-difenilmetanimina: A un vial se le añadió 7-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (0,8 g, 3,79 mmol), difenilmetanimina (1,03 g, 5,69 mmol), $Pd(OAc)_2$ (85 mg, 0,38 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (440 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (1,48 g, 4,55 mmol). Se añadió dioxano (25 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 312,0 ($M+H^+$).

1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-amina (I-85): A un vial se le añadió N-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)-1,1-difenilmetanimina (850 mg, 2,73 mmol). Se añadió THF (15 ml) y HCl (1N acuoso; 12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 sat. ac. y se extrajo con EtOAc (2x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron a presión reducida. El material en bruto se llevó adelante.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-86:

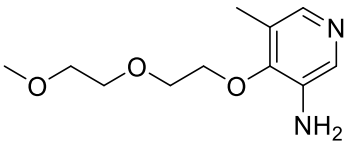


I-86

1,1-dióxido de 4-(4-aminoisoquinolin-6-il)tiomorfolina (I-86): Se preparó de manera análoga a la de **I-83**, al sustituir 2,2,6,6-tetrafluoromorfolina con 1,1-dióxido de 1,4-tiazinano.

ES/MS: 277,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-87:

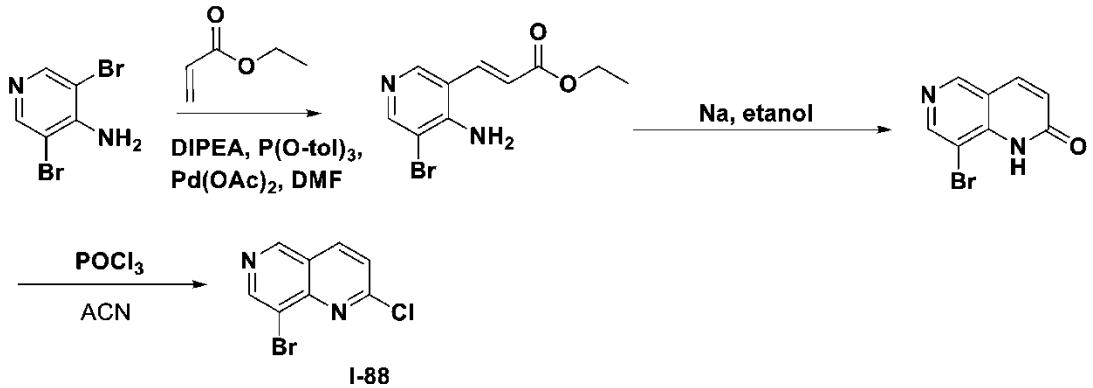


I-87

4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-5-metilpiridin-3-amina (I-87): Se preparó de manera análoga a la de **I-34**, al sustituir 2-metoxietan-1-ol con 2-(2-metoxietoxi)etanol.

ES/MS: 226,2 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-88:



I-88

(E)-3-(4-amino-5-bromopiridin-3-il) acrilato de etilo: A una solución de 3,5-dibromopiridin-4-amina (20 g, 79,3 mmol, 1,0 eq), acrilato de etilo (10,3 g, 103,2 mmol, 1,3 eq) y TBAE (47,8 g, 159 mmol, 2,0 eq) en dioxano (250 ml) se le añadió $Pd(OAc)_2$ (893 mg, 3,96 mmol, 0,05 eq) y Dave-Phos (1,87 g, 4,76 mmol, 0,06 eq) a ta bajo N_2. Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Las capas orgánicas separadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, (éter de petróleo y acetato de etilo, 2:1) para dar el compuesto deseado.

8-bromo-1,6-naftiridin-2(1H)-ona: A etanol (200 ml) a temperatura ambiente se le añadió sodio (8,48 g, 369,0 mmol, 4,0 eq). La solución se agitó hasta que el sodio desapareció. Se añadió (E)-3-(4-amino-5-bromopiridin-3-il)acrilato de etilo (25,0 g, 92,2 mmol, 1,0 eq) a la solución anterior a 0 ºC, después la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 4 horas. La reacción se controló mediante TLC. La reacción se inactivó con AcOH (22,1 g, 369,0 mmol, 4,0 eq) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (200 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. La suspensión se filtró y se lavó con agua (50 ml x 2) para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (éter de petróleo y acetato de etilo, 1:1) para proporcionar el compuesto deseado.

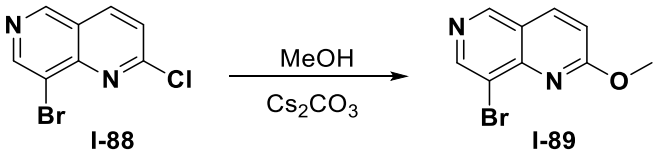
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (d 1H), 6,70 (d, 1H).

8-bromo-2-cloro-1,6-naftiridina (I-88): A una solución del compuesto 8-bromo-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (18,0 g, 80,0 mmol, 1,0 eq.) en ACN (180 ml) a 0 ºC

se añadió $POCl_3$ (122,0 g, 800 mmol, 10,0 eq). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 8 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua helada y se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con DCM (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido (éter de petróleo y DCM, 2:1) para dar el compuesto deseado.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,26 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,73 (d 1H).

Preparación del Intermedio I-89:

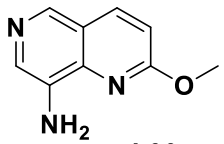


I-88 I-89

8-bromo-2-metoxi-1,6-naftiridina (I-89): A un vial se le añadió 8-bromo-2-cloro-1,6-naftiridina (500 mg, 2,1 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4,1 mmol) y MeOH (5 ml). La mezcla se agitó durante 15 horas, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se usó tal cual en la siguiente reacción.

ES/MS: 239,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-90:

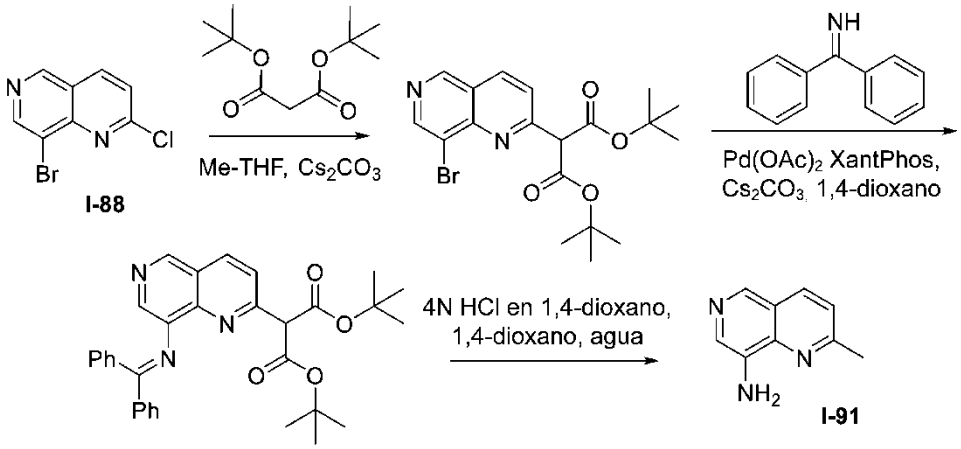


I-90

2-metoxi-1,6-naftiridin-8-amina (I-90): Se preparó de manera análoga a la de **I-32**, al sustituir 8-bromo-2-metoxi-1,6-naftiridina (I-89) con 4-clorocinolina.

ES/MS: 176,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-91:



I-88 **I-91**

2-(8-bromo-1,6-naftiridin-2-il)malonato de di-terc-butilo: A un vial se le añadió 8-bromo-2-cloro-1,6-naftiridina (**I-88**) (1000 mg, 4,1 mmol), carbonato de cesio (2,7 g, 8,2 mmol), y Me-THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 15 horas a 80 °C, se dejó enfriar a TA, se filtró, y el sólido se secó al vacío. El sólido en bruto se usó tal cual la siguiente reacción.

ES/MS: 423,4 ($M+H^+$).

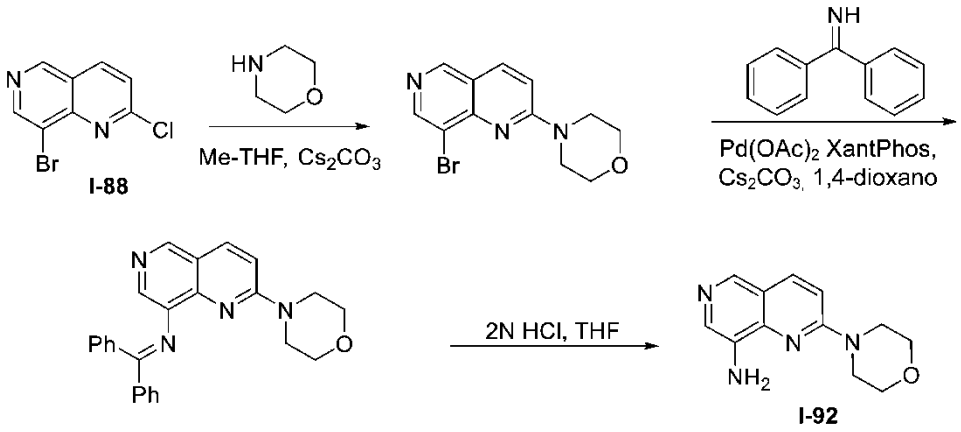
2-(8-((difenilmetilen)amino)-1,6-naftiridin-2-il)malonato de di-terc-butilo: A un vial de microondas se le añadió 2-(8-bromo-1,6-naftiridin-2-il)malonato de di-terc-butilo (316 mg, 0,75 mmol), difenilmetanimina (162 mg, 0,90 mmol), $Pd(OAc)_2$ (16,8 mg, 0,07 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (87 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (243 mg, 0,75 mmol). Se añadió 1,4 dioxano (4 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 524,5 ($M+H^+$).

2-metil-1,6-naftiridin-8-amina (I-91): A un vial se le añadió 2-(8-((difenilmetilen)amino)-1,6-naftiridin-2-il)malonato de di-terc-butilo (250 mg, 0,48 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (4 ml) y HCl en 1,4-dioxano (4N; 1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua hasta que la mezcla quedó transparente y se agitó durante otras 15 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc 2x. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto se usó en la siguiente reacción.

ES/MS: 160,2 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-92:



4-(8-bromo-1,6-naftiridin-2-il)morfolina: A un vial se le añadió 8-bromo-2-cloro-1,6-naftiridina (**I-88**) (300 mg, 1,2 mmol), carbonato de cesio (0,8 g, 2,5 mmol), y Me-THF (2 ml). La mezcla se colocó en un baño de agua y se añadió lentamente morfolina (107 mg, 1,2 mmol), se eliminó el baño de agua y la mezcla se agitó durante 15 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró y el sólido se secó al vacío.

ES/MS: 294,2 ($M+H^+$).

N-(2-morfolino-1,6-naftiridin-8-il)-1,1-difenilmetanimina A un vial de microondas se le añadió 4-(8-bromo-1,6-naftiridin-2-il)morfolina (320 mg, 1,1 mmol), difenilmetanimina (237 mg, 1,3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (24 mg, 0,11 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis (difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (126 mg, 0,22 mmol) y carbonato de cesio (354 mg, 1 mmol). Se añadieron 1,4-dioxano (4 ml) y DMF (1 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y agua, después se filtró sobre celite, se enjuagó con EtOAc.

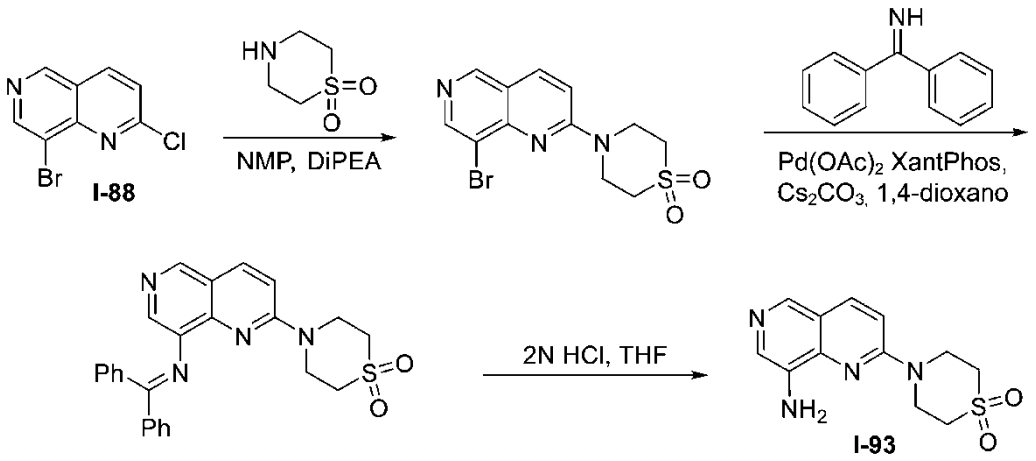
Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 0,5 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó tal cual en la siguiente reacción.

ES/MS: 395,3 ($M+H^+$).

2-morfolino-1,6-naftiridin-8-amina (I-92): A un vial se le añadió N-(2-morfolino-1,6-naftiridin-8-il)-1,1-difenilmetanimina (188 mg, 0,48 mmol). Se añadió THF (4 ml) y HCl (2N acuoso; 1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc 2X. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto se usó en la siguiente reacción.

ES/MS: 231,2 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-93:



1,1-dióxido de 1-(8-bromo-1,6-naftiridin-2-il)tiomorfolina: A un vial se le añadió 8-bromo-2-cloro-1,6-naftiridina (**I-88**) (500 mg, 2,1 mmol), n-etildiisopropilamina (0,73 g, 4,1 mmol) y NMP (2 ml). Se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (555 mg, 4,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas a 100 °C. La reacción se diluyó con DCM y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna.

ES/MS: 342,1 ($M+H^+$).

1,1-dióxido de 4-(8-((difenilmetileno)amino)-1,6-naftiridin-2-il)tiomorfolina; A un vial de microondas se le añadió 1,1-dióxido de 4-(8-bromo-1,6-naftiridin-2-il)tiomorfolina (600 mg, 1,8 mmol), difenilmetanimina (204 mg, 2,1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (39 mg, 0,10 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (204 mg, 0,35 mmol) y carbonato de cesio (571 mg, 1,8 mmol). Se añadieron 1,4-dioxano (4 ml) y DMF (1 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y agua, después se filtró sobre celite, se enjuagó con EtOAc. El sólido se lavó con agua, se secó al vacío y se usó en la siguiente reacción.

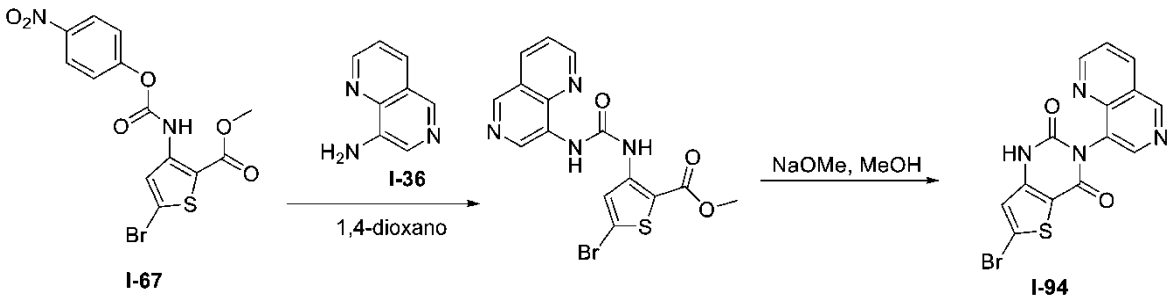
ES/MS: 443,3 ($M+H^+$).

1,1-dióxido de 4-(8-amino-1,6-naftiridin-2-il)tiomorfolina (I-93): A un vial se le añadió 1,1-dióxido de 4-(8-((difenilmetilen)amino)-1,6-naftiridin-2-il)tiomorfolina (156 mg, 0,35 mmol). Se añadió THF (4 ml) y HCl (2N acuoso; 1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc 2X. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio,

se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto se usó en la siguiente reacción.

ES/MS: 279,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-94:



3-(3-(1,6-naftiridin-8-il)ureido)-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo: A una solución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-67**) (1,4 g, 3,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió 1,6-naftiridin-8-amina (I-36) (600 mg, 4,1 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora (hasta que se realizó por LC/MS). La reacción se enfrió y se diluyó con 10 ml de acetonitrilo y se filtró. El sólido se secó al vacío y se usó en la siguiente reacción.

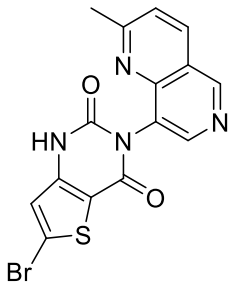
ES/MS: 407,1 ($M+H^+$).

6-bromo-3-(1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-94): A una solución de 3-(3-(1,6-naftiridin-8-il)ureido)-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (1,1 g, 2,6 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió metóxido de sodio (0,5 ml, 25 % en metanol). La reacción se agitó durante 2 horas (hasta que se completó LC/MS) y se concentró. El residuo se recogió en acetonitrilo y se añadió

agua para formar ppt. La mezcla se filtró y se enjuagó con agua. El sólido se secó al vacío y se usó en la siguiente reacción.

ES/MS: 375,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-95:

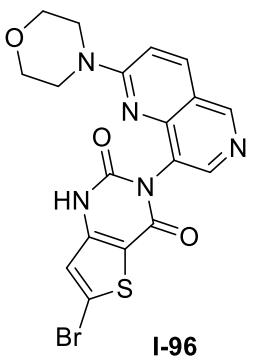


I-95

6-bromo-3-(2-metil-1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-95): Se preparó de manera análoga a la de **I-94**, al sustituir 1,6-naftiridin-8-amina (**I-36**) con 2-metil-1,6-naftiridin-8-amina (**I-91**).

ES/MS: 389,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-96:

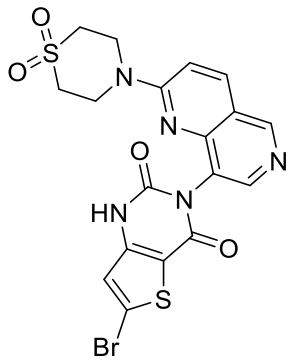


I-96

6-bromo-3-(2-morfolino-1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-96): Se preparó de manera análoga a la de **I-94**, al sustituir 1,6-naftiridin-8-amina (**I-36**) con 2-morfolino-1,6-naftiridin-8-amina (**I-92**).

ES/MS: 460,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-97:

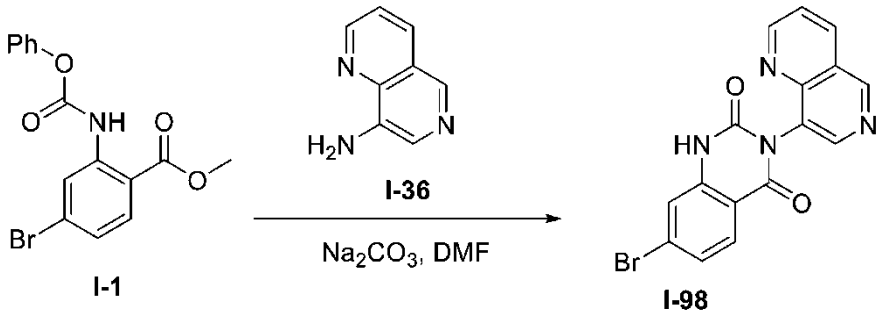


I-97

6-bromo-3-(2-(1,1-dioxidodimorfolino)-1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-97): Se preparó de manera análoga a la de **I-94**, al sustituir 1,6-naftiridin-8-amina (**I-36**) con 1,1-dióxido de 4-(8-amino-1,6-naftiridin-2-il) tiomorfolina (**I-93**).

ES/MS: 540,1 ($M+H^+$).

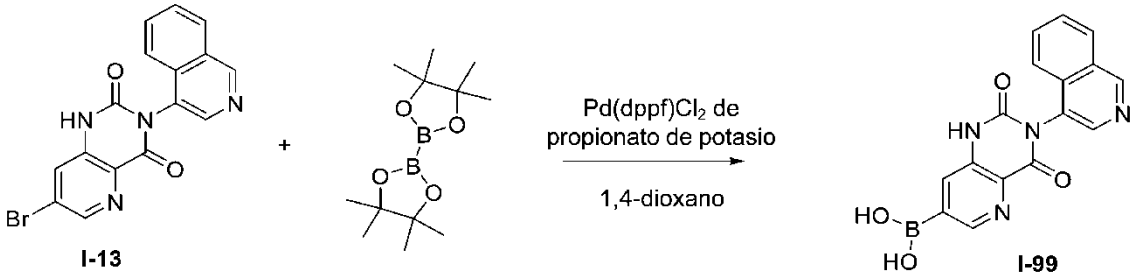
Preparación del Intermedio I-98:



7-bromo-3-(1,6-naftiridin-8-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-98): A una solución de 4-bromo-2-((fenoxicarbonil)amino)benzoato de metilo (**I-1**) (500 mg, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato de sodio (151 mg, 1,4 mmol) seguido por 1,6-naftiridin-8-amina (I-36) (249 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se añadió 1 eq de carbonato de cesio y la temperatura se aumentó a 100 °C. Una vez que se completó la ciclización, la mezcla se enfrió, se diluyó con agua para formar ppt y se filtró. El sólido se secó para proporcionar el producto.

ES/MS: 369,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-99:

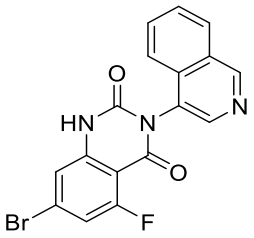


Ácido [3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]borónico (I-99): A un vial de 40 ml se añadieron 7-bromo-3-(4-isoquinolil)-1H-pirido[3,2-

d]pirimidina-2,4-diona **(I-13)** (250 mg, 0,67 mmol), bis(pinacolato)diboro (344 mg, 1,35 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (50 mg, 0,06 mmol) y propionato de potasio (228 mg, 2,03 mmol). La mezcla se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 1 minuto. El vial se selló, y la mezcla se calentó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a ta, se formó un sólido después del enfriamiento y se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío para proporcionar el producto.

ES/MS: 335,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-100:

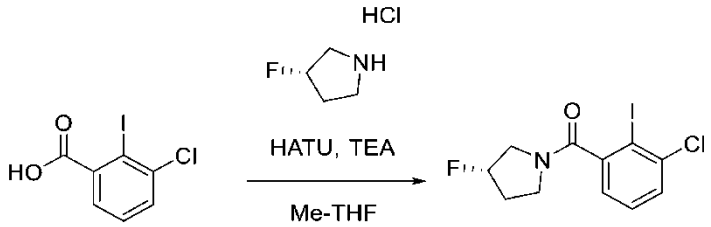


I-100

7-bromo-5-fluoro-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (I-96): Se preparó de manera análoga a la de **I-2**, al sustituir 2-amino-4-bromo-benzoato de metilo con 2-amino-4-bromo-6-fluoro-benzoato de metilo.

ES/MS: 388,0 (M^+).

Preparación del Intermedio I-101:

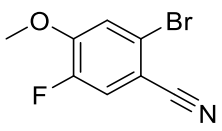


I-101

(3-cloro-2-yodo-fenil)-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metanona (I-101): A un vial de 5 ml se le añadió ácido 3-cloro-2-yodo-benzoico (55 mg, 0,2 mmol) y Me-THF seco (1 ml) seguido de clorhidrato de (R)-(-)-3-fluoropirrolidina (25 mg, 0,2 mmol), HATU (68 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 354,0 (M^+).

Preparación del Intermedio I-102:

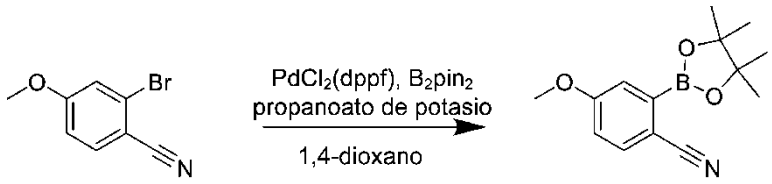


I-102

2-bromo-5-fluoro-4-metoxi-benzonitrilo (I-102): A un RBF de 100 ml que contenía 2-bromo-5-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo (6,00 g, 27,8 mmol) se le añadió secuencialmente carbonato de cesio (10,9 g, 33,3 mmol), DMF (24,0 ml) y yodometano (2,08 ml, 33,3 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 3x EtOAc y después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto sin purificación adicional.

ES/MS: 229,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-103:



I-103

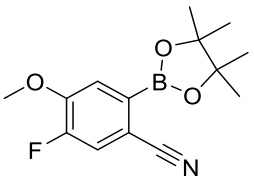
4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (I-103)

A un matraz de 200 ml secado con llama se le añadió 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo (1 g, 4,72 mmol, 1,0 equiv.), B_2pin_2 (2,40 g, 9,43 mmol, 2,0 equiv.), $PdCl_2$(dppf) (0,350 g, 0,47 mmol, 10 mol %) y propionato de potasio (1,59 g, 14,1 mmol, 3,0 equiv) seguido de dioxano (28 ml, 0,17 M). Toda la mezcla de reacción se desgasificó con Ar durante 10 min y posteriormente se calentó a 100 °C durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y el material en bruto se purificó mediante

cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 259,90 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-104:

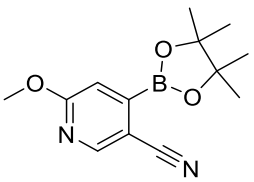


I-104

5-fluoro-4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (I-104): Se preparó de manera análoga a la de I-103, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con I-102.

ES/MS: 277,7 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-105:

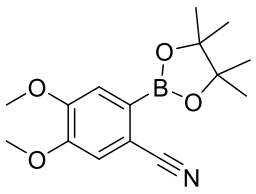


I-105

6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo (I-105): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 3-bromo-5-metoxi-piridina-2-carbonitrilo.

ES/MS: 178,90 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-106:

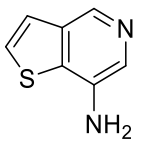


I-106

4,5-dimetoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (I-106): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 2-bromo-4,5-dimetoxi-benzonitrilo.

ES/MS: 289,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-107:

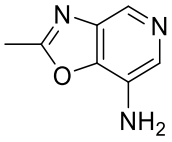


I-107

tieno[3,2-c]piridin-7-amina (I-107): Se preparó de manera análoga a la de **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 7-bromotieno[3,2-c]piridina.

ES/MS: 150,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-108:

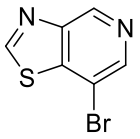


I-108

2-metiloxazolo[4,5-c]piridin-7-amina (I-108): Se preparó de manera análoga a la de **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 7-bromo-2-metil-oxazolo[4,5-c]piridina.

ES/MS: 168,0 ($M+Na^+$).

Preparación del Intermedio I-109:

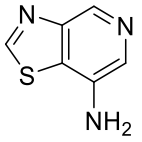


I-109

7-bromotiazolo[4,5-c]piridina (I-109): A un vial de 40 ml que contenía 3-amino-5-bromo-piridin-4-tiol (750 mg, 3,66 mmol) se le añadió polvo de zinc (120 mg, 1,83 mmol) y ácido fórmico (6,00 ml). Después, la mezcla de reacción se selló y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Después, el residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 216,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-110:

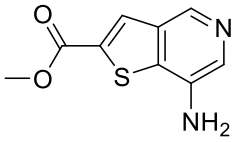


I-110

Tiazolo[4,5-c]piridin-7-amina (I-CS-5): Se preparó de manera análoga a la de **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 7-bromotiazolo[4,5-c]piridina **(I-109)**.

ES/MS: 151,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-111:

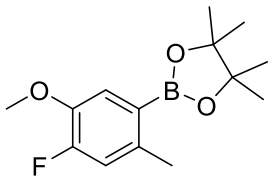


I-111

7-aminotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo (I-CS-6): Se preparó de manera análoga a la de **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 7-bromotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo.

ES/MS: 208,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-112:

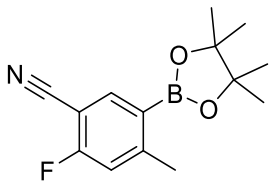


I-112

2-(4-fluoro-5-metoxi-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (I-112): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 1-bromo-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-benceno.

ES/MS: 266,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-113:

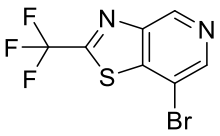


I-113

2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (I-113): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 5-bromo-2-fluoro-4-metil-benzonitrilo.

ES/MS: 261,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-114:

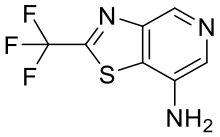


I-114

7-bromo-2-(trifluorometil)tiazolo[4,5-c]piridina (I-114): Se preparó de manera análoga a la de **I-109** al sustituir ácido fórmico con ácido trifluoroacético.

ES/MS: 284,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-115:

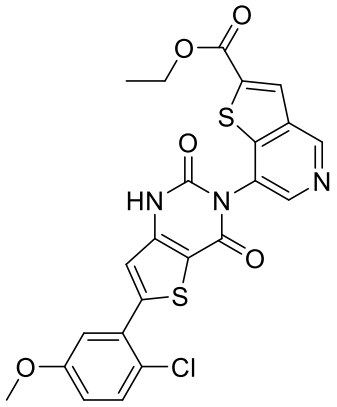


I-115

2-(trifluorometil) tiazolo[4,5-c]piridin-7-amina (I-115): Se preparó de manera análoga a la de **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 7-bromo-2-(trifluorometil)tiazolo[4,5-c] piridina **(I-114)**.

ES/MS: 219,9 ($M+H^+$).

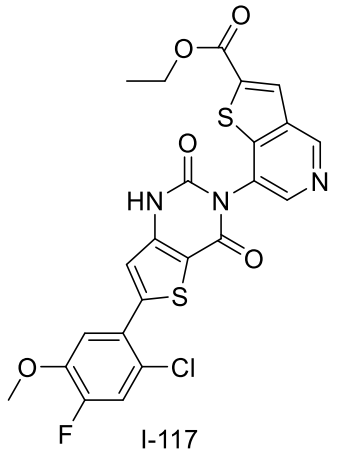
Preparación del Intermedio I-116:



I-116

7-[6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]tieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (I-116): Se preparó de manera análoga al Ejemplo 479, al sustituir 5-(2-clorofenil)-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-30) con 5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-(fenoxicarbonilamino)tiofen-2-carboxilato de metilo (I-62), y al sustituir tieno[3,2-c]piridin-7-amina (I-107) con 7-aminotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo (I-111).

Preparación del Intermedio I-117:

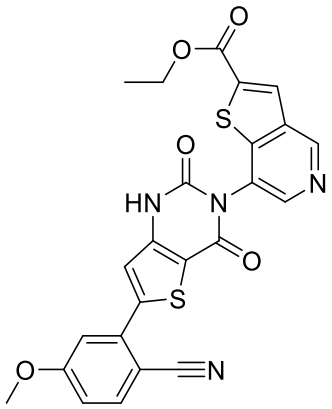


I-117

7-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]tieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (I-117): Se preparó de manera análoga a la de I-116, al sustituir 5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-62) con 5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-61).

ES/MS: 531,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-118:

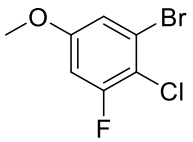


I-118

7-[6-(2-ciano-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]tieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo (I-118): Se preparó de manera análoga a la de I-116, al sustituir 5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-(fenoxicarbonilamino) tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-62) con 5-(2-ciano-5-metoxi-fenil)-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-63).

ES/MS: 504,7 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-119:

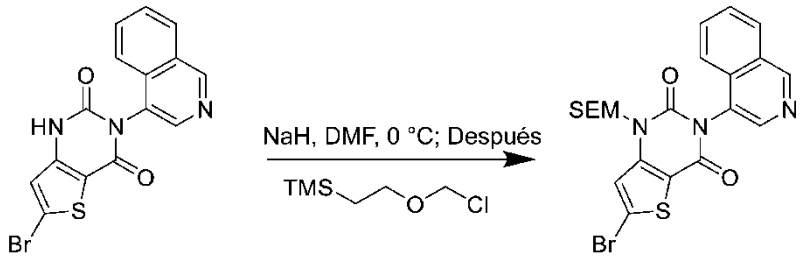


I-119

1-bromo-2-cloro-3-fluoro-5-metoxi-benceno (I-119): Se preparó de manera análoga a la de **I-102**, al sustituir 2-bromo-5-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo con 3-bromo-4-cloro-5-fluoro-fenol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 (dd, J = 2,8, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 11,1, 2,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-120:



I-8 **I-120**

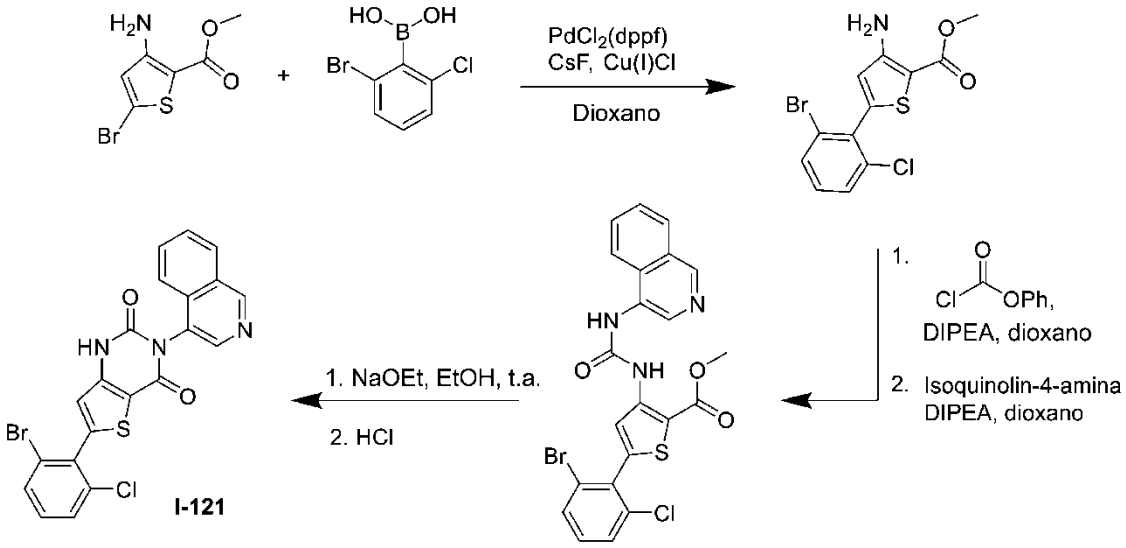
6-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-120): A una solución en agitación de 6-bromo-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4 (1*H*,3*H*)-diona (**I-8**) (5,0 g, 13,4 mmol, 1 equiv) en DMF (45 ml, 0,3 M) a 0 °C se le añadió NaH al 60 % (1,0 g, 26,7 mmol, 2,0 equiv) y se agitó durante 45 min, después de lo cual se añadió 2-

(clorometoxi)etil-trimetil-silano (2,60 ml, 14,7 mmol, 1,1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se agregó $NaHCO_3$ (10 ml) seguido de EtOAc (150 ml). Las particiones se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos 1:10 a 1:3) para proporcionar el producto.

ES/MS: 505,70 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 – 8,23 (m, 1H), 7,87 – 7,71 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 2H), 0,96 – 0,87 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

Preparación del Intermedio I-121:



3-amino-5-(2-bromo-6-clorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo: A un matraz de 250 ml se le añadió 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de metilo

(1 g, 4,24 mmol. 1,0 equiv.), ácido (2-bromo-6-cloro-fenil)borónico (1,99 g, 8,47 mmol, 2,0 equiv), $PdCl_2$(dppf) (0,471 g, 0,64 mmol, 15 % molar), CsF (1,29 g, 8,47 mmol, 2,0 equiv) y CuCl (0,21 g, 2,12 mmol, 0,5 equiv) seguido de dioxano (42 ml, 0,1 M). Toda la mezcla de reacción se desgasificó con Ar durante 5 min, se selló y se calentó a 120 °C durante 6 horas, después de lo cual se añadió 1 equiv adicional de ácido borónico, y se agitó durante 6 horas adicionales. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 346,0 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,36 - 4,40 (m, 2H) 3,93 - 3,79 (s, 3H).

5-(2-bromo-6-clorofenil)-3-(3-(isoquinolin-4-il)ureido)tiofeno-2-carboxilato de metilo: A una solución de 3-amino-5-(2-bromo-6-clorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (0,45 g, 1,3 mmol, 1,0 equiv) en dioxano seco (5,7 ml. 0,23 M) se añadió DIPEA (0,46 ml, 2,6 mmol, 2,0 equiv.) seguido de cloroformiato de fenilo (0,26 ml, 2,0 mmol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas después de lo cual se añadió isoquinolin-4-amina (0,23 g, 1,5 mmol, 1,2 equiv), seguido de DIPEA adicional (0,46 ml, 2,6 mmol, 2,0 equiv) La mezcla de reacción se reflujó (dioxano) y se agitó durante 3 horas adicionales. Toda la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Después, se añadió EtOAc (5 ml) seguido de H_2O (20 ml) que formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración, y se lavó con H_2O (10 ml) adicional, y se secó para suministrar el intermedio 5-(2-bromo-6-clorofenil)-3-(3-

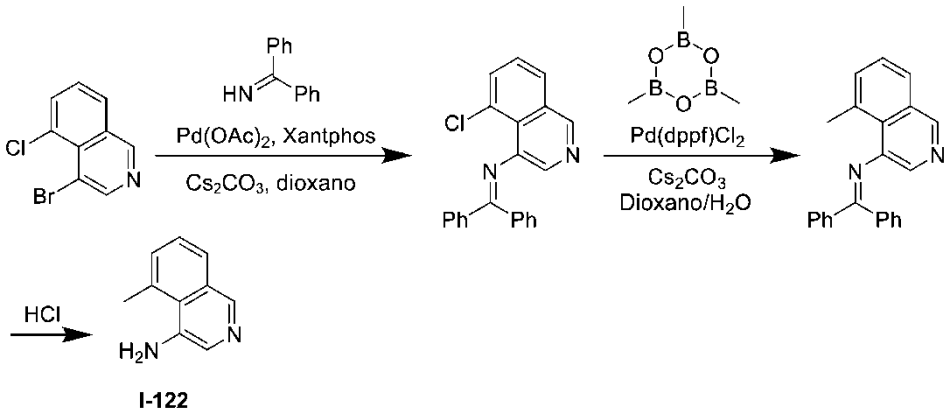
(isoquinolin-4-il)ureido)tiofeno-2-carboxilato de metilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ES/MS: 516,0 (M^+).

6-(2-bromo-6-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4 (1*H*,3*H*)-diona (I-121): A una suspensión de 5-(2-bromo-6-clorofenil)-3-(3-(isoquinolin-4-il)ureido)tiofeno-2-carboxilato de metilo (732 mg, 1,42 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (4,4 ml, 0,32 M) se le añadió una solución de etóxido de sodio (21 % en etanol) (0,8 ml, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de lo cual se añadió EtOAc (10 ml) seguido de HCl 1M (30 ml), que formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración para suministrar el producto como una sal de HCl.

ES/MS: 484,9 (M^+).

Preparación del Intermedio I-122:



I-122

***N*-(5-cloro-4-isoquinolil)-1,1-difenil-metanimina**: A un matraz de 100 ml secado con llama se le añadió 4-bromo-5-cloro-isoquinolina (1,0 g, 4,12 mmol, 1,0

equiv.), acetato de paladio(II) (93 mg, 0,41 mmol, 10 % molar), Xantphos (477 mg, 0,83 mmol, 20 % molar), carbonato de cesio (1,3 g, 4,1 mmol, 1,0 equiv.) y benzofenona imina (900 mg, 4,95 mmol, 0,83 ml, 1,2 equiv.) seguido de dioxano (18 ml, 0,2 M). Toda la mezcla de reacción se desgasificó con Ar durante 10 min y posteriormente se calentó a 90 °C durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos (1:5)) para proporcionar el producto.

ES/MS: 342,90 (M^+).

N-(5-metilisoquinolin-5-il)-1,1-difenilmetanimina A un vial de microondas de 10 ml que contenía una barra de agitación se le añadió N-(5-cloro-4-isoquinolil)-1,1-difenil-metanimina (214 mg, 0,63 mmol, 1,0 equiv), $PdCl_2$(dppf) (46,3 mg, 0,63 mmol, 10 mol %), carbonato de cesio (173 mg, 0,13 mmol, 2,0 equiv.) y trimetilboroxina (0,35 ml, 2,5 mmol, 4,0 equiv.) seguido de dioxano/H_2O (1,6 ml, 5 % de agua, 0,4 M). La mezcla de reacción se selló con teflón, se desgasificó bajo Ar (5 min), y se calentó a 140 °C en irradiación de microondas durante 20 min. El producto en bruto se filtró a través de celite y se usó sin purificación adicional a la siguiente etapa.

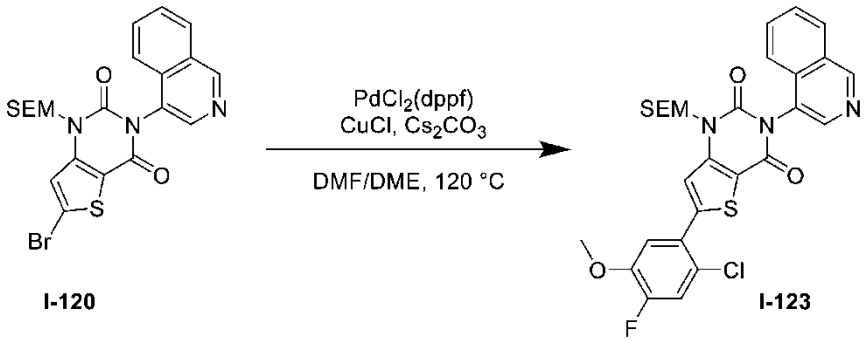
ES/MS: 322,90 ($M+H^+$).

5-metilisoquinolin-4-amina (I-122): A una solución en agitación de N-(5-metilisoquinolin-5-il)-1,1-difenilmetanimina en bruto (190 mg, 0,59 mmol) en dioxano (0,5 ml, 1,2 M), se le añadió HCl 4 M (0,2 ml) seguido de 0,1 ml de H_2O. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual EtOAc (10 ml) y H_2O (10 ml). Las capas se separaron, y el pH de la capa acuosa se basificó usando $NaHCO_3$. Posteriormente se añadió EtOAC (10 ml), las

capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAC (2 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron para suministrar el intermedio objetivo 5-metilisoquinolin-5-amina que se usó sin purificación adicional.

ES/MS: 159,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-123:



I-120 I-123

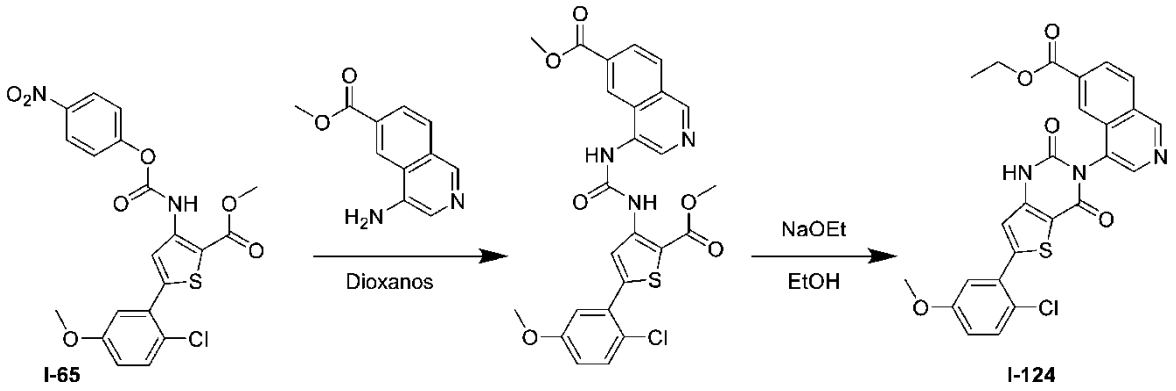
6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-123): A un vial de microondas de 10 ml (Biotage núm. 351521) que contenía una barra de agitación se le añadió 6-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-120) (100 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.), ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico (63 mg, 0,3 mmol, 1,5 equiv.), $PdCl_2$(dppf) (22 mg, 15 % molar) y Cu(I)Cl (20 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv) seguido de Cs_2CO_3 (194 mg, 0,6 mmol, 3,0 equiv.). Se añadió DMF/DME (1:9) (4,0 ml), y la mezcla de reacción se selló con Teflon, se desgasificó en Ar (5 min) y se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 20 min. El producto en bruto se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un

acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

ES/MS: 584,80 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34 – 8,27 (m, 1H), 7,89 – 7,74 (m, 4H), 7,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 0,92 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 2H), 0,04 (s, 9H).

Preparación del Intermedio I-124:



4-(3-(5-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-il)ureido)isoquinolin-6-carboxilato de metilo: A una solución en agitación de 5-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-65**) (592 mg, 1,42 mmol, 1,0 equiv) en dioxanos (5,7 ml, 0,30 M) se añadió 4-aminoisoquinolin-6-carboxilato de metilo (344 mg, 1,7 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida para suministrar el

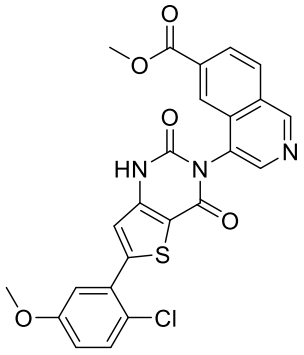
intermedio 4-(3-(5-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-il)ureido)isoquinolin-6-carboxilato de metilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ES/MS: 525,7 (M^+).

4-[6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]isoquinolin-6-carboxilato de etilo (I-124): A una suspensión de 4-[[5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2-metoxicarbonil-3-tienil]carbamoilamino]isoquinolin-6-carboxilato de metilo (745 mg, 1,42 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (4,43 ml, 0,32 M) se le añadió una solución de etóxido sódico al 25 % (0,67 ml, 2,1 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de lo cual el producto bruto se disolvió en DMSO/ácido trifluoroacético (4,0 ml; 4:1), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

ES/MS: 506,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-125:

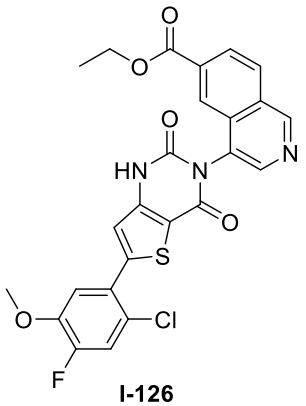


I-125

4-(6-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)isoquinolin-6-carboxilato de metilo (I-125): Se preparó de manera análoga a la de I-124, al sustituir NaOEt en EtOH con NaOMe en MeOH.

ES/MS: 493,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-126:

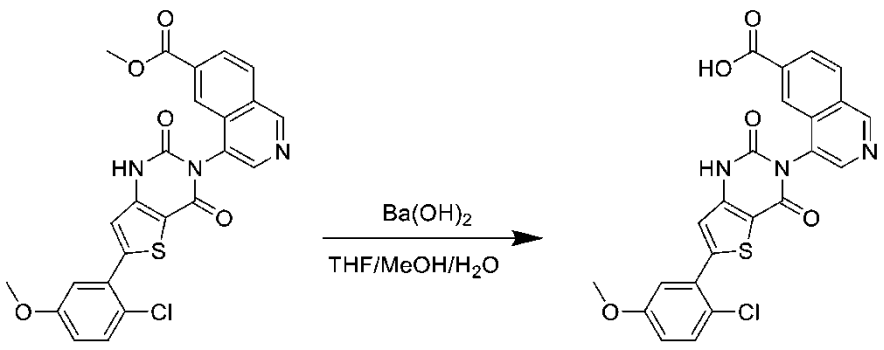


I-126

4-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)isoquinolin-6-carboxilato de etilo (I-126): Se preparó de manera análoga a la de I-124, al sustituir I-65 con I-66.

ES/MS: 526,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-127:

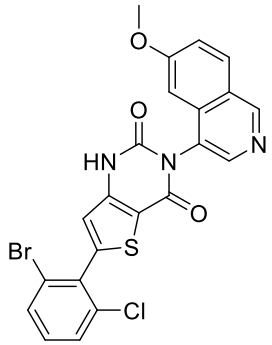


I-125 I-127

Ácido 4-(6-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)isoquinolin-6-carboxílico (I-127): A una solución en agitación de 4-[6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]isoquinolin-6-carboxilato de metilo (**I-125**) (30 mg, 0,049 mmol, 1,0 equiv) en THF/MeOH/H_2O (0,5 ml, 4:1:1) se le añadió hidróxido de bario (3,3 mg, 0,17 mmol, 3,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se inactivó con HCl 1 M (0,2 ml) y se concentró para suministrar el producto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ES/MS: 479,9 (M^+).

Preparación del Intermedio I-128:

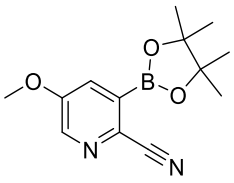


I-128

6-(2-bromo-6-cloro-fenil)-3-(6-metoxi-4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (I-128): Se preparó de manera análoga a la de I-121, al sustituir isoquinolin-4-amina con 6-metoxiisoquinolin-4-amina.

ES/MS: 515,9 (M^+).

Preparación del Intermedio I-129:

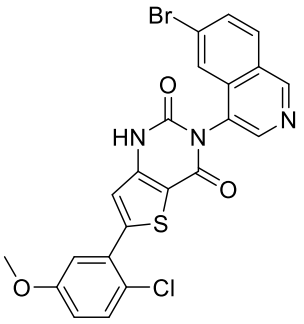


I-129

5-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo (I-129): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 3-bromo-5-metoxi-piridina-2-carbonitrilo.

ES/MS: 178,90 (M^+).

Preparación del Intermedio I-130:

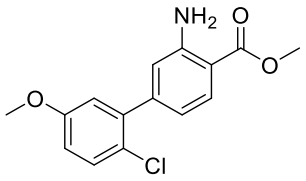


I-130

3-(7-bromonaftalen-1-il)-6-(2-cloro-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-130): Se preparó de manera análoga a la de I-124, al sustituir 4-aminoisoquinolin-6-carboxilato de metilo con 7-bromonaftalen-1-amina (I-134).

ES/MS: 493,7 (M^+).

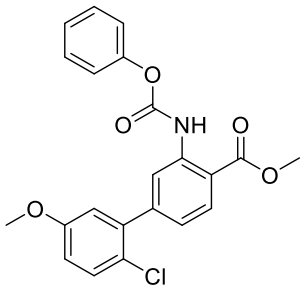
Preparación del Intermedio I-131:



I-131

3-amino-2'-cloro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (I-131): Se preparó de manera análoga a la de **I-27**, al sustituir ácido (2-clorofenil)borónico con ácido (2-cloro-5-metoxifenil)borónico.

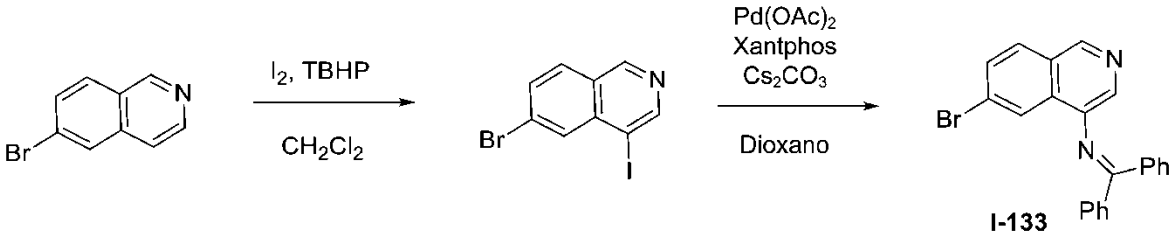
Preparación del Intermedio I-132:



I-132

2'-cloro-5'-metoxi-3-((fenoxicarbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (I-132): Se preparó de manera análoga a la de **I-28**, al sustituir**I-27** con 3-amino-2'-cloro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo **(I-131)**.

Preparación del Intermedio I-133:



I-133

6-bromo-4-yodoisoquinolina: A un RBF de 100 ml de 6-bromo-isoquinolina (2,0 g, 9,6 mmol) en 10 ml de dicloroetano se le añadió yodo (4,88 g, 19,2 mmol) e hidroperóxido de terc-butilo (70 % en agua, 3,71 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió después a ta, después se añadió $NA_2S_2SO_4$ sat. y se agitó vigorosamente durante 15 min. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y las capas orgánicas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

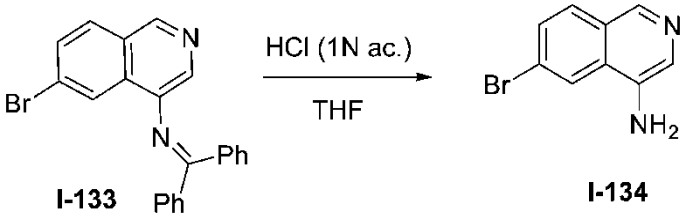
ES/MS: 333,6 ($M+H^+$).

N-(6-bromoisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (I-133): A un vial de dracma se le añadió 6-bromo-4-yodo-isoquinolina (4,6 g, 13,8 mmol), difenilmetanimina (3,0 g, 16,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (310 mg, 1,38 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (1,6 g, 2,75 mmol) y carbonato de cesio (4,5 g, 13,8 mmol). Se añadió dioxano (20 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró posteriormente bajo presión reducida. El

residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 388,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-134:

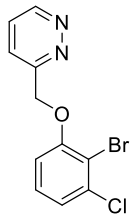


I-133 **I-134**

6-bromoisoquinolin-4-amina (I-134): A un vial de dracma se le añadió N-(6-bromoisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (**I-133**) (0,5 g, 1,3 mmol). Se añadieron THF (10 ml) y HCl (2N acuoso; 6,4 ml, 12,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), y la mezcla se basificó con KOH (1M acuoso; 5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos, después MeOH/EtOAc) para proporcionar el producto.

ES/MS: 223,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-135:

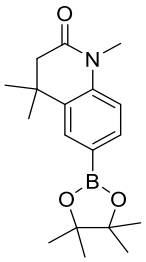


I-135

3-[(2-bromo-3-cloro-fenoxi)metil]piridazina (I-135): Se preparó de manera análoga a la de **I-46**, al sustituir clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol con bromhidrato de 3-(bromometil)piridazina.

ES/MS: 301,0 (M^+).

Preparación del Intermedio I-136:

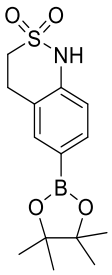


I-136

1,4,4-trimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-quinolin-2-ona (I-136): Se preparó de manera análoga a la de **I-58**, al sustituir 6-bromo-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina con 6-bromo-1,4,4-trimetil-3H-quinolin-2-ona.

ES/MS: 316,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-137:

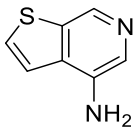


I-137

2,2-dióxido de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazina (I-137): Se preparó de manera análoga a la de **I-58**, al sustituir 6-bromo-7,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina con 2,2-dióxido de 6-bromo-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazina.

ES/MS: 310,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-138:

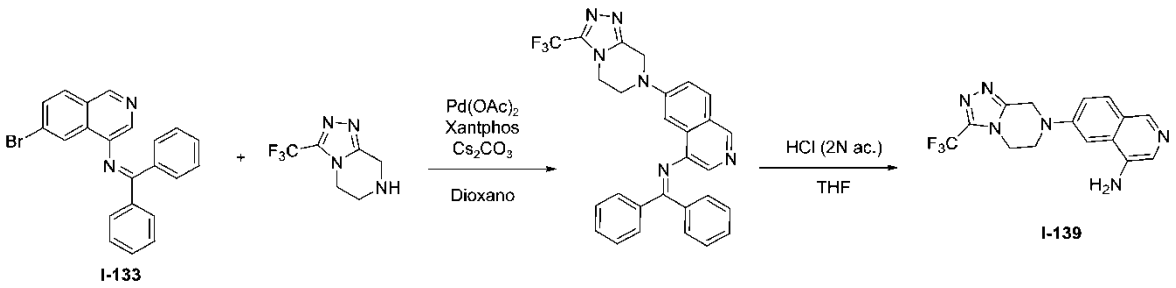


I-138

tieno[2,3-c]piridin-4-amina (I-138): Se preparó de manera análoga a la de **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 4-bromotieno[2,3-c]piridina.

ES/MS: 151,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-139:

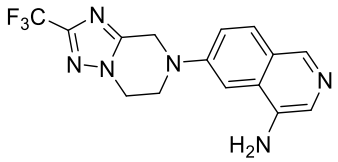


6-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)isoquinolin-4-amina (I-139): A un vial de microondas se le añadió N-(7-bromo-1-naftil)-1,1-difenil-metanimina (300 mg, 0,78 mmol), 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (224 mg, 1,16 mmol), $Pd(OAc)_2$ (17,4 mg, 0,08 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (90 mg, 0,16 mmol) y carbonato de cesio (253 mg, 0,78 mmol). Se añadió dioxano (3 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 1 minuto. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar intermedio imina, 1,1-difenil-N-(6-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)isoquinolin-4-il)metanimina [ES/MS: 498,9 ($M+H^+$). A un vial se le añadió el intermedio de 1,1-difenil-N-(6-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)isoquinolin-4-il)metanimina (129 mg, 0,26 mmol). Se añadió THF (4 ml) y HCl (2N acuoso; 1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (2× 10 ml) Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de

sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto.

ES/MS: 334,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-140:

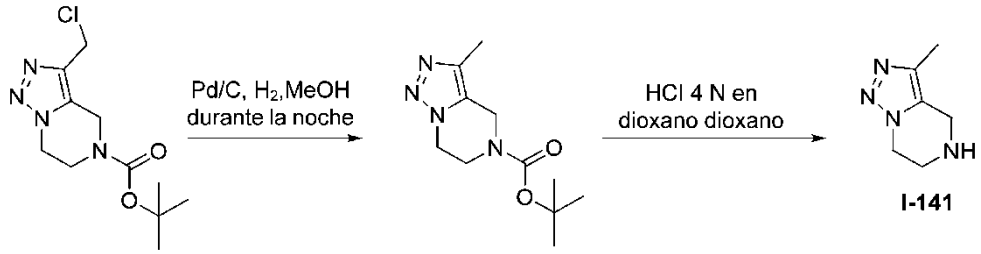


I-140

6-[2-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-il]isoquinolin-4-amina (I-140): Se preparó de manera análoga a la de **I-139**, al sustituir 3-(trifluorometil)5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina con 2-(trifluorometil)5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina.

ES/MS: 334,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-141:



I-141

3-metil-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-(clorometil)-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazina-5-

carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,67 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,6 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en hidrógeno a 1 atm durante la noche y después se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado.

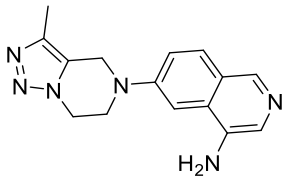
ES/MS: 239,0 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4,79 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

3-metil-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]pirazina (I-141): a una solución de 3-metil-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato en dioxano de terc-butilo (5 ml) se le añadió 7 ml de HCl 4N en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml), se basificó con Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). El extracto combinado se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, después se filtró, y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,37 – 4,30 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 2,27 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-142:

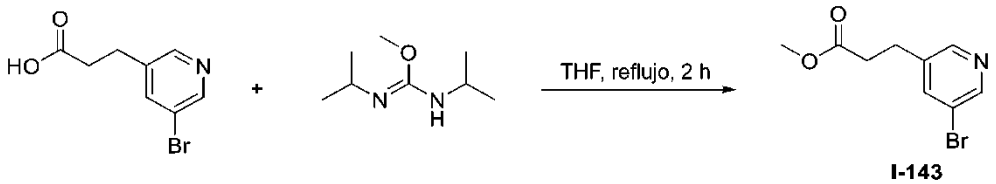


I-142

6-(3-metil-6,7-dihidro-4H-triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)isoquinolin-4-amina (I-142): Se preparó de manera análoga a la de I-**139**, al sustituir 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina con 3-metil-4,5,6,7-tetrahidrotriazolo[1,5-a]pirazina (**I-141**).

ES/MS: 281,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-143:

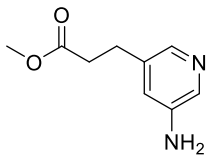


I-143

3-(5-bromo-3-piridil)propanoato de metilo (I-143): A una solución de ácido 3-(5-bromo-3-piridil)propanoico (500 mg, 2,17 mmol) en THF (25 ml) se le añadió 1,3-diisopropil-2-metil-isourea (0,79 ml, 4,35 mmol). La mezcla de reacción se reflujó durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El concentrado se absorbió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto obtenido se usó para una reacción posterior sin purificación adicional.

ES/MS: 245,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-144:

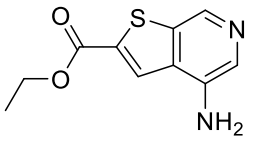


I-144

3-(5-amino-3-piridil)propanoato de metilo (I-144): Se preparó de manera análoga a la de **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 3-(5-bromo-3-piridil)propanoato de metilo (I-**143**).

ES/MS: 181,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-145:

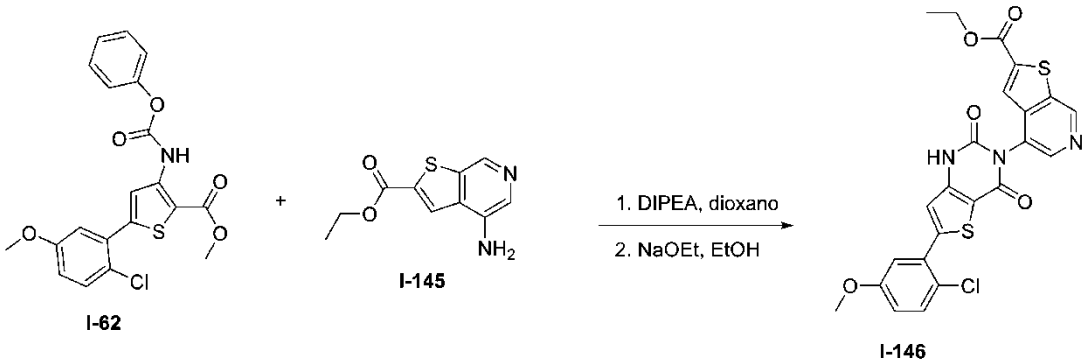


I-145

4-aminotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (I-145): Se preparó como una sal de HCl análoga a **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 4-bromotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo.

ES/MS: 223,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-146:



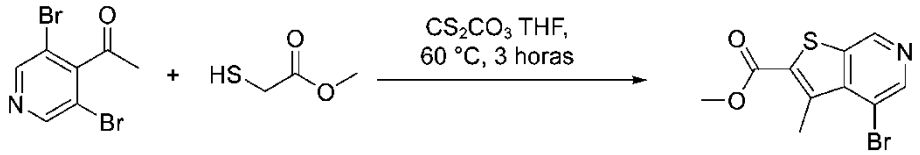
I-62 + **I-145** → **I-146**

4-[6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (I-146): Se preparó de manera análoga a la de I-124, al sustituir 4-aminoisoquinolin-6-carboxilato de metilo con 4-aminotieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metilo (I-145).

ES/MS: 513,2 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 9,45 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación del Intermedio I-147:

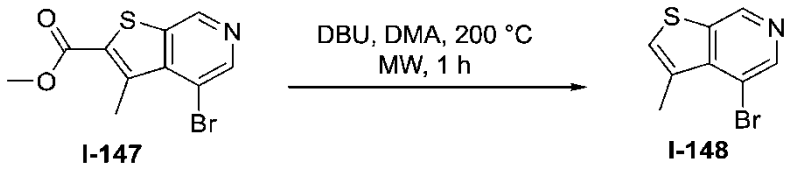


I-147

4-bromo-3-metil-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (I-147): A 1-(3,5-dibromo-piridin-4-il)-etanona (3 g, 11 mmol) en THF (60 ml) se le añadió carbonato de cesio (10,6 g, 33 mmol) y metiltioglicolato (1,7 g, 16 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró parcialmente a presión reducida. El en bruto se recogió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ diluido (ac.) después, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir el producto deseado.

ES/MS: 287,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-148:



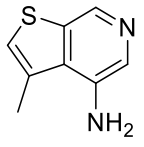
I-147 I-148

4-bromo-3-metil-tieno[2,3-c]piridina (I-148): Una solución de 4-bromo-3-metil-tieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metilo (**I-147**) (100 mg, 0,35 mmol) y DBU (130 µl, 0,87 mmol) en DMA (1 ml) se calentó a 200 °C bajo irradiación de MW durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente a una columna de carga. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título.

ES/MS: 229,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,42 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

Preparación del Intermedio I-149:

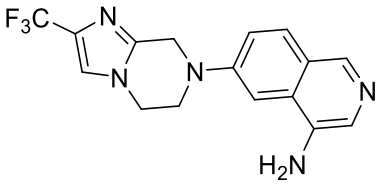


I-149

3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-amina (I-149): Se preparó de manera análoga a la de **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 4-bromo-3-metil-tieno[2,3-c]piridina **(I-148)**.

ES/MS: 165,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-150:



I-150

6-[2-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]isoquinolin-4-amina (I-150): Se preparó de manera análoga a la de **I-139**, al sustituir 3-(trifluorometil)5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina con 2-(trifluorometil)5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina.

ES/MS: 333,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-151:



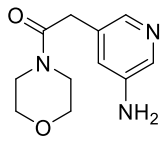
I-151

2-(5-bromo-3-piridil)-1-morfolino-etanona (I-151): Una mezcla de ácido 2-(5-bromo-3-piridil)acético (1 g, 4,63 mmol), morfolina (600 µl, 6,94 mmol), [dimetilamino-(3-oxidotriazolo[4,5-b]piridin-3-io-1-il)metilen]-dimetil-amonio;hexafluorofosfato (HATU) (2,1 g, 5,56 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (2,42 ml, 13,9 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla

de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna.

ES/MS: 285,9 (M^+).

Preparación del Intermedio I-152:

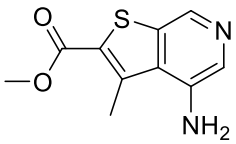


I-152

2-(5-amino-3-piridil)-1-morfolino-etanona (I-152): Se preparó de manera análoga a la de **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 2-(5-amino-3-piridil)-1-morfolino-etanona **(I-151)**.

ES/MS: 222,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-153:

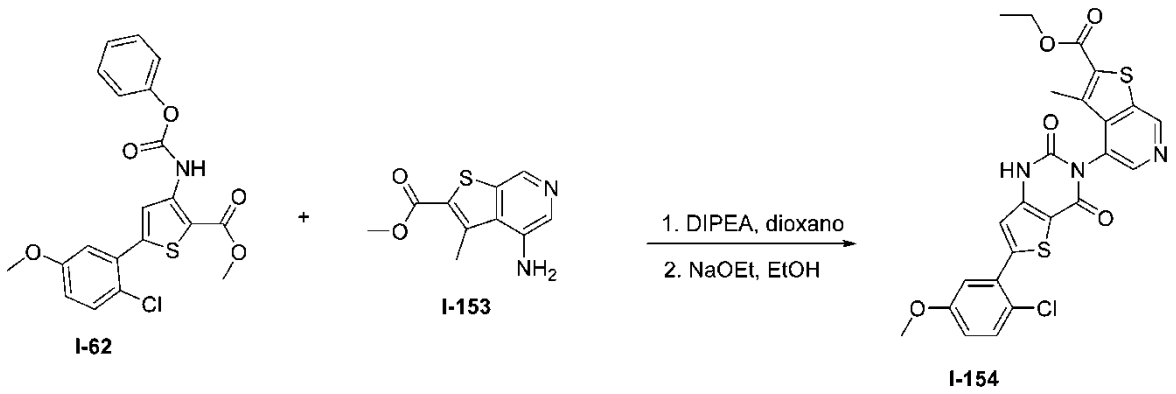


I-153

4-amino-3-metil-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (I-153): Se preparó como una sal de HCl análoga a **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 4-bromo-3-metil-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo **(I-152)**.

ES/MS: 223,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-154:



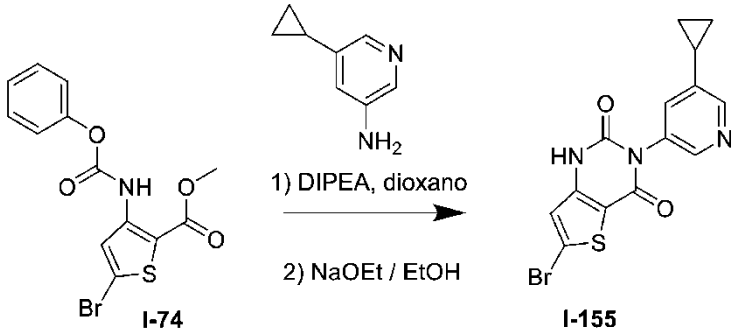
I-62 I-153 I-154

4-[6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]-3-metil-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (I-154): Se preparó de manera análoga a la de I-124, al sustituir 4-aminoisoquinolin-6-carboxilato de metilo con 4-amino-3-metil-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (I-153).

ES/MS: 528,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,44 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación del Intermedio I-155:

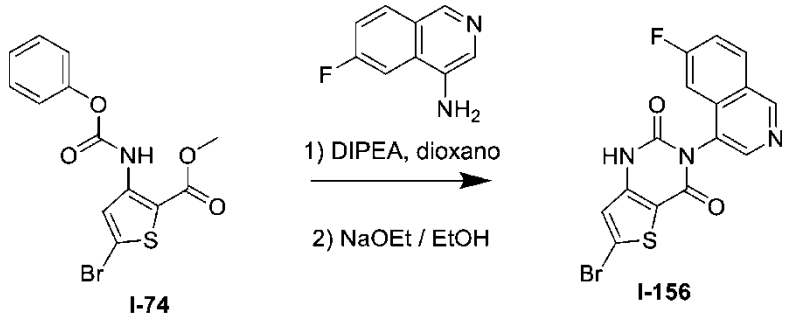


I-74 I-155

6-bromo-3-(5-ciclopropil-3-piridil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (I-155): A un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con barra de agitación se le añadió 5-bromo-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-74**) (2 g, 5,61 mmol) y 5-ciclopropilpiridin-3-amina (904 mg, 6,74 mmol), que se agitaron a 90 C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró hasta secarse. A la mezcla en bruto se le añadió EtOH (30 ml) seguido de etóxido sódico (21 % en etanol, 5,27 ml, 16,3 mmol) y se agitó a 80 C, 4h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el solvente se concentró hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: MeOH/DCM) para proporcionar el producto.

ES/MS: 364,1 (M^+).

Preparación del Intermedio I-156:



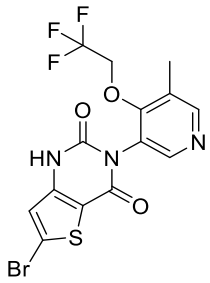
6-bromo-3-(6-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-156):

A un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con barra de agitación se le añadió 5-bromo-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-74)

(0,3 g, 0,84 mmol) y 6-fluoroisoquinolin-4-amina (164 mg, 1,01 mmol) donde se agitaron a 90 C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró hasta secarse. A la mezcla en bruto se le añadió EtOH (8 ml) seguido de etóxido sódico (21 % en etanol, 0,826 ml, 2,48 mmol) y se agitó a 80 C, 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el solvente se concentró hasta secarse. Se añadió HCl (1N, 4 ml), lo que formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua (2x 1 ml) para suministrar el producto.

ES/MS: 392,2 (M^+).

Preparación del Intermedio I-157:

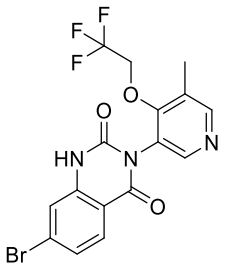


I-157

6-bromo-3-(5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-157): Se preparó de manera análoga a la de I-155, al sustituir 5-ciclopropilpiridin-3-amina con (I-78).

ES/MS: 436,2 (M^+).

Preparación del Intermedio I-158:

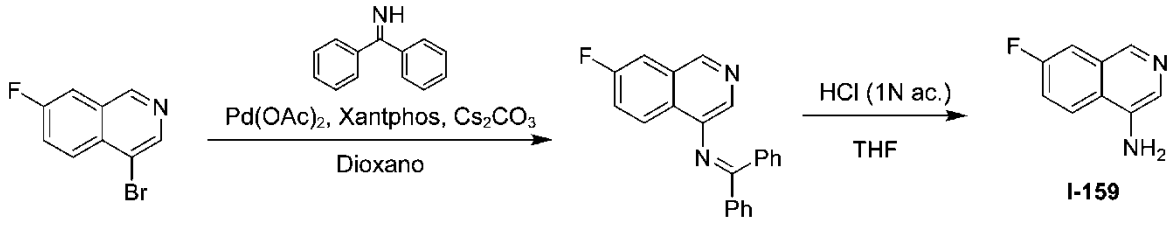


I-158

7-bromo-3-(5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-158): Se preparó de manera análoga a la de I-2, al sustituir isoquinolin-4-amina con (I-78).

ES/MS: 430,1 (M^+).

Preparación del Intermedio I-159:



I-159

N-(difenilmetilen)-7-fluoroisoquinolin-4-amina: Una mezcla de 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina (780 mg, 3,4 mmol, 1 *eq*) en dioxano (8 ml), difenilmetanimina (750,4 mg, 4,1 mmol, 694,8 ul, 1,2*Eq*), (5-difenilfosfinil-9,9-dimetil-xanteno-4-il)-difenil-fosfano (2,0 g, 3,4 mmol, 1 e*q*) y Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,4 mmol, 1e*q*) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después se añadió $Pd(OAc)_2$ (77,5 mg, 345,1 umol, 0,1 *eq*) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo atmósfera

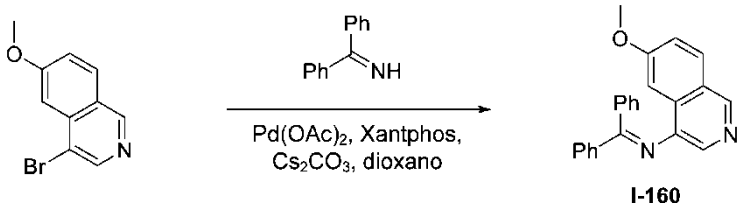
de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo 45 ml (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto.

7-fluoroisoquinolin-4-amina (I-159): A una solución de N-(difenilmetileno)-7-fluoroisoquinolin-4-amina (4,4 g, 13,5 mmol, 1 *eq*) en THF (40 ml) se añadió HCl (1 M, 13,5 ml, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución de KOH 1N para ajustar el pH >7, el residuo se diluyó con EtOAc 60 ml (20 ml x 3) y se lavó con H_2O 60 ml (20 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el producto.

MS (ESI): 163,1 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 4,03 ppm (br s, 2H).

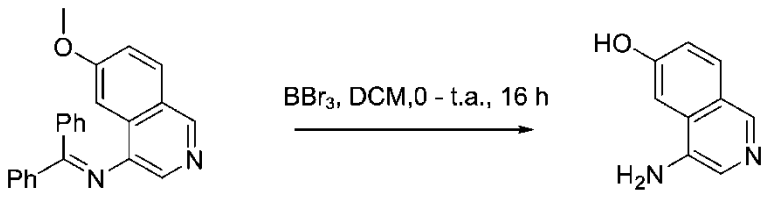
Preparación del Intermedio I-160:



I-160

N-(6-metoxiisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (I-160): A una solución de 4-bromo-6-metoxiisoquinolina (26,0 g, 109 mmol, 1,0 eq), difenilmetanimina (25,9 g, 143 mmol, 1,3 eq) y C_2CO_3 (71,7 g, 220 mmol, 2,0 eq) en dioxano (520 ml) a temperatura ambiente se le añadió $Pd(OAc)_2$ (867 mg, 3,85 mmol, 0,035 eq) y Xantphos (4,46 g, 7,7 mmol, 0,07 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 horas bajo N_2. La reacción se enfrió hasta ta y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre $_2SO_4$ y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

Preparación del Intermedio I-161:



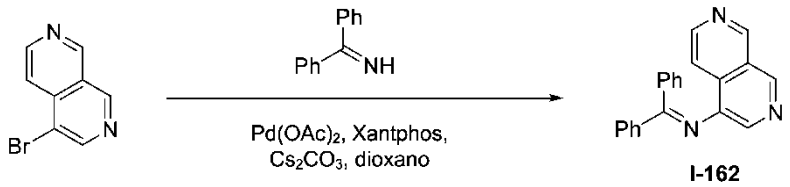
I-160 **I-161**

4-aminoisoquinolin-6-ol (I-161): A una solución de N-(6-metoxiisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (**I-160**) (4,3 g, 12,7 mmol, 1,0 eq) en DCM (40 ml) a -78 ºC bajo N_2 se añadió BBr_3 (16,0 g, 63,6 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida, y se disolvió en DCM (50 ml). A la solución a 0 ºC se añadió gota a gota metanol (10 ml) para inactivar el BBr_3 residual, seguido de $NaHCO_3$ sólido (4 g), se

agitó durante 30 min. La suspensión se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyente: DCM/MeOH) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

Preparación del Intermedio I-162:



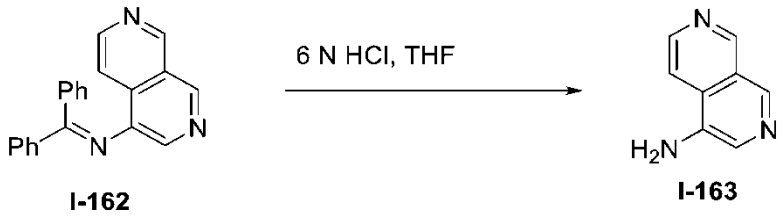
I-162

N-(2,7-naftiridin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (I-162): A una solución de 4-bromo-2,7-naftiridina (3,7 g, 17,7 mmol, 1,0 eq) en dioxano (130 ml) se le añadió benzofenona imina (3,8 g, 21,2 mmol, 1,2 eq), $Pd(OAc)_2$ (0,4 g, 1,77 mmol, 0,1 eq), XantPhos (2,0 g, 3,5 mmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (5,8 g, 17,7 mmol, 1,0 eq) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 ^{o}C durante 3 horas. Se añadió H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto. El residuo resultante se purificó además mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc) para dar el producto.

ES/MS: 310,3 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,35 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89-7,81 (m, 4H), 7,58-7,45 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 3H), 7,06-7,04 (m, 2H).

Preparación del Intermedio I-163:



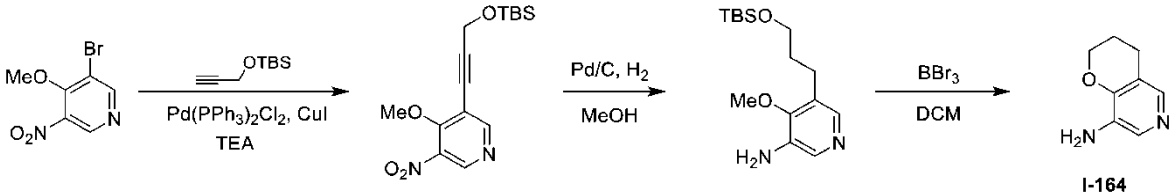
I-162 I-163

2,7-naftiridin-4-amina (I-163): A una solución del **I-162** (4,6 g, 14,9 mmol, 1,0 eq.) en THF (46 ml) se añadió HCl (11,5 ml, 6N) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y después se filtró y el sólido se lavó con THF (120 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl.

ES/MS: 146,1 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,71 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,96 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

Preparación del Intermedio I-164:



I-164

3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-4-metoxi-5-nitropiridina: A una solución de 3-bromo-4-metoxi-5-nitro-piridina (3 g, 12,8 mmol, 1 eq) en TEA (20 ml) se le añadió terc-butil-dimetil-prop-2-inoxi-silano (2,8 g, 16,7 mmol, 3,3 ml,

1,3 eq), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (451,8 mg, 643,7 umol, 0,05 eq) y CuI (245,1 mg, 1,2 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el producto.

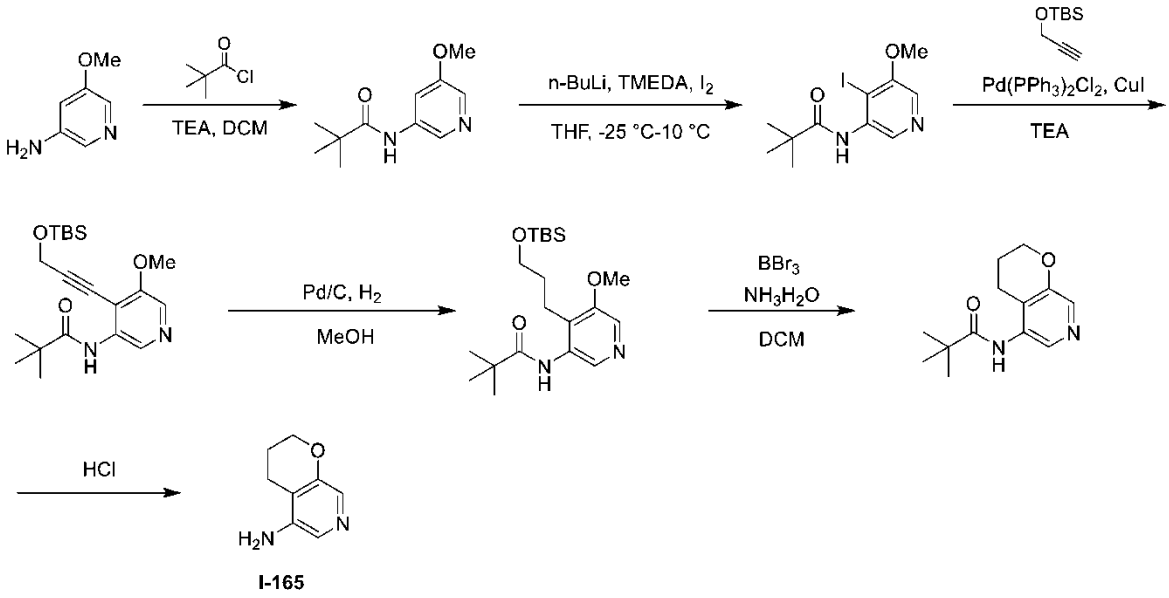
5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxipiridin-3-amina: A una solución de Pd/C (100 mg, 10 % de pureza) en MeOH (15 ml) se le añadió 3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-4-metoxi-5-nitropiridina (540 mg, 1,6 mmol, 1 eq) en N_2. La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas bajo H_2 (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se secó bajo presión reducida para dar el producto.

3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridin-8-amina (I-164): A una solución de 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-4-metoxipiridin-3-amina (350 mg, 1,9 mmol, 1 eq) en DCM (5 ml) se le añadió BBr_3 (1,4 g, 5,7 mmol, 555,2 ul, 3 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió a $NH_3.H_2O$ (pureza 25 %) 0,5 ml a 0 °C y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (condición neutral; columna: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um;fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]) para dar el producto.

MS (ESI): m/z: 151,1 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,24 - 4,17 (m, 2H), 2,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H).

Preparación del Intermedio I-165:



I-165

N-(5-metoxi-3-piridil)-2,2-dimetil-propanamida: A una solución del 5-metoxipiridin-3-amina (10 g, 80,6 mmol, 1 eq) en DCM (3 ml) se añadió TEA (24,5 g, 241,7 mmol, 33,6 ml, 3,0 eq) y cloruro de 2,2-dimetilpropanoil (10,7 g, 88,6 mmol, 10,9 ml, 1,1 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) a 25 °C y, después, se extrajo con DCM 300 ml (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada NaCl 100 ml (1 × 100 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (eluyente éter de petróleo/EtOAc) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,13 - 8,05 (m, 3H), 7,60 - 7,47 (m, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 3H), 1,35 (s, 9H).

N-(4-yodo-5-metoxi-3-piridil)-2,2-dimetil-propanamida: A una solución de N-(5-metoxi-3-piridil)-2,2-dimetil-propanamida (3,0 g, 14,4 mmol, 1 eq) en THF (100 ml) se le añadió TMEDA (4,2 g, 36,0 mmol, 5,4 ml, 2,5 eq) a 25 °C y después se añadió n-BuLi (1 M, 36,0 ml, 2,5 eq) a la mezcla de reacción gota a gota a-30 °C, se agitó a-30 °C durante 1 hora y después se añadió I_2 (5,9 g, 23,1 mmol, 4,6 ml, 1,6 eq) en THF (100 ml) a la mezcla de reacción gota a gota a -30 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na_2SO_3 30 ml a 0 °C, y después se extrajo con acetato de etilo 90 ml (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl (1 x 30 ml) se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,99 - 7,97 (m, 2H), 7,96 - 7,94 (m, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).

N-[4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxiprop-1-inil]-5-metoxi-3-piridil]-2,2-dimetil-propanamida: A una solución de N-(4-yodo-5-metoxi-3-piridil)-2,2-dimetil-propanamida (1 g, 3,0 mmol, 1 eq) en TEA (3 ml) se le añadió CuI (57,0 mg, 299,3 umol, 0,1 eq) y terc-butil-dimetil-prop-2-inoxi-silano (662,6 mg, 3,9 mmol, 788,9 ul, 1,3 eq) y se purgó con N_2 3 veces, y después $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (105,0 mg, 149,6 umol, 0,05 eq) se añadió a la mezcla de reacción y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La reacción de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,48 - 7,93 (m, 2H), 4,67 - 4,63 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,19 - 0,13 (m, 6H).

N-(4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-5-metoxipiridin-3-il)pivalamida: A una solución de N-[4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxiprop-1-inil]-5-metoxi-3-piridil]-2,2-dimetilpropanamida (1,0 g, 2,7 mmol, 1 eq) en MeOH (30 ml) se le añadió paladio (0,1 g, 0,94 mmol) y se purgó con N_2 3 veces, y después se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó a 50 °C bajo 50 PSI de H_2 durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto.

N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-5-il)pivalamida: A una solución de N-(4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-5-metoxipiridin-3-il)pivalamida (0,2 g, 525,5 umol, 1 eq) en DCM (1 ml) se le añadió BBr_3 (2,1 g, 8,4 mmol, 810,1 ul, 16 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Y después la reacción se añadió al hidróxido de amonio (884,0 mg, 25,2 mmol, 971,4 ul, 48 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua 1 ml y se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua 3 ml (1 ml × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

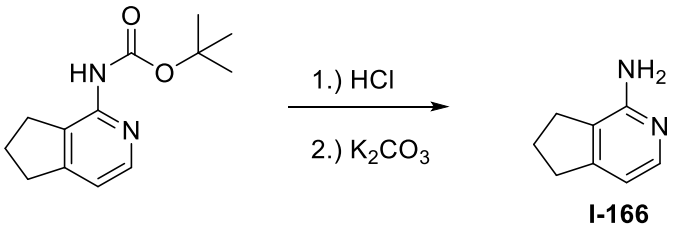
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,30 - 8,26 (m, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 2H), 2,54 - 2,50 (m, 2H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,25 (s, 9H).

3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-5-amina (I-165): Una solución de N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-5-il)pivalamida (0,4 g, 1,7 mmol, 1 eq) en HCl (12 M, 2 ml, 14,1 eq) se agitó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (condición de HCl al 0,1 %) (columna: Phenomenex luna C18 250 x 50 mm x 10 um; fase móvil: [agua(HCl)-ACN]) para dar el producto.

MS (ESI): *m*/*z*: 151,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 2H), 2,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 2H).

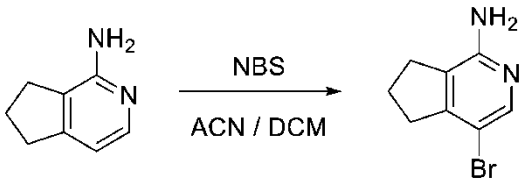
Preparación del Intermedio I-166:



I-166

6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-amina (I-166): A una solución de (6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)carbamato de terc-butilo (preparado de acuerdo con el procedimiento de la literatura en WO 2015/058160, párrafo 00843) (4 g, 17,1 mmol) en dioxano (50 ml) y metanol (50 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4M en dioxano, 17,1 ml, 68,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo en bruto se disolvió en DCM (100 ml) y carbonato de potasio acuoso al 50 % (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se verificó que el pH era básico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título del compuesto, que se llevó adelante.

Preparación del Intermedio I-167:

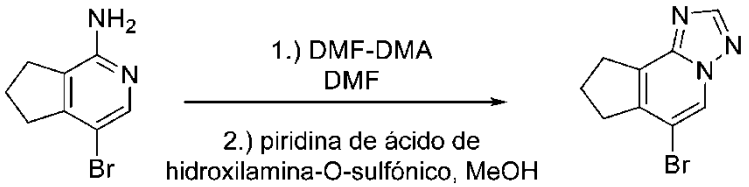


I-166 **I-167**

4-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-amina (I-167): A una solución de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-amina **(I-166)** (1,9 g, 14,2 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y diclorometano (50 ml) que se enfrió a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de NBS (2,39 g, 13,5 mmol) disuelta en acetonitrilo (30 ml), y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente: EtOAc en hexanos) para dar el producto.

ES/MS: 215,1 (M^+).

Preparación del Intermedio I-168:



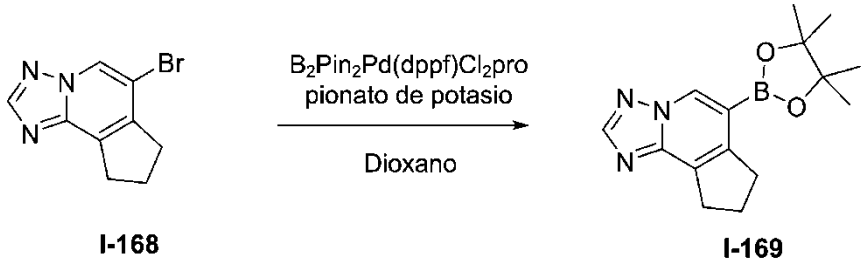
I-167 **I-168**

6-bromo-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[c][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (I-168): A una solución de 4-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-amina **(I-167)** (2,9 g, 13,6 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió N, n-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA) (8,9 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y se le añadió metanol (3 ml). Se añadió piridina (1,65 ml, 20,4 mmol) a 0 °C, seguido de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (2,31 g, 20,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se guardó. El filtrado se concentró a presión reducida, y se disolvió en DCM (100 ml), EtOAc (30 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para dar el producto, que se combinó con el producto precipitado.

ES/MS: 238,0 (M^+).

1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 2H), 3,20 – 3,12 (m, 2H), 2,41 – 2,30 (m, 2H).

Preparación del Intermedio I-169:



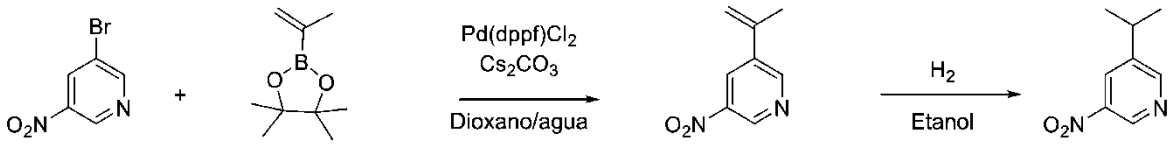
I-168 **I-169**

6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[c][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (I-169): A RBF de 200 ml se añadió 6-bromo-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[c][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina **(I-168)** (2 g, 8,4 mmol), B_2Pin_2 (3,2 g, 12,6 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,62 g, 0,84 mmol) y propionato de potasio (2,83 g, 25,2 mmol). La mezcla se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 3 minutos. La mezcla se calentó a 95 °C durante 1 hora bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta ta, se filtró a través de celite (se enjuagó con EtOAc) y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 286,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,83 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 4H), 2,28 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,38 (s, 12H).

Preparación del Intermedio I-170:



I-170

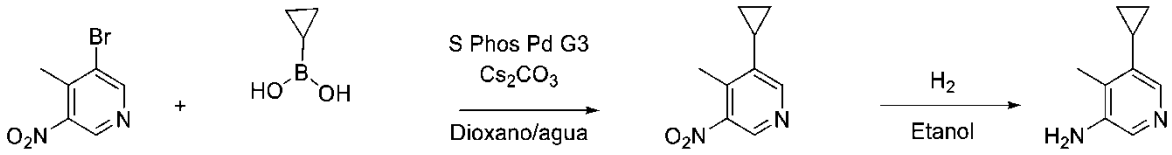
3-nitro-5-(prop-1-en-2-il)piridina: A un vial de dracma se le añadió 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (310 mg, 1,85 mmol), 3-bromo-5-nitropiridina (250 mg, 1,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (101 mg, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol). Se añadieron dioxano (7 ml) y agua (1,4 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla

de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar la reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se filtró a través de Celite y la mezcla se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 165,0 ($M+H^+$).

5-isopropilpiridin-3-amina (I-170): A un vial de dracma se le añadió 3-nitro-5-(prop-1-en-2-il)piridina (195 mg, 1,2 mmol) seguido de etanol (10 ml) e hidróxido de paladio (250 mg, 1,78 mmol). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el producto.

Preparación del Intermedio I-171:



I-171

3-ciclopropil-4-metil-5-nitropiridina: A un vial de dracma se le añadió ácido ciclopropilborónico (148 mg, 1,73 mmol), 3-bromo-4-metil-5-nitropiridina (250 mg, 1,15 mmol), SPhos Pd G3 (90 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (1126 mg, 3,5 mmol). Se añadieron dioxano (7 ml) y agua (1,4 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas. Después de enfriar la reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se filtró a través de Celite y la mezcla se lavó con salmuera (20 ml). La capa

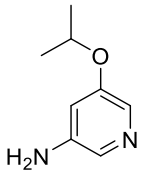
orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 179,0 ($M+H^+$).

5-ciclopropil-4-metilpiridin-3-amina (I-171): A un vial de dracma se le añadió 3-ciclopropil-4-metil-5-nitropiridina (136 mg, 0,76 mmol) seguido de etanol (10 ml) e hidróxido de paladio (160 mg, 1,14 mmol). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La reacción después se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el producto.

ES/MS: 150,1 ($M+H^+$).

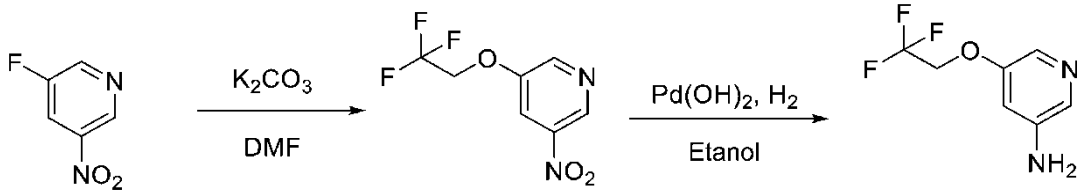
Preparación del Intermedio I-172:



I-172

5-isopropoxipiridin-3-amina (I-172): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 3-bromo-5-isopropoxi-piridina.

Preparación del Intermedio I-173:

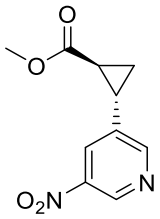


I-173

3-nitro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina: A un vial que contenía DMF (6 ml) se le añadieron 3-fluoro-5-nitro-piridina (250 mg, 1,76 mmol), carbonato de potasio (486 mg, 3,5 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (0,3 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. Al enfriarse, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se usó bruto en la siguiente reacción.

5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-amina (I-173): A un vial de dracma se le añadió 3-nitro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridina (192 mg, 1,0 mmol) seguido de etanol (10 ml) e hidróxido de paladio (250 mg, 1,78 mmol). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La reacción después se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el producto.

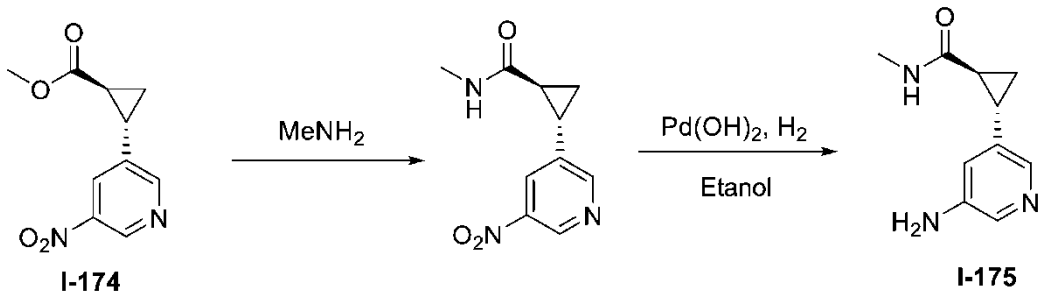
Preparación del Intermedio I-174:



I-174

(1S,2S)-2-(5-nitro-3-piridil)ciclopropancarboxilato de metilo (I-174): Preparado de manera análoga a **I-39**, al sustituir 3-bromo-4-metil-5-nitropiridina con 3-bromo-5-nitro-piridina.

Preparación del Intermedio I-175:

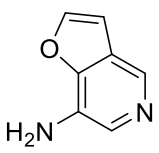


I-174 I-175

(1S,2S)-N-metil-2-(5-nitro-3-piridil)ciclopropancarboxamida: A un vial se le añadió (1S,2S)-2-(5-nitro-3-piridil)ciclopropancarboxilato de metilo **I-174** (50 mg, 0,22 mmol) y metanamina en metanol (304 mg, 9,8 mmol, 40 %). La mezcla se agitó durante 15 horas a 100 °C. Después de enfriar, la reacción se concentró y se usó en bruto en la siguiente reacción.

(1S,2S)-2-(5-amino-3-piridil)-N-metil-ciclopropancarboxamida (I-175): A un vial de dracma se le añadió (1S,2S)-N-metil-2-(5-nitro-3-piridil) ciclopropancarboxamida (49 mg, 0,22 mmol) seguido de etanol (10 ml) e hidróxido de paladio (62 mg, 0,45 mmol). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La reacción después se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el producto.

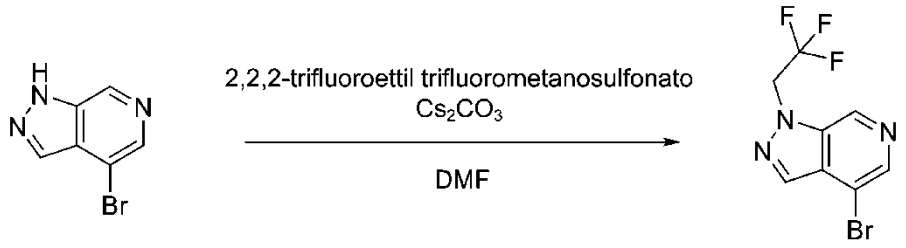
Preparación del Intermedio I-176:



I-176

furo[3,2-c]piridin-7-amina (I-176): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 7-bromofuro [3,2-c] piridina.

Preparación del Intermedio I-177:



I-177

4-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[3,4-c]piridina (I-177): A una solución de 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (0,5 g, 2,5 mmol, 1 eq.) en DMF (2 ml) se añadió trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (645 mg, 2,8 mmol, 417,0 µL) y Cs_2CO_3 (823 mg, 2,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como el producto principal.

ES/MS: 280,1 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,68 (q, J = 9,1 Hz, 2H).

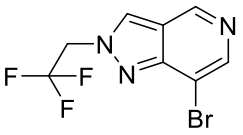
Preparación del Intermedio I-178:



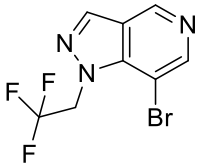
I-178

1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina (I-179): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 4-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[3,4-c]piridina (**I-177**).

Preparación del Intermedio I-179 e Intermedio I-180:



I-179



I-180

7-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridina (I-179) y 7-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil) pirazolo[4,3-c]piridina (I-180): Se preparó de manera análoga a la de I-177, al sustituir 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina con 7-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina. La reacción generó una relación de 3:2 de productos separables mediante columna de sílice con I-180, siendo la menor y más polar.

I-179:

ES/MS: 281,8 (M^+).

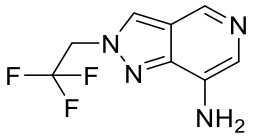
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 5,68 (q, J = 9,0 Hz, 2H).

I-180:

ES/MS: 281,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 5,66 (q, J = 8,7 Hz, 2H).

Preparación del Intermedio I-181:

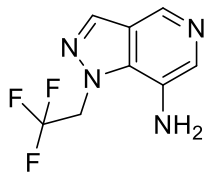


I-181

2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (I-181): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 7-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridina (**I-179**).

ES/MS: 217,0 ($M+H^+$).

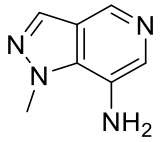
Preparación del Intermedio I-182:



I-182

1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (I-182): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 7-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridina (**I-180**).

Preparación del Intermedio I-183:

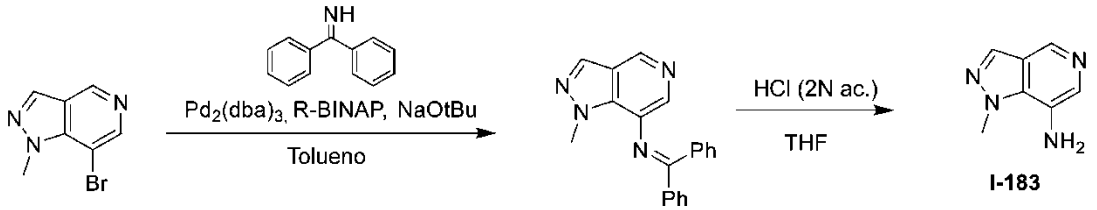


I-183

1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (I-183): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 7-bromo-1-metil-pirazolo[4,3-c]piridina.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,38 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-183:



N-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1,1-difenilmetanimina: Una mezcla de 7-bromo-1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (5 g, 23,58 mmol, 1 *eq*) en

tolueno (50 ml), difenilmetanimina (6,41 g, 35,37 mmol, 1,5 *eq*), R-BINAP (7,34 g, 11,79 mmol), $Pd_2(dba)_3$(2,16 g, 2,36 mmol) y NaOtBu (3,4 g, 35,37 mmol, 1,5 *eq*) se desgasificó y se purgó con N_2, y después se agitó a 110 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre una almohadilla de celite. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano) para proporcionar el producto.

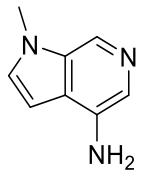
ES/MS: 312,9 ($M+H^+$).

1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (I-183): A una solución de N-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1,1-difenilmetanimina (7,38 g, 23,6 mmol, 1 *eq*) en THF (120 ml) se le añadió HCl (1N ac.; 120 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró directamente y se disolvió en agua. Las impurezas se lavaron con EtOAc. El pH de la capa acuosa se mantuvo ~8 usando una solución de Na_2CO_3. El compuesto se extrajo con 10 % de MeOH/DCM (5x) y 20 % de THF en EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto. El material en bruto se recristalizó con dietil éter para producir el producto.

ES/MS: 151,0 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,38 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)

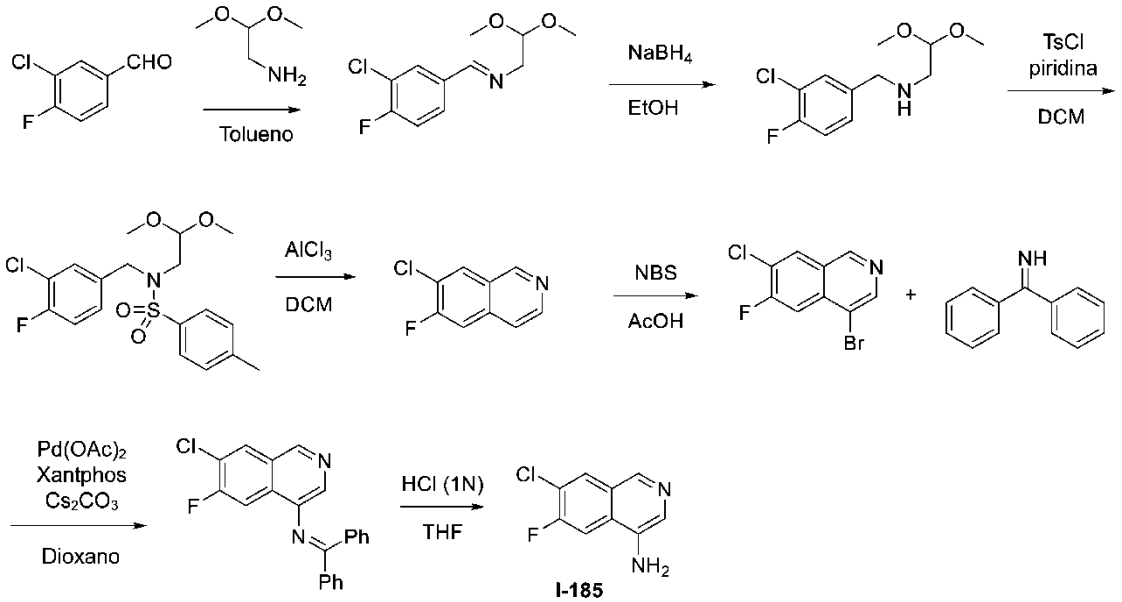
Preparación del Intermedio I-184:



I-184

1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-amina (I-184): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 4-bromo-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina.

Preparación del Intermedio I-185:



I-185

(E)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2,2-dimetoxietil)metanimina: A una solución de 3-cloro-4-fluorobenzaldehído (10 g, 63,1 mmol, 1 eq.) en tolueno

(100 ml) se añadió 2,2-dimetoxietanamina (7,0 g, 66,2 mmol, 7,2 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 horas. La reacción se enfrió y la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se usó hacia adelante.

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 4,62 - 4,56 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 2H), 3,34 (s, 6H).

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina: A una solución de (E)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-(2,2-dimetoxietil)metanimina (15 g, 61,1 mmol, 1 eq) en etanol (150 ml) se le añadió $NaBH_4$ (3,5 g, 91,6 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 45 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

MS (ESI): *m*/*z* = 248,0 ($M+H^+$).

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbencenosulfonamida: A una solución de N-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)metil]-2,2-dimetoxi-etanamina (23,8 g, 96,0 mmol, 1 eq) en DCM (40 ml) y piridina (4 ml) se le añadió cloruro de 4-metilsulfonilo (29,3 g, 153,6 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 ml) y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El

residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 2,1, 7,0 Hz, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 4,34 - 4,31 (m, 2H), 4,29 - 4,26 (m, 1H), 3,18 (s, 6H), 3,13 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

7-cloro-6-fluoroisoquinolina: A una solución de N-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) metil]-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metil-bencensulfonamida (17,1 g, 42,7 mmol, 1 eq) en DCM (250 ml) se le añadió $AlCl_3$ (34,1 g, 256,1 mmol, 14,0 ml, 6 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (1000 ml) a 20 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (3 x 300 ml) y se lavó con H_2O (3 x 200 ml), secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

MS (ESI): m/z = 182,1 ($M+H^+$).

4-bromo-7-cloro-6-fluoroidoquinolina: A una solución de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5 g, 27,5 mmol, 1 eq) en AcOH (50 ml) se añadió NBS (5,4 g, 30,3 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

MS (ESI): m/z = 260,0 ($M+H^+$).

N-(7-cloro-6-fluoroisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina Una mezcla de 4-bromo-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1,1 g, 4,2 mmol, 1 eq.) en dioxano (15 ml),

difenilmetanimina (918,4 mg, 5,1 mmol, 850,4 µl), Xantphos (488,7 mg, 844,6 µmol) y Cs_2CO_3 (1,4 g, 4,2 mmol) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después se añadió $Pd(OAc)_2$ (9,5 mg, 42,2 µmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (2 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se usó hacia adelante.

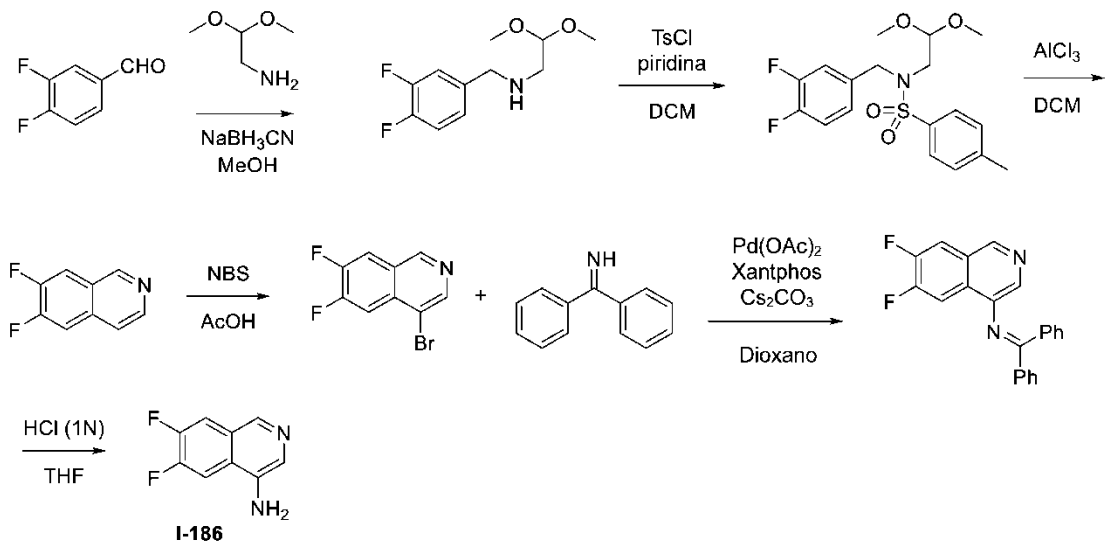
MS (ESI): *m*/*z* = 361,0 ($M+H^+$).

7-cloro-6-fluoroisoquinolin-4-amina (I-185): A una solución de N-(7-cloro-6-fluoro-4-isoquinolil)-1,1-difenil-metanimina (2,6 g, 7,2 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) se le añadió HCl (1 M, 28,8 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con KOH (ac.) para ajustar el pH >7, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml); Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente EtOAc/ éter de petróleo) para dar el producto.

MS (ESI): *m*/*z* = 197,2 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,15 - 3,89 (m, 2H).

Preparación del Intermedio I-186:



N-(3,4-difluorobencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina: A una solución de 3,4-difluorobenzaldehído (20 g, 140,7 mmol, 15,3 ml, 1 eq.) en MeOH (200 ml) se le añadió 2,2-dimetoxietanamina (15,5 g, 147,8 mmol, 16,1 ml). La mezcla se agitó a 65 °C durante 12 horas, después se añadió $NaBH_3$ (44,2 g, 703,7 mmol, 5 eq), y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se diluyó con H_2O (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se usó hacia adelante.

MS (ESI): *m/z* = 232,1 ($M+H^+$).

N-(3,4-difluorobencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbencenosulfonamida: A una solución de N-(3,4-difluorobencil)-2,2-dimetoxietan-1-amina (30 g, 129,7 mmol, 1 eq.) en DCM (200 ml) se le añadió piridina (58,8 g, 743,4 mmol, 60,0 ml). A esta mezcla se le añadió TsCl (14,6 g, 207,6 mmol) como una solución en DCM (100 ml)

a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,23 (s, 6H), 3,19 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).

6,7-difluoroisoquinolina: A una solución de N-(3,4-difluorobenzilo)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbenzenosulfonamida (27 g, 70,0 mmol, 1 equiv.) en DCM (300 ml) se añadió $AlCl_3O$ (56,0 g, 420,3 mmol, 27,8 ml, 6 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (300 ml) y DCM (200 ml) a 20 °C. La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

MS (ESI): m/z = 166,1 ($M+H^+$).

4-bromo-6,7-difluoroisoquinolina: A una solución de 6,7-difluoroisoquinolina (4 g, 24,2 mmol, 1 eq) en AcOH (50 ml) se añadió NBS (4,7 g, 26,6 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

MS (ESI): m/z = 244,0 ($M+H^+$).

N-(6,7-difluoroisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina: Una mezcla de 4-bromo-6,7-difluoro-isoquinolina (1,1 g, 4,5 mmol, 1 eq.) en dioxano (15 ml), difenilmetanimina (980,3 mg, 5,4 mmol, 907,7 µl), Xantphos (521,6 mg, 901,5 umol) y Cs_2CO_3 (1,5 g, 4,5 mmol) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después se añadió $Pd(OAc)_2$ (10,2 mg, 45,1 µmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se usó hacia adelante.

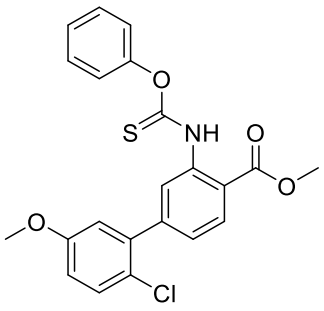
MS (ESI): *m*/*z* = 345,1 ($M+H^+$).

6,7-difluoroisoquinolin-4-amina (I-186): A una solución de N-(6,7-difluoroisoquinolin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (1,5 g, 4,4 mmol, 1 eq) en THF (25 ml) se añadió HCl (1 M, 4,4 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con KOH (solución acuosa) para ajustar el pH >7. La mezcla se diluyó con EtOAc (3 x 20 ml) y se lavó con H_2O (3 x 20 ml), y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d) δ 8,49 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 12,0, 7,6 Hz, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,83-7,87 ppm (m, 1H)

MS (ESI): *m*/*z* = 181,2 ($M+H^+$)

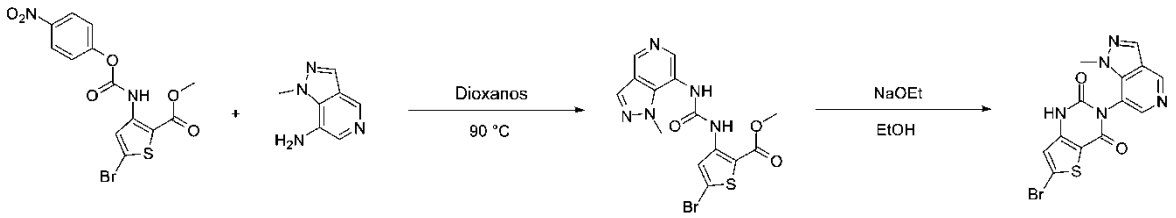
Preparación del Intermedio I-187:



I-187

2'-cloro-5'-metoxi-3-((fenoxioxicarbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (I-187): Se preparó de manera análoga a la de **I-132** al sustituir carbonocloridato de fenilo con carbonocloridotioato de O-fenilo.

Preparación del Intermedio I-188:



I-67 I-183 I-188

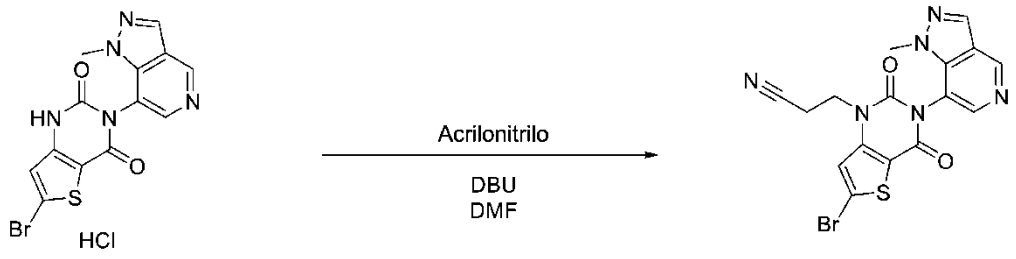
5-bromo-3-[(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)carbamoilamino]tiofeno-2-carboxilato de metilo: A una mezcla de 5-bromo-3-[(4-nitrofenoxi)carbonilamino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-67**) (7,50 g, 18,7 mmol) en dioxanos (93,5 ml), se le añadió 1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (**I-183**) (3,32 g, 22,4 mmol). La mezcla resultante después se tapó y se calentó a 90 °C

durante 16 horas. La suspensión resultante se enfrió después hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

6-bromo-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**I-188**): Después, se le añadió EtOH (58,4 ml) seguido de NaOEt (21 % de solución en EtOH, 13,2 ml) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida en donde se le añadió 300 ml de solución 1M ac. de HCl y secuencialmente se sonicó para dar **I-188** como una sal de HCl.

ES/MS: 379,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-189:



I-188 **I-189**

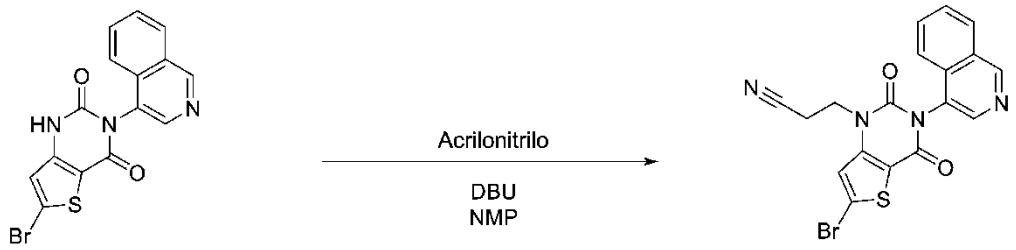
3-[6-bromo-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-189): A una solución de 6-bromo-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona;clorhidrato (**I-188**) (610 mg, 1,47 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió DBU (660 µl, 4,41 mmol) seguido de acrilonitrilo (2,90 ml, 44,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la

temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 432,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,44 (dt, J = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 4,31 (dt, J = 14,4, 6,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Preparación del Intermedio I-190:



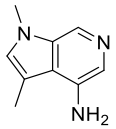
I-8 I-190

3-(6-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-190): A 6-bromo-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona;clorhidrato (**I-8**) (750 mg, 1,83 mmol) en NMP (1 ml) se le añadió acrilonitrilo (7,2 µl, 110 mmol) seguido de DBU (1,1 ml, 7,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, y el material en bruto se disolvió en acetona y se cargó seco sobre sílice. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 426,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 – 7,70 (m, 3H), 4,48 – 4,25 (m, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H).

Preparación del Intermedio I-191:

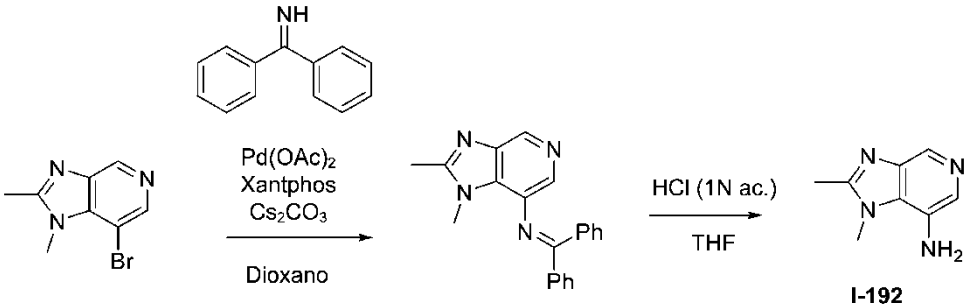


I-191

1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-amina (I-191): Se preparó de manera análoga a la de **I-85**, al sustituir 7-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina con 4-bromo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina.

ES/MS: 162,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-192:



I-192

N-(1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-il)-1,1-difenil-metanimina: A un 100 ml de RBF se le añadió 7-bromo-1,2-dimetil-imidazo[4,5-c]piridina (1 g, 4,42 mmol), difenilmetanimina (0,96 g, 5,31 mmol), $Pd(OAc)_2$ (99 mg, 0,44 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (514 mg, 0,89 mmol) y carbonato de cesio (2,16 g, 6,64 mmol). Se añadió dioxano (2 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 2 minutos. Se añadió un condensador de reflujo, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se enfrió secuencialmente hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite (se enjuagó con EtOAc), y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

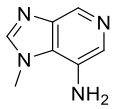
ES/MS: 326,9 ($M+H^+$).

1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-amina (I-192): A un vial se le añadió N-(1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-il)-1,1-difenil-metanimina (1,27 g, 3,89 mmol). Se añadió THF (15 ml) y HCl (1N acuoso; 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 sat. ac. y se extrajo con EtOAc (5x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron a presión reducida para producir el producto.

ES/MS: 163,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,23 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

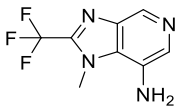
Preparación del Intermedio I-193:



I-193

1-metilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-SA-3): Se preparó de manera análoga a la de **I-192**, al sustituir 7-bromo-1,2-dimetil-imidazo[4,5-c]piridina con 7-bromo-1-metil-imidazo[4,5-c]piridina.

Preparación del Intermedio I-194:

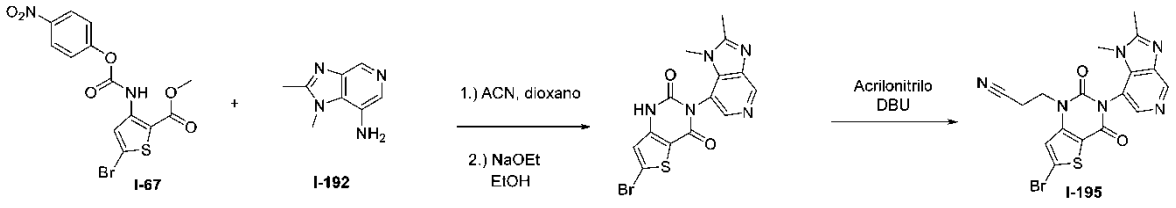


I-194

7-bromo-1-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (I-194): Se preparó de manera análoga a la de **I-85**, al sustituir 7-bromo-1,2-dimetil-imidazo[4,5-c]piridina con 1-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-7-amina.

ES/MS: 217,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-195:



I-67 **I-192** **I-195**

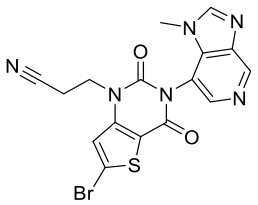
6-bromo-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona: A una suspensión de 5-bromo-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-67**) (700 mg, 1,74 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y dioxano (10 ml) se le añadió 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina **(I-192)** (311 mg, 1,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Posteriormente, la reacción se enfrió a 0 °C. Se formó un precipitado, y el precipitado se aisló mediante filtración. El precipitado se suspendió en EtOH (5 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió etóxido sódico (21 % en peso en EtOH; 0,72 ml, 2,09 mmol) a temperatura ambiente gota a gota, y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Aproximadamente la mitad del solvente se eliminó a presión reducida, y se le añadió HCl (1N, 4 ml). La mezcla se dejó reposar a 0 °C, después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración y se secó al aire para suministrar el producto como una sal de HCl.

ES/MS: 391,7 [M^+].

3-(6-bromo-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-195): A un vial de 40 ml con 6-bromo-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (sal de HCl) (700 mg, 1,63 mmol) en NMP (1 ml) se le añadió acrilonitrilo (6,42 ml, 98 mmol) seguido de DBU (1,22 ml, 8,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, y el material en bruto se disolvió en acetona y se cargó seco sobre sílice. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 444,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-196:

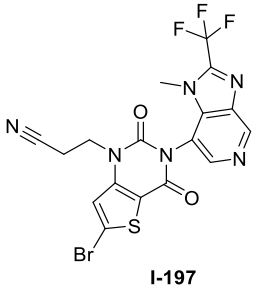


I-196

3-(6-bromo-3-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-196): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-192) con 1-metilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-193).

ES/MS: 430,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-197:



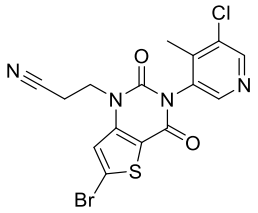
I-197

3-(6-bromo-3-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-197): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-

c]piridin-7-amina **(I-192)** con 7-bromo-1-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina **(I-194)**.

ES/MS: 498,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-198:

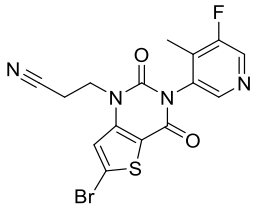


I-198

3-(6-bromo-3-(5-cloro-4-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-198): Se preparó de manera análoga a la de I-195, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-192) con 5-cloro-4-metilpiridin-3-amina.

ES/MS: 424,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-199:

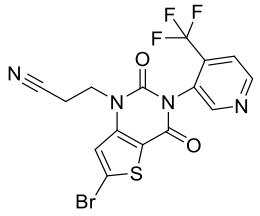


I-199

3-(6-bromo-3-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-199): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina **(I-192)** con 5-fluoro-4-metilpiridin-3-amina.

ES/MS: 408,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-200:

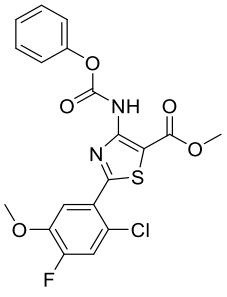


I-200

3-(6-bromo-2,4-dioxo-3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-200): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina **(I-192)** con 4-(trifluorometil)piridin-3-amina.

ES/MS: 444,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-201:

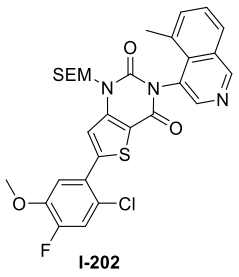


I-201

2-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-4-((fenoxicarbonil)amino)tiazol-5-carboxilato de metilo (I-201): Se preparó de manera análoga a la de **I-61**, al sustituir 4-amino-2-clorotiazol-5-carboxilato de metilo con 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de metilo.

ES/MS: 436,7 (M^+).

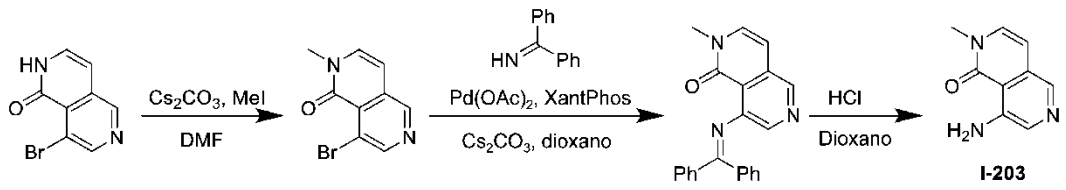
Preparación del Intermedio I-202:



I-202

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-metilisoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-202). Se preparó de manera análoga a la de I-120, al sustituir I-8 con el Ejemplo 560.

Preparación del Intermedio I-203:



I-203

8-bromo-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona: A una solución de 8-bromo-2H-2,6-naftiridin-1-ona (820 mg, 3,64 mmol, 1,0 equiv.) en DMF seca (12 ml, 0,3 M) se

añadió Cs_2CO_3 (1,54 g, 4,74 mmol, 1,3 equiv.) seguido de MeI (0,3 ml, 4,74 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas y se enfrió secuencialmente hasta la temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (20 ml) seguido de H_2O (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H_2O (3 x 10 ml), salmuera (10 ml), seco sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

ES/MS: 238,80 (M^+).

8-((difenilmetileno)amino)-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona: A un matraz de 100 ml secado con llama se le añadió 8-bromo-2-metil-2,6-naftiridin-1-ona (870 mg, 3,64 mmol, 1,0 equiv.), acetato de paladio(II) (82 mg, 0,36 mmol, 10 % molar), Xantphos (421 mg, 0,73 mmol, 20 % molar), carbonato de cesio (1,2 g, 3,64 mmol, 1,0 equiv.) y benzofenona imina (800 mg, 4,37 mmol, 0,73 ml, 1,2 equiv.) seguido de dioxano (16 ml, 0,2 M). Toda la mezcla de reacción se desgasificó con Ar durante 10 min y posteriormente se calentó a 90 °C durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos (1:5)) para proporcionar el producto.

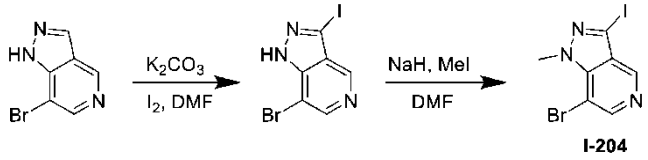
ES/MS: 339,9 (M^+).

8-amino-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (I-203): A una solución en agitación de 8-((difenilmetilen)amino)-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (1,0 g, 2,95 mmol) en dioxano (3 ml, 1,2 M), se le añadió 4 M HCl (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual EtOAc (10 ml) y H_2O (10 ml). Las capas se separaron, y el pH de la capa acuosa se basificó usando $NaHCO_3$. Posteriormente se añadió EtOAC (10 ml), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAC (2 x 5 ml). Las capas

orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron para suministrar el intermedio diana **I-203**.

ES/MS: 176,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-204:



I-204

7-bromo-3-yodo-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridina: A una solución en agitación de 7-bromo-1 *H*-pirazolo[4,3-c]piridina (1,0 g, 5,1 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (9 ml, 0,56 M) se le añadió K_2CO_3 (1,40 g, 10,1 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente seguido de I_2 (2,56 g, 10,1 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción completa se calentó secuencialmente a 65 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (150 ml), seguido de lavado con $Na_2S_2O_3$ saturado (2 x 50 ml), se secó con NaCl saturado (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio y se usó sin purificación adicional.

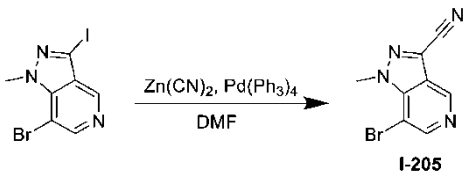
ES/MS: 324,80 [M^+].

7-bromo-3-yodo-1-metil-pirazolo[4,3-c]piridina (I-204): A una solución en agitación de 7-bromo-3-yodo-1*H* -pirazolo[4,3-c]piridina (1,25 g, 3,86 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (7 ml, 0,58 M) a 0 °C se le añadió por porciones de 60 % de NaH (200 mg, 5,0 mmol, 1,3 equiv.) La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora después de lo que se le añadió MeI (0,26 ml, 4,24 mmol, 1,1 equiv.). Después

de 30 minutos, se formó un precipitado, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O frío (10 ml) y se filtra para suministrar una mezcla 80:20 de *N*-isómeros. Después, la mezcla se purificó por cromatografía de sílice (eluyente: EtOAc en hexanos (100 % de hexanos a 20 % d eEtOAc) para proporcionar el producto deseado **I-204**.

ES/MS: 337,6 [M^+].

Preparación del Intermedio I-205:

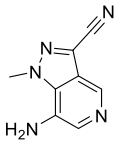


I-205

1-metilpirazolo[4,3-c]piridina-3,7-dicarbonitrilo (I-205): A un vial de microondas de 20 ml se le añadió 7-bromo-3-yodo-1-metil-pirazolo[4,3-c]piridina (**I-204**) (411 mg, 0,12 mmol), cianuro de cinc (171 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv.), y $Pd(PPh_3)_4$ (141 mg, 0,12 mmol, 10 % mol) seguido de DMF (6,2 ml, 0,02 M). El vial se tapó y se desgasificó con Ar después de lo cual la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (**I-205**).

ES/MS: 236,80 (M+).

Preparación del Intermedio I-206:

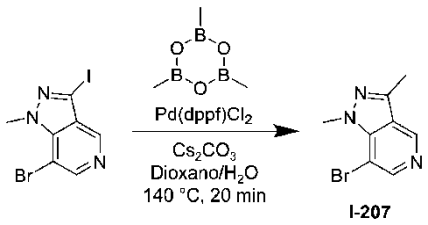


I-206

7-amino-1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carbonitrilo (I-206): Se preparó de manera análoga a la de I-7, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con **I-205**.

ES/MS: 174,0 (M+).

Preparación del Intermedio I-207:



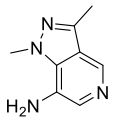
I-207

7-bromo-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (I-207): A un vial de microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 7-bromo-3-iodo-1-metil-pirazolo[4,3-c]piridina (**I-204**) (250 mg, 0,74 mmol, 1,0 equiv.), $PdCl_2$(dppf) (55 mg, 0,074 mmol, 10 % mol), carbonato de cesio (307 mg, 2,2 mmol, 3,0 equiv.), y trimetilboroxina (0,62 ml, 2,2 mmol, 3,0 equiv.) seguido de dioxano/H_2O (2,5 ml, 5 % de agua, 0,4 M). La mezcla de reacción se selló con teflón, se desgasificó bajo Ar (5 minutos), y se calentó a 120 °C en irradiación de

microondas durante 25 minutos. El producto en bruto se filtró a través de celite, se concentró, y se usó para la siguiente etapa.

ES/MS: 225,90 (M^+).

Preparación del Intermedio I-208:

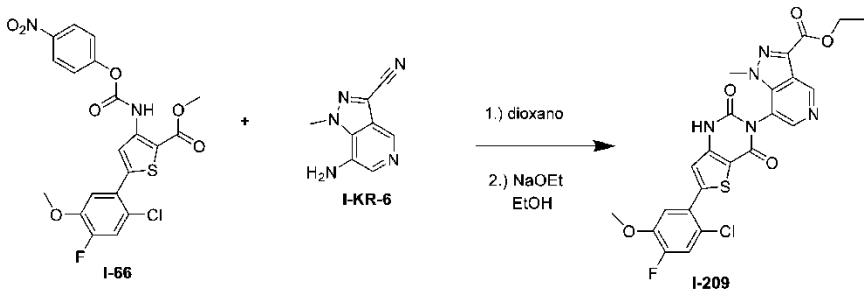


I-208

1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (I-208): Se preparó de manera análoga a la de I-7, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con **I-207**.

ES/MS: 163,0 (M+).

Preparación del Intermedio I-209:



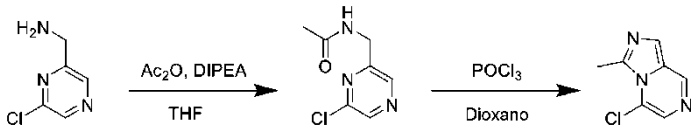
I-66 + I-KR-6 → I-209

7-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]-1-metil-pirazolo[4,3-c]pirridina-3-carboxilato de etilo (I-209): A una suspensión de 5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[(4-nitrofenoxi)carbonilamino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-66) (60 mg, 0,125 mmol) en dioxano (0,62 ml) se le añadió

7-amino-1-metil-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carbonitrilo (**I-206**) (26 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, el precipitado se suspendió en EtOH (0,4 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió etóxido sódico (21 % en peso en EtOH; 0,06 ml, 0,19 mmol) a temperatura ambiente gota a gota, y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Aproximadamente la mitad del solvente se eliminó a presión reducida y se le añadió HCl (1N, 4 ml), tras lo cual se formó un precipitado. El sólido se recogió a través de filtración y se secó sobre aire para dar el compuesto del título **I-209**.

ES/MS: 529,7 [M^+].

Preparación del Intermedio I-210:



I-210

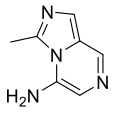
N-[(6-cloropirazin-2-il)metil]acetamida: A una solución en agitación de (6-cloropirazin-2-il)metanamina de metilo (3,0 g, 21 mmol) en dioxano (70 ml, 0,3 M) se le añadió anhídrido acético (3,2 g, 31,3 mmol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/hex para suministrar el producto.

ES/MS: 185,9 [M^+].

5-cloro-3-metil-imidazo[1,5-a]pirazina (I-210): A una solución en agitación de (6-cloropirazin-2-il)metanamina (3,0 g, 21 mmol) en dioxano (40 ml, 0,52 M) se le añadió $POCl_3$ (2,26 ml, 24,2 mmol, 1,5 equiv.) La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente después de lo cual H_2O caliente (4 ml) se le añadió lentamente a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ saturado se añadió lentamente. Las particiones se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 167,9 [M^+].

Preparación del Intermedio I-211:

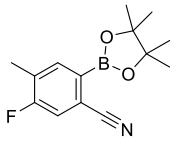


I-211

3-metilimidazo[1,5-a]pirazin-5-amina (I-211): Se preparó de manera análoga a la de I-7, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con **I-210**.

ES/MS: 149,0 (M+).

Preparación del Intermedio I-212:

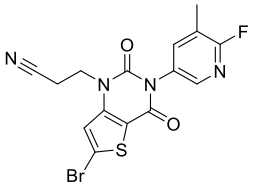


I-212

5-fluoro-4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (I-212): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 2-bromo-5-fluoro-4-metil-benzonitrilo.

ES/MS: 261,9 (M+).

Preparación del Intermedio I-213:

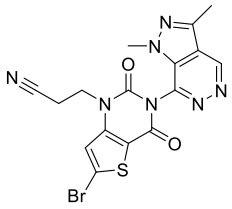


I-213

3-[6-bromo-3-(6-fluoro-5-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-213): Se preparó de manera análoga a la de I-195, al sustituir de I-192 con 6-fluoro-5-metil-piridin-3-amina.

ES/MS: 409,7 (M+).

Preparación del Intermedio I-214:

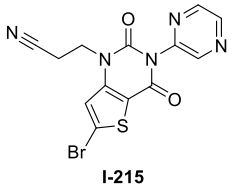


I-214

3-[6-bromo-3-(1,3-dimetilpirazolo[3,4-d]piridazin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-214): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir **I-192** con 1,3-dimetilpirazolo[3,4-d]piridazin-7-amina;clorhidrato.

ES/MS: 446,7 (M+).

Preparación del Intermedio I-215:

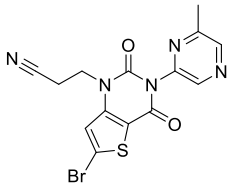


I-215

3-(6-bromo-2,4-dioxo-3-pirazin-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il)propanenitrilo (I-215): Se preparó de manera análoga a la de I-195, al sustituir I-192 con pirazin-2-amina.

ES/MS: 378,7 (M+).

Preparación del Intermedio I-216:

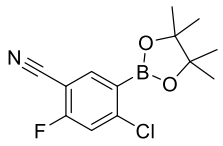


I-216

3-[6-bromo-3-(6-metilpirazin-2-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-216): Se preparó de manera análoga a la de I-195, al sustituir I-192 con 6-metilpirazin-2-amina.

ES/MS: 391,8 (M+).

Preparación del Intermedio I-217:

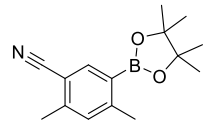


I-217

4-cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (I-217): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-benzonitrilo.

ES/MS: 281,9 (M+).

Preparación del Intermedio I-218:

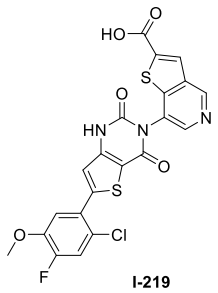


I-218

2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (I-218): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 5-bromo-2,4-dimetil-benzonitrilo.

ES/MS: 258,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-219:

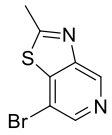


I-219

Ácido 7-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]tieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo (I-219): Se preparó de manera análoga a la de I-127, al sustituir I-125 con I-117.

ES/MS: 503,7 (M+).

Preparación del Intermedio I-220:

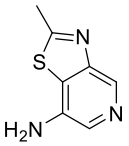


I-220

7-bromo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (I-220): Se preparó de manera análoga a la de **I-109** al sustituir ácido fórmico con ácido acético.

ES/MS: 230,8 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-221:

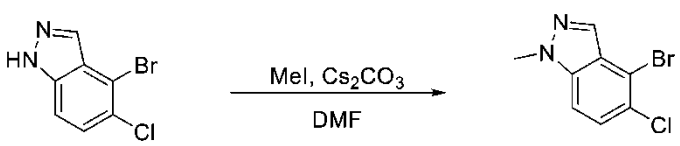


I-221

2-metitiazolo[4,5-c]piridin-7-amina (I-221): Se preparó de manera análoga a la de I-7, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con **I-220**.

ES/MS: 165,9 (M+).

Preparación del Intermedio I-222:

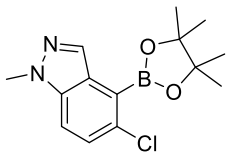


I-222

4-bromo-5-cloro-1-metil-indazol (1-222): A una solución de 4-bromo-5-cloro-1H-indazol (500 mg, 2,16 mmol) en DMF (1,08 ml) bajo Ar se le añadió Cs_2CO_3 (704 mg, 2,16 mmol) seguido por la adición gota a gota de MeI (0,15 ml, 2,38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera (3 X 10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida. Después, el material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para producir el producto.

ES/MS: 246,8 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-223:

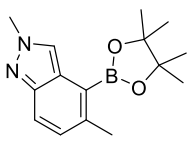


I-223

5-cloro-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol (I-223): Se preparó de manera análoga a la de I-103, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con I-222.

ES/MS: 292,9 (M+).

Preparación del Intermedio I-224:

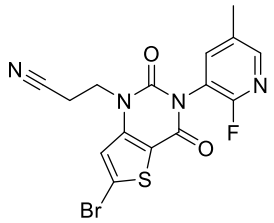


I-224

2,5-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol (I-224): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 4-bromo-2,5-dimetil-indazol.

ES/MS: 273,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-225:

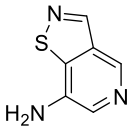


I-225

3-[6-bromo-3-(2-fluoro-5-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-225): Se preparó de manera análoga a la de I-195, al sustituir de I-192 con 2-fluoro-5-metil-piridin-3-amina.

ES/MS: 355,7 (M+).

Preparación del Intermedio I-226:

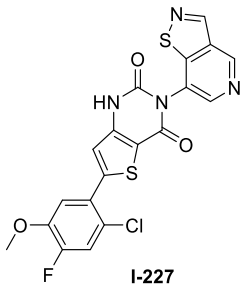


I-226

isotiazolo[4,5-c]piridin-7-amina (I-226): Se preparó de manera análoga a la de **I-7**, al sustituir 4-bromo-6-metil-isoquinolina con 7-bromoisotiazolo[4,5-c]piridina.

ES/MS: 151,9 ($M+H^+$).

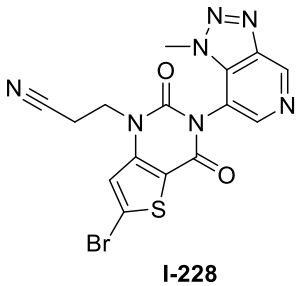
Preparación del Intermedio I-227:



I-227

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-isotiazolo[4,5-c]piridin-7-il-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (I-227): Se preparó de manera análoga a la de I-124, al sustituir I-65 con I-66 y al sustituir 4-aminoisoquinolina-6-carboxilato de metilo con I-226.

Preparación del Intermedio I-228:

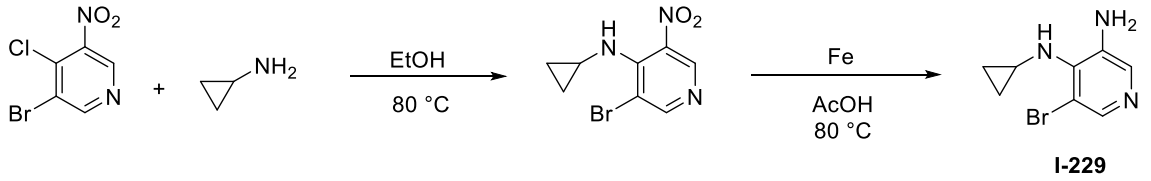


I-228

3-[6-bromo-3-(1-metiltriazolo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-228): Se preparó de manera análoga a la de I-195, al sustituir I-192 con I-281.

ES/MS: 433,7 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-229:



I-229

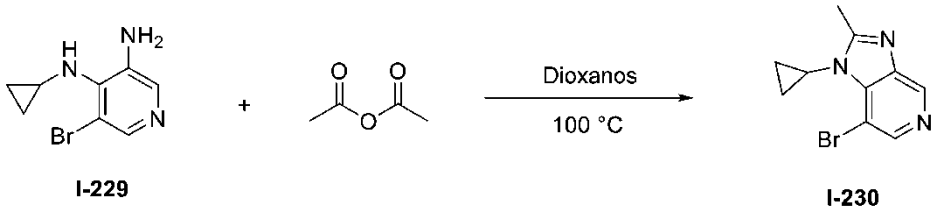
3-bromo-N-ciclopropil-5-nitro-piridin-4-amina: A una solución de 3-bromo-4-cloro-5-nitro-piridina (10,0 g, 42,1 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió ciclopropanamina (4,38 ml, 63,2 mmol). La mezcla después se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se disolvió en agua. Después, la solución acuosa se extrajo con 3 X 50 ml de DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el producto sin necesidad de purificación adicional.

ES/MS: 257,9 (M+).

5-bromo-N4-ciclopropil-3,4-diamina (I-229): A una solución en agitación de 3-bromo-N-ciclopropil-5-nitro-piridin-4-amina (8,00 g, 31,0 mmol) en AcOH (136 ml) se le añadió polvo de hierro (8,66 g, 155 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 90 minutos, después de lo cual, la mezcla resultante se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Después, el material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para producir el producto.

ES/MS: 227,9 (M+).

Preparación del Intermedio I-230:

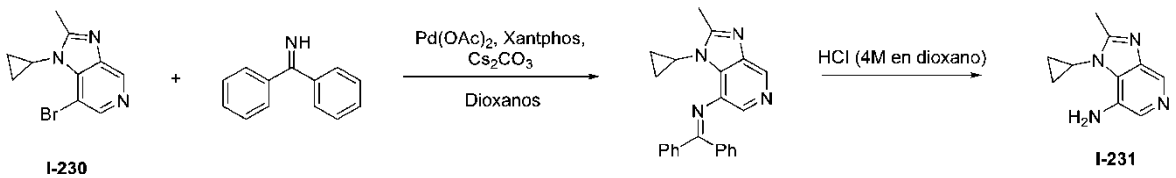


I-229 I-230

7-bromo-1-ciclopropil-2-metil-imidazo[4,5-c]piridina (I-230): A un vial de 40 ml que contenía una solución de **I-CS-13** (500 mg, 2,19 mmol) en dioxanos (9,13 ml) a 100 °C se le añadió gota a gota una solución de anhídrido acético (0,21 ml, 2,24 mmol) en dioxanos (5,46 ml) bajo Ar. La mezcla después se agitó a 100 °C durante 12 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se disolvió después en EtOAc y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. Después, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. Después, el residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para producir el producto.

ES/MS: 251,8 (M+).

Preparación del Intermedio I-231:



I-230 I-231

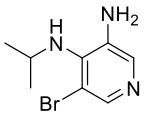
N-(1-ciclopropil-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-1,1-difenil-metanimina: A un vial que contiene una solución de **I-230** (387 mg, 1,54 mmol) en dioxanos (7,70 ml) se le añadió secuencialmente $Pd(OAc)_2$ (34,5 mg, 10 % mol), Xantphos (178 mg, 20 % mol), Cs_2CO_3 (500 mg, 1,54 mmol), y benzofenona imina (0,31 ml, 1,84 mmol). La mezcla resultante se desgasificó después con Ar durante 30 segundos, se tapó, y se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo Ar. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: MeOH en DCM) para producir el producto.

ES/MS: 352,9 (M+).

1-ciclopropil-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-231): A un RBF que contenía N-(1-ciclopropil-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-1,1-difenil-metanimina (379 mg, 1,08 mmol) se le añadió HCl (4 M en dioxanos) (5,40 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, en donde se formó un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con agua para producir el producto como una sal de HCl.

ES/MS: 189,0 (M+).

Preparación del Intermedio I-232:

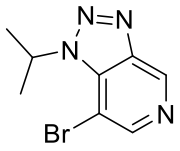


I-232

5-bromo-N4-isopropil-piridina-3,4-diamina (I-232): Se preparó de manera análoga a la de I-229, al sustituir ciclopropanamina con isopropilamina.

ES/MS: 231,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-233:

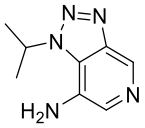


I-233

7-bromo-1-isopropil-triazolo[4,5-c]piridina (I-233): Se preparó de manera análoga a la de **I-281**, al sustituir 5-bromo-N4-metil-piridina-3,4-diamina con **I-232**.

ES/MS: 242,9 ($M+H^+$).

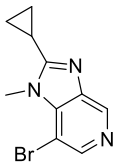
Preparación del Intermedio I-234:



I-234

isopropiltriazolo[4,5-c]piridin-7-amina (I-234): Se preparó de manera análoga a la de I-230, al sustituir I-229 con I-233.

Preparación del Intermedio I-235:

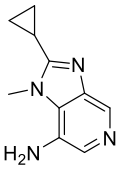


I-235

7-bromo-2-ciclopropil-1-metil-imidazo[4,5-c]piridina (I-235): Se preparó de manera análoga a la de **I-230**, al sustituir **I-229** con 5-bromo-N4-metil-piridina-3,4-diamina y al sustituir anhídrido acético con anhídrido ciclopropancarboxílico.

ES/MS: 253,8 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-236:

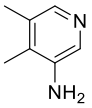


I-236

2-ciclopropil-1-metil-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-236): Se preparó de manera análoga a la de I-231, al sustituir I-230 con I-235.

ES/MS: 189,0 ($M+H^+$).

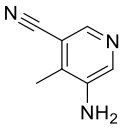
Preparación del Intermedio I-237:



I-237

4,5-dimetilpiridin-3-amina (I-237): Se preparó de manera análoga a la de **I-192**, al sustituir 7-bromo-1,2-dimetil-imidazo[4,5-c]piridina con 3-bromo-4,5-dimetil-piridina.

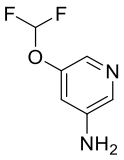
Preparación del Intermedio I-238:



I-238

5-amino-4-metil-piridina-3-carbonitrilo (I-238): Se preparó de manera análoga a la de **I-192**, al sustituir 7-bromo-1,2-dimetil-imidazo[4,5-c]piridina con 5-bromo-4-metil-piridina-3-carbonitrilo.

Preparación del Intermedio I-239:

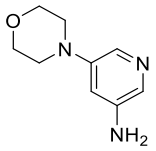


I-239

5-(difluorometoxi)piridin-3-amina (I-239): Se preparó de manera análoga a la de **I-192**, al sustituir 7-bromo-1,2-dimetil-imidazo[4,5-c]piridina con 3-bromo-5-(difluorometoxi)piridina.

ES/MS: 160,93 (M^+).

Preparación del Intermedio I-240:

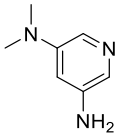


I-240

5-morfolinopiridin-3-amina (I-240): Se preparó de manera análoga a la de **I-192**, al sustituir 7-bromo-1,2-dimetil-imidazo[4,5-c]piridina con 4-(5-bromo-3-piridil)morfolino.

ES/MS: 180,00 ($M+H^+$).

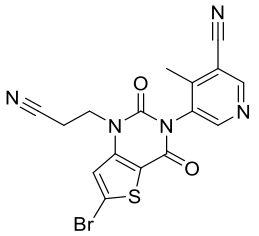
Preparación del Intermedio I-241:



I-241

N3,N3-dimetilpiridina-3,5-diamina (I-241): Se preparó de manera análoga a la de **I-192**, al sustituir 7-bromo-1,2-dimetil-imidazo[4,5-c]piridina con 5-bromo-N,N-dimetil-piridin-3-amina.

Preparación del Intermedio I-242:

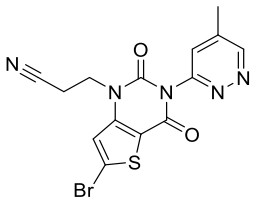


I-242

5-(6-bromo-1-(2-cianoetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)-4-metilnicotinonitrilo (I-242): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina **(I-192)** con 5-amino-4-metil-piridina-3-carbonitrilo **(I-238)**.

ES/MS: 416,49 (M^+).

Preparación del Intermedio I-243:

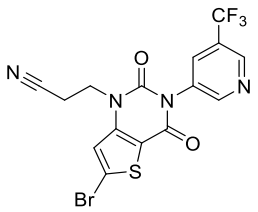


I-243

3-[6-bromo-3-(5-metilpiridazin-3-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-243): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina **(I-192)** con 5-metilpiridazin-3-amina.

ES/MS: 392,80 (M^+).

Preparación del Intermedio I-244:

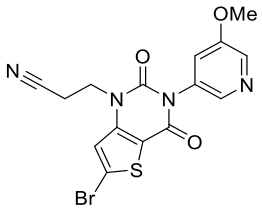


I-244

3-[6-bromo-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-3-piridil]tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-244): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina **(I-192)** con 5-(trifluorometil)piridin-3-amina.

ES/MS: 444,60 (M^+).

Preparación del Intermedio I-245:

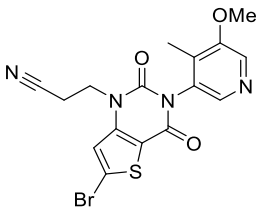


I-245

3-[6-bromo-3-(5-metoxi-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-245): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina **(I-192)** con 5-metoxipiridin-3-amina.

ES/MS: 385,70 (M^+).

Preparación del Intermedio I-246:

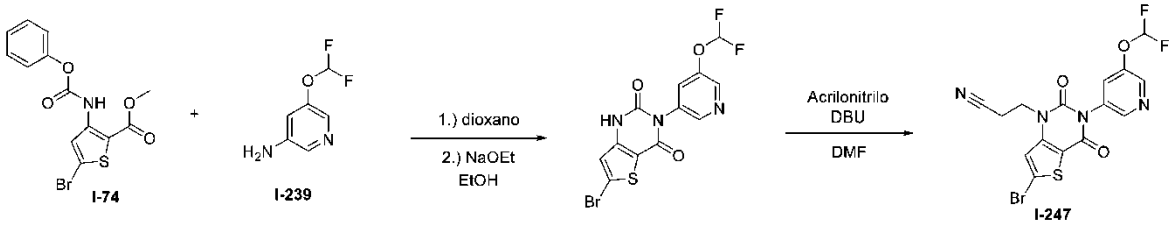


I-246

3-[6-bromo-3-(5-metoxi-4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-246): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina **(I-192)** con 5-metoxi-4-metil-piridin-3-amina.

ES/MS: 420,70 (M^+).

Preparación del Intermedio I-247:



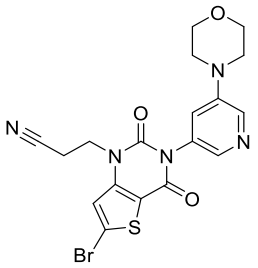
6-bromo-3-[5-(difluorometoxi)-3-piridil]-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona: A una suspensión de 5-bromo-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-74**) (780 g, 2,19 mmol) en dioxano (7,4 ml) se le añadió 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina (sal de HCl) **(I-239)** (517 mg, 2,63 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,19 ml, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante la noche. Después de lo cual la mezcla de reacción se concentró y se desplazó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. La mezcla bruta se suspendió en EtOH (12 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió etóxido sódico (21 % en peso en EtOH; 2,75 ml, 8,76 mmol) a temperatura ambiente gota a gota, y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida, y se le añadió EtOAc (6 ml), HCl (1N, 6 ml) respectivamente. La mezcla se agitó a 0 °C, después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración y se secó al aire para suministrar el producto como una sal de HCl.

ES/MS: 389,70 [M^+].

3-[6-bromo-3-[5-(difluorometoxi)-3-piridil]-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-247): A un vial de 40 ml con 6-bromo-3-[5-(difluorometoxi)-3-piridil]-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (sal de HCl) (850 mg, 2,00 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió acrilonitrilo (7,86 ml, 120 mmol) seguido de DBU (0,90 ml, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, y el material en bruto se disolvió en DCM y se cargó seco sobre sílice. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 444,60 [$M+H^+$].

Preparación del Intermedio I-248:

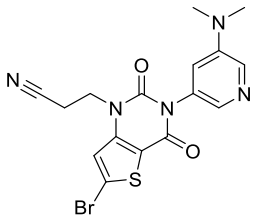


I-248

3-[6-bromo-3-(5-morfolino-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-248): Se preparó de manera análoga a la de **I-247**, al sustituir 5(difluorometoxi)piridin-3-amina **(I-239)** con 5-morfolinopiridin-3-amina **(I-240)**.

ES/MS: 463,70 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-249:

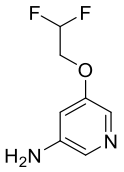


I-249

3-[6-bromo-3-[5-(dimetilamino)-3-piridil]-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-249): Se preparó de manera análoga a la de **I-247**, al sustituir 5(difluorometoxi)piridin-3-amina **(I-239)** con N5,N5-dimetilpiridina-3,5-diamina **(I-241)**.

ES/MS: 421,70 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-250:

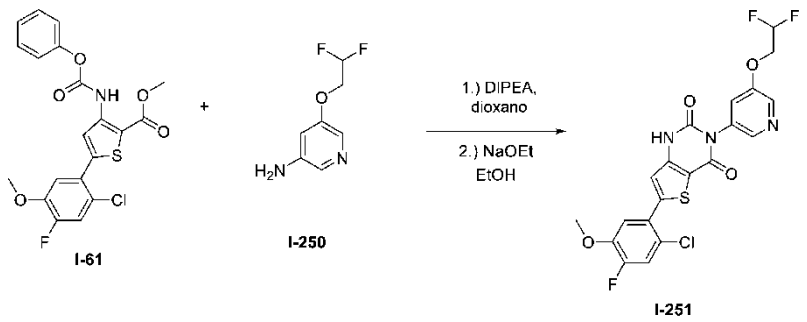


I-250

5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-amina (I-250): Se preparó de manera análoga a la de I-173, al sustituir 2,2,2-trifluoroetanol con 2,2-difluoroetanol.

ES/MS: 175,00 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-251:



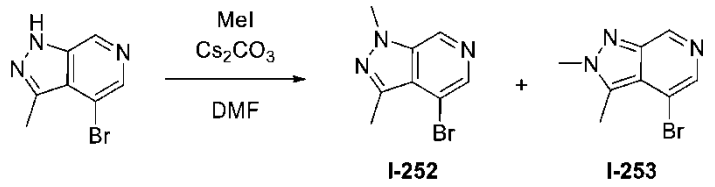
I-61 + **I-250** → **I-251**

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[5-(2,2-difluoroetoxi)-3-piridil]-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (I-251): A una suspensión de 5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-61**) (940 mg, 2,16 mmol) en dioxano (7 ml) se le añadió 5- (2,2-difluoroetoxi)piridin-3-amina (**I-250**) (451 mg, 2,59 mmol), DIPEA (1,18 ml, 8,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante la noche. Después de lo cual la mezcla de

reacción se concentró y se desplazó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. La mezcla bruta se suspendió en EtOH (12,5 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió etóxido sódico (21 % en peso en EtOH; 2,71 ml, 8,64 mmol) a temperatura ambiente gota a gota, y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida, y se le añadió EtOAc (10 ml), HCl (1N, 10 ml) respectivamente. La mezcla se agitó a 0 °C, después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración y se secó al aire para suministrar el producto como una sal de HCl.

ES/MS: 483,70 [M^+].

Preparación de los Intermedios I-252 e I-253:



I-252 I-253

4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (I-252) y 4-bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina (I-253): A 4-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (500 mg, 2,4 mmol, 1 equiv.) en DMF (1,2 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (768 mg, 2,4 mmol, 1 equiv.) seguido de MeI (0,16 ml, 2,6 mmol, 1,1 equiv.). Después de 16 horas, la mezcla se filtró, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (5 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc/hex seguido por MeOH/EtOAc) dio 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (**I-252**) (primera elución) y 4-bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina (**I-253**) (segunda elución).

I-252:

ES/MS: 225,9 ($M+H^+$).

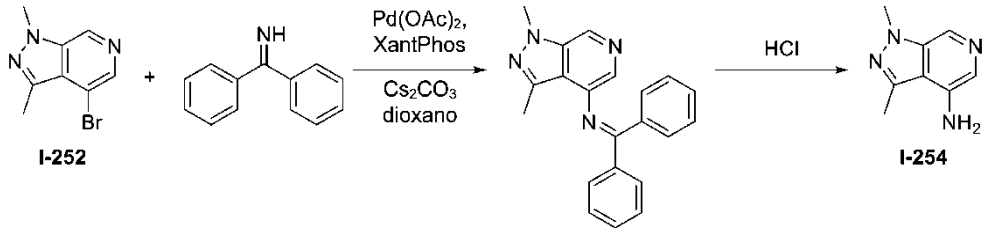
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

I-253:

ES/MS: 225,9 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I-254:



I-252 I-254

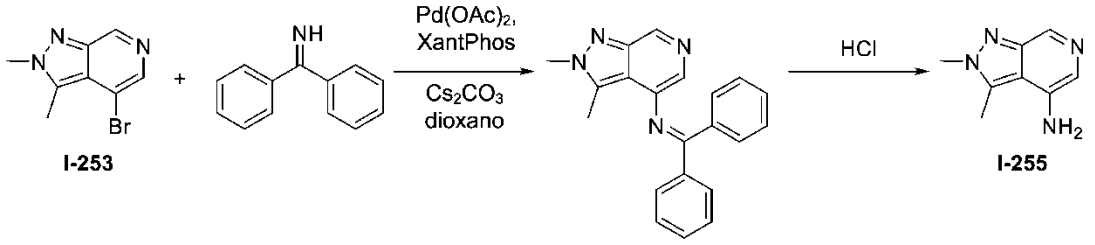
N-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-1,1-difenilmetanimina: A 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (**I-252**) (276 mg, 1,2 mmol, 1 equiv), $Pd(OAc)_2$ (27 mg, 0,12 mmol, 0,1 equiv.), Xantphos (141 mg, 0,24 mmol, 0,2 equiv.), y Cs_2CO_3 (397 mg, 1,2 mmol, 1 equiv.) en dioxano (6 ml) se le añadió benzofenona imina (0,25 ml, 1,5 mmol, 1,2 equiv.), y la mezcla se roció con Ar durante 15 minutos, se selló y se calentó a 100 °C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna (EtOAc/hex) dio el producto.

ES/MS: 327,00 [M+H].

1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina (I-254): A N-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (353 mg, 1,1 mmol, 1 equiv) en 2-MeTHF (5,4 ml) se le añadió 1 M HCl(ac.) (5,4 ml). Después de dos horas, las capas se separaron. El acuoso se lavó con 50 % de EtOAc/hex (2 x) y después se basificó con NaOH sólido. Después, el acuoso se extrajo con EtOAc (3 x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para producir el producto.

ES/MS: 163,09 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-255:



I-253 I-255

N-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-1,1-difenilmetanimina: A 4-bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina (**I-253**) (582 g, 2,6 mmol, 1 equiv), $Pd(OAc)_2$ (58 mg, 0,26 mmol, 0,1 equiv.), Xantphos (298 mg, 0,52 mmol, 0,2 equiv.), y Cs_2CO_3 (839 mg, 2,6 mmol, 1 equiv.) en dioxano (13 ml) se le añadió benzofenona imina (0,52 ml, 3,1 mmol, 1,2 equiv.), y la mezcla se roció con Ar durante 15 minutos, se selló y se calentó a 100 °C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró, y se

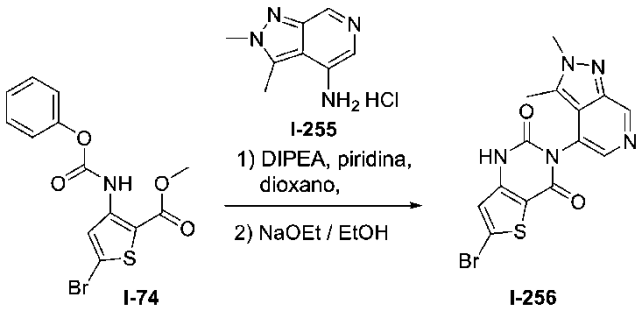
concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía de columna (MeOH/EtOAc) dio el producto.

ES/MS m/z: 327,00 [M+H].

2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina (I-255): A N-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-1,1-difenilmetanimina (108 mg, 0,33 mmol, 1 equiv) en 2-MeTHF (2 ml) se le añadió 1 M HCl(ac.) (2 ml). Después de dos horas, las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con 50 % de EtOAc/hex (2 x) y después se basificó con NaOH sólido. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x) y MeCN (2 x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para producir el producto.

ES/MS: 163,09 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-256:

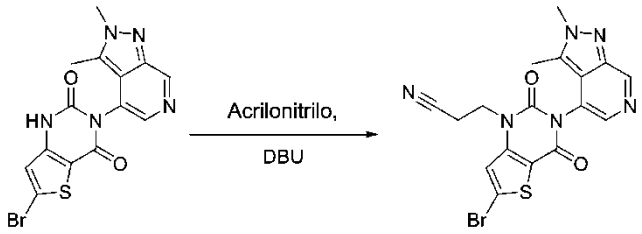


6-bromo-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-256): A una suspensión de 5-bromo-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-74**) (755 mg, 2,1 mmol, 1,0 equiv) y clorhidrato de 2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina (**I-255**) (463 mg, 2,3 mmol, 1,1 equiv) en 1,4-dioxano (9 ml) se le añadió DIPEA (1,6 ml, 1,8 mmol,

4,4 equiv) y piridina (0,17 ml, 2,1 mmol, 1 equiv), y la mezcla se calentó a 90 °C. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le añadió etanol (4 ml) y 20 % en peso de etóxido de sodio en etanol (5 ml). Después de 1 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. A la mezcla resultante se añadieron 1 M HCl (20 ml) y EtOAc (20 ml). La mezcla resultante se filtró y las capas se separaron. El acuoso se concentró *in vacuo* y se añadió a los sólidos filtrados secos para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

ES/MS: 391,8 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-257:

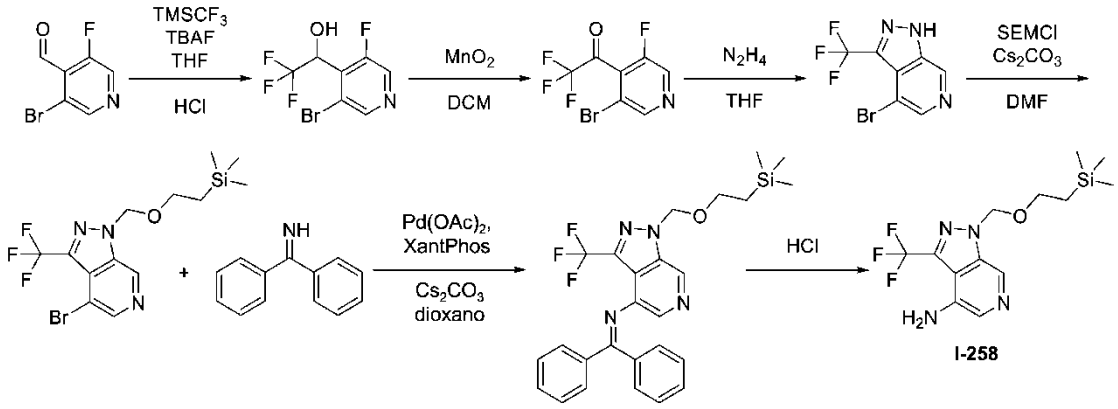


I-256 I-257

3-(6-bromo-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-257): A 6-bromo-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona bruto (**I-256**) se le añadió acrilonitrilo (19 ml) seguido de DBU (0,97 ml, 6,5 mmol) y se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía de sílice (EtOAc/hexanos seguido de MeOH/EtOAc) proporcionó el producto.

ES/MS: 444,8 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-258:



1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol: A 3-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído (500 mg, 2,5 mmol, 1 equiv.) en THF (7,5 ml) a 0 °C se le añadió $TMSCF_3$ (2 M in THF, 1,9 ml, 3,8 mmol, 1,5 equiv.) seguido de solución de TBAF (1 M en THF, 0,2 ml, 0,2 mmol, 0,08 equiv.). Después de 1 hora, se le añadió 1 M HCl (ac.) (7,5 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se neutralizó con NaOH sólido y se ajustó con 1 M NaOH (ac.). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía de sílice (EtOAc/hexanos) proporcionó el producto.

ES/MS: 273,8 ($M+H^+$).

1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona: A 1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroe13 gan-1-ol (6,0 g, 22 mmol, 1 equiv.) en DCM (220 ml) se le añadió MnO_2 activado (19 g, 220 mmol, 10 equiv.). Después de 24 horas, se le añadió más MnO_2 (9,5 g, 110 mmol, 5 equiv.). Después de 24 horas, la mezcla se filtró a través de celite, se enjuagó con DCM, y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

ES/MS: 289,8 ($M+H_2O^+$).

4-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina: A 1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (570 mg, 2,1 mmol, 1 equiv) en THF (10 ml) en un vial sellado se le añadió solución de hidrazina (1 M en THF, 2,5 ml, 2,5 mmol, 1,2 equiv) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía de sílice (EtOAc/hexanos) proporcionó el producto.

ES/MS: 265,8 ($M+H^+$).

4-bromo-3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina: A 4-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (280 mg, 1,0 mmol, 1 equiv.) en DMF (3,5 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (676 mg, 2,1 mmol, 2 equiv.) seguido de SEMCl (0,37 ml, 2,1 mmol, 2 equiv.). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc. La solución se lavó con salmuera (5 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía de sílice (EtOAc/hexanos) proporcionó el producto.

ES/MS: 395,8 ($M+H^+$).

1,1-difenil-N-(3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)metanimina: Una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (360 mg, 0,91 mmol, 1 equiv.), benzofenona imina (0,18 ml, 1,1 mmol, 1,2 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol, 0,1 equiv.), XantPhos (105 mg, 0,18 mmol, 0,2 equiv.), y Cs_2CO_3 (296 mg, 0,91 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (4,5 ml) se roció con Ar durante 15 minutos y después se calentó a 100 °C. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite, se

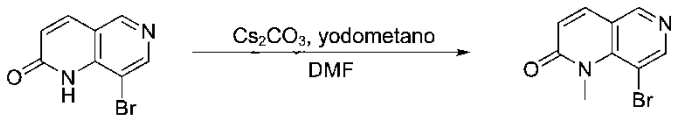
enjuagó con EtOAc, y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía de sílice (EtOAc/hexanos) proporcionó el producto.

ES/MS: 497,0 ($M+H^+$).

3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina (I-258): A 1,1-difenil-N-(3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)metanimina (400 mg, 0,81 mmol, 1 equiv.) en THF (4 ml) se le añadió 1 M HCl(aq) (4 ml). Después de 16 horas, la mezcla se diluyó con 50 % de EtOAc/hexano, las capas se separaron, y los orgánicos se extrajeron con 1 M HCl(ac.). La fase acuosa combinada se basificó con K_2CO_3. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto.

ES/MS: 333,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-259:



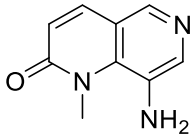
I-259

8-bromo-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (I-259): A una suspensión 8-bromo-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (como se describe en la preparación de **I-88**) (500 mg, 2,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato de cesio (724 mg, 2,2 mmol) y yodometano (0,14 ml, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró para eliminar sólidos

y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para obtener el título deseado.

ES/MS: 239,1 [M^+].

Preparación del Intermedio I-260:

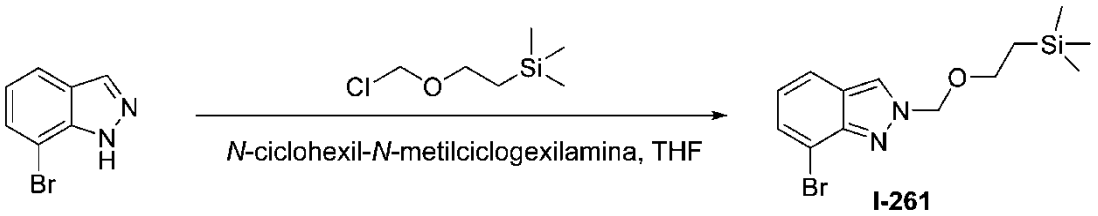


I-260

8-amino-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (I-260): Se preparó de manera análoga a la de **I-32**, al sustituir 4-clorocinolina con 8-bromo-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (**I-259**).

ES/MS: 176,2 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-261:



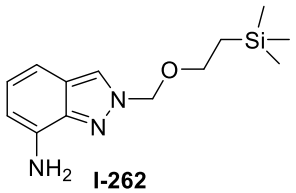
I-261

7-bromo-2-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol (I-261): A un suspensión de 7-bromo-1H-indazol (750 mg, 3,8 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (1 ml, 4,9 mmol) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1 ml,

5,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para obtener el título deseado.

ES/MS: 329,9 [M^+].

Preparación del Intermedio I-262:

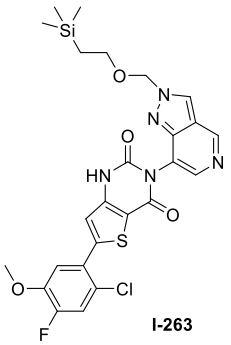


I-262

2-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-7-amina (I-262): Se preparó de manera análoga a la de **I-32**, al sustituir 4-clorocinolina con 7-bromo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol (**I-261**).

ES/MS: 265,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-263:

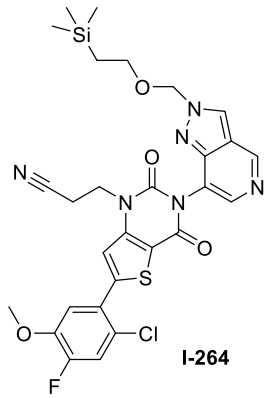


I-263

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-263): Se preparó de manera análoga a la del **Ejemplo 453**, al sustituir **I-64**con **I-66** e **I-91** con 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-7-amina (**I-262)**.

ES/MS: 574,3 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-264:

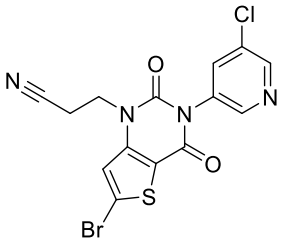


I-264

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanonitrilo (I-264): Se preparó de manera análoga a la del **Ejemplo 901 (del Procedimiento 105)**, al sustituir el Ejemplo 899 con **I-263**.

ES/MS: 627,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-265:

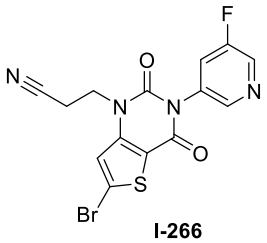


I-265

3-(6-bromo-3-(5-cloropiridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-metilpropanamida (I-265): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina **(I-192)** con 5-cloropiridin-3-amina.

ES/MS: 413,1 (M^+).

Preparación del Intermedio I-266:

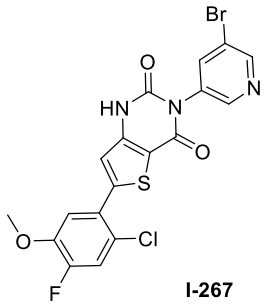


I-266

3-(6-bromo-3-(5-fluoropiridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-266): Se preparó de manera análoga a la de **I-195**, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina **(I-192)** con 5-fluoropiridin-3-amina.

ES/MS: 395,3 (M^+).

Preparación del Intermedio I-267:

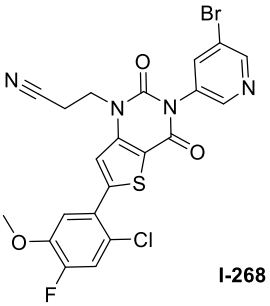


I-267

3-(5-bromopiridin-3-il)-6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-267): Se preparó de manera análoga a la del **Ejemplo 453**, al sustituir **I-64** con **I-66** e **I-91** con 5-bromopiridin-3-amina.

ES/MS: 484,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-268:



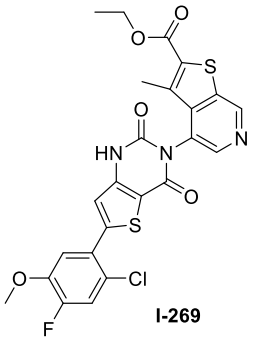
I-268

3-(3-(5-bromopiridin-3-il)-6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-268): Se preparó de manera análoga a la del **Ejemplo 901**, al sustituir 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil) 3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 899**)

con 3-(5-bromopiridin-3-il)-6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **(I-267)**.

ES/MS: 537,0 (M^+).

Preparación del Intermedio I-269:

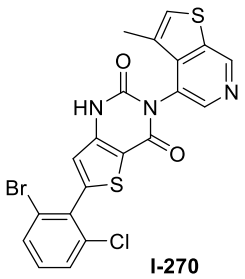


I-269

4-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)-3-metiltieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo (I-269): Se preparó de manera análoga a la de **I-154**, al sustituir **I-62** con **I-61**.

ES/MS: 546,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-270:

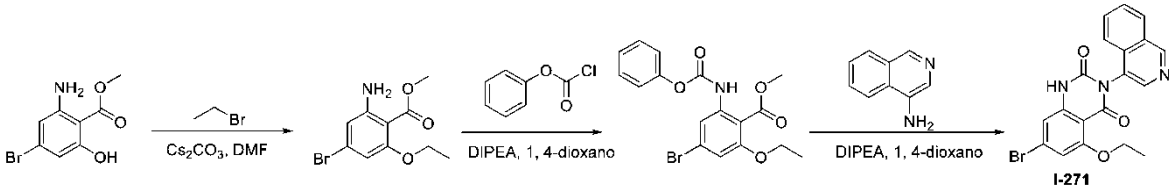


I-270

6-(2-bromo-6-clorofenil)-3-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-270): Se preparó de manera análoga a la de **I-121**, al sustituir isoquinolin-4-amina con 3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-amina (**I-149**).

ES/MS: 505,6 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-271



2-amino-4-bromo-6-etoxi-benzoato de metilo: Una solución de 2-amino-4-bromo-6-hidroxi-benzoato de metilo (400 mg, 1,63 mmol) en DMF anhidro (4 ml) se trató con Cs_2CO_3 (583 mg, 1,79 mmol), se enfrió a 0 °C, se agitó durante 10 minutos, se trató con una solución de bromoetano (182 ul, 266 mg, 2,44 mmol) en DMF (0,6 ml), se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto de residuo se purificó mediante cromatografía de descarga que se eluyó con una mezcla de acetato de etilo y hexano para proporcionar 2-amino-4-bromo-6-etoxi-benzoato de metilo.

ES/MS: 275,9 ($M+H^+$).

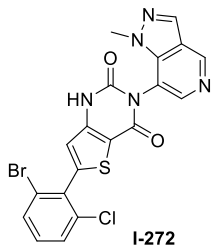
7-bromo-5-etoxi-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (I-271):

A una solución en agitación de 2-amino-4-bromo-6-etoxi-benzoato de metilo (150 mg, 0,55 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (0,11 ml,

0,82 mmol) y DIPEA (0,91 ml, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron DIPEA (0,91 ml) y isoquinolin-4-amina (94,7 mg, 0,66 mmol) adicionales. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a 90 °C. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, se disolvieron en una solución de CH_3CN/H_2O/TFA, se filtró a través de un acrodisc y secuencialmente se purificó mediante RP-HPLC (0,1 % de TFA-ACN en 0,1 % de TFA-agua, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar 7-bromo-5-etoxi-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (**I-271**) como una sal de TFA.

ES/MS: 411,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-272

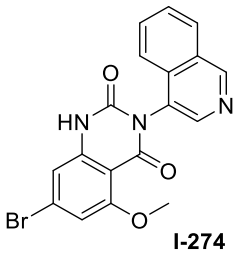


I-272

6-(2-bromo-6-clorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-272): Se preparó de manera análoga a la de **I-121**, al sustituir isoquinolin-4-amina con 1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (**I-183**).

ES/MS: 489,7 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-274



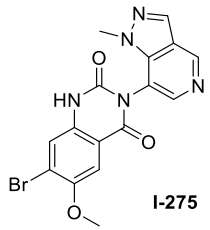
I-274

7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-274):

Se preparó de manera análoga a la de **I-271**, al sustituir bromoetano con yodometano.

ES/MS: 398,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-275

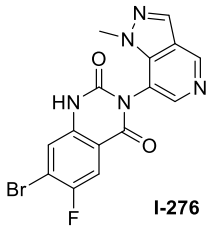


I-275

7-bromo-5-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-275): Se preparó de manera análoga a la de **I-19**, al sustituir de isoquinolin-4-amina con 1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (**I-183**).

ES/MS: 401,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-276:

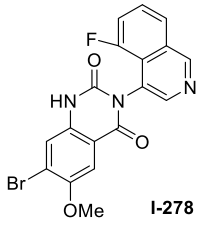


I-276

7-bromo-5-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-276): Se preparó de manera análoga a la de **I-3**, al sustituir isoquinolin-4-amina con 1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (**I-183**).

ES/MS: 389,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-278:

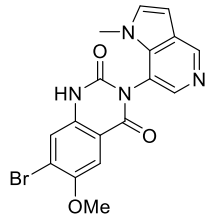


I-278

7-bromo-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-6-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-278): Se preparó de manera análoga a la de **I-19**, al sustituir de isoquinolin-4-amina con 5-fluoroisoquinolin-4-amina.

ES/MS: 417,8 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-279:

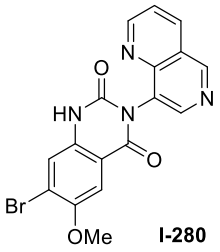


I-279

7-bromo-6-metoxi-3-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-279): Se preparó de manera análoga a la de **I-19**, al sustituir de isoquinolin-4-amina con 1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-amina (**I-85**).

ES/MS: 400,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-280:

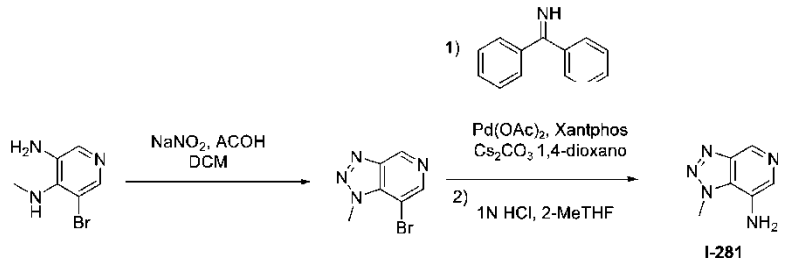


I-280

7-bromo-6-metoxi-3-(1,6-naftiridin-8-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-280): Se preparó de manera análoga a la de **I-19**, al sustituir de isoquinolin-4-amina con 1,6-naftiridin-8-amina (**I-36**).

ES/MS: 400,7 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-281:



I-281

7-bromo-1-metil-triazolo[4,5-c]piridina: Una mezcla de 5-bromo-N4-metil-piridina-3,4-diamina (1,0 g, 4,95 mmol) en DCM (21 ml) y AcOH (11 ml) se enfrió hasta 0 ºC y nitrito de sodio (1,13 g, 16,30 mmol) se le añadió en pequeñas porciones. Después de agitar 30 minutos a 0 ºC, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. ac. a 0 °C y se extrajo con DCM (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. El producto de residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución de gradiente: 50-100 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

ES/MS: 212,9 (M^+).

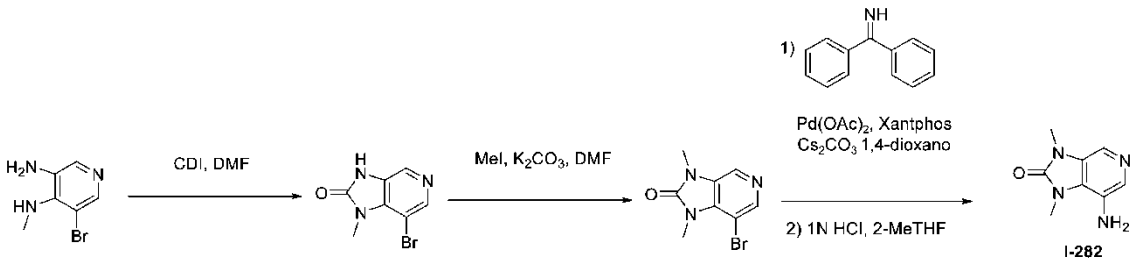
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,39 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 4,60 (s, 3H).

1-metiltriazolo[4,5-c]piridin-7-amina (I-281): A un dracma se le añadió 7-bromo-1-metil-triazolo[4,5-c]piridina (200 mg, 0,94 mmol), difenilmetanimina (204 mg, 1,13 mmol), $Pd(OAc)_2$ (21 mg, 0,094 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (109 mg, 0,19 mmol) y carbonato de cesio (306 mg, 0,94 mmol). Se añadió dioxano (5 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a

100 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró y se concentró secuencialmente a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el intermedio [ES/MS: 313,9 (M^+). El intermedio de imina se disolvió en 2-MeTHF (4 ml) y se trataron con 1N HCl (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

ES/MS: 150,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-282:



7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona: A una solución en agitación de 5-bromo-N4-metil-piridina-3,4-diamina (1,0 g, 4,95 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C se le añadió CDI (2,41 g, 14,80 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto sólido en bruto se lavó con EtOAc para proporcionar 7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona.

ES/MS: 227,9 (M^+).

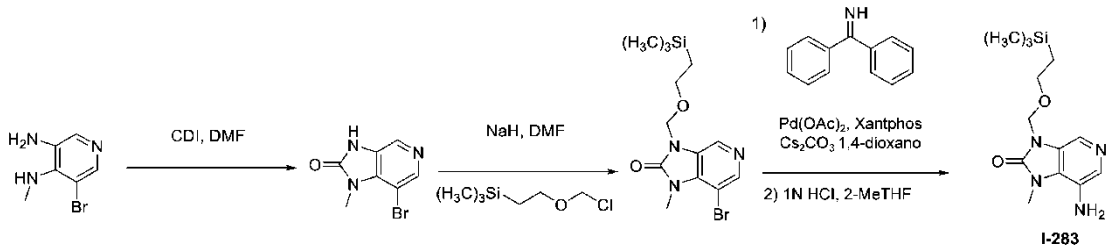
7-bromo-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona: A una mezcla de 7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (470 mg, 2,06 mmol) y MeI (350 mg, 2,47 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (855 mg, 6,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C toda la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título.

ES/MS: 241,9 (M^+).

7-amino-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (I-282): A un dracma se le añadió 7-bromo-1,3-dimetil-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (135 mg, 0,56 mmol), difenilmetanimina (121 mg, 0,67 mmol), $Pd(OAc)_2$ (12,5 mg, 0,056 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (64,5 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (182 mg, 0,56 mmol). Se añadió dioxano (2,5 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró y se concentró secuencialmente a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos). El material se disolvió en 2-MeTHF (4 ml) seguido de la adición de 1N HCl (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (2x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

ES/MS: 179,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-283:



7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona: A una solución en agitación de 5-bromo-N4-metil-piridina-3,4-diamina (1,0 g, 4,95 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C se le añadió CDI (2,41 g, 14,80 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto sólido en bruto se lavó con EtOAc para proporcionar 7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona.

ES/MS: 227,9 (M+).

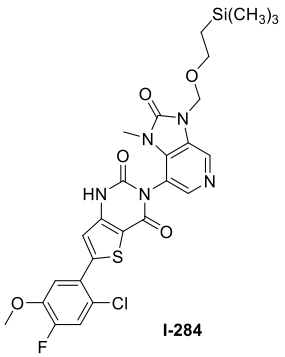
7-bromo-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona: Se añadió NaH (60 %, 139 mg, 3,63 mmol) a una solución de 7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona en DMF (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la adición de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (4 x 10 ml) para eliminar las trazas de DMF, se secó sobre Na_2SO_4 se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener 7-bromo-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona.

ES/MS: 357,8 (M^+).

7-amino-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (I-283): A un dracma se le añadió 7-bromo-1-metil-3-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (140 mg, 0,39 mmol), difenilmetanimina (85 mg, 0,47 mmol), $Pd(OAc)_2$ (8,8 mg, 0,039 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (45 mg, 0,078 mmol) y carbonato de cesio (127 mg, 0,39 mmol). Se añadió dioxano (2,5 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró y se concentró secuencialmente a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos). El material se disolvió en 2-MeTHF (4 ml) seguido de la adición de 1N HCl (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (2x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

ES/MS: 295,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-284:

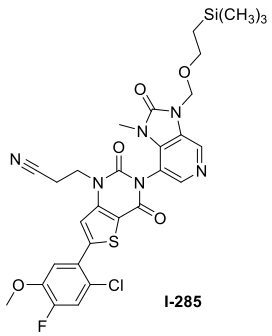


I-284

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-2-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-284): Se preparó de manera análoga a la de **I-124**, al sustituir **I-65** con **I-66** y al sustituir 4-aminoisoquinolina-6-carboxilato de metilo con **I-283**.

ES/MS: 603,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-285:

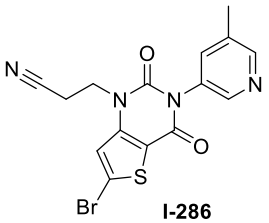


I-285

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-2-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanonitrilo (I-285): Se preparó de manera análoga a la de I-189, al sustituir I-188 con I-284.

ES/MS: 656,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-286:

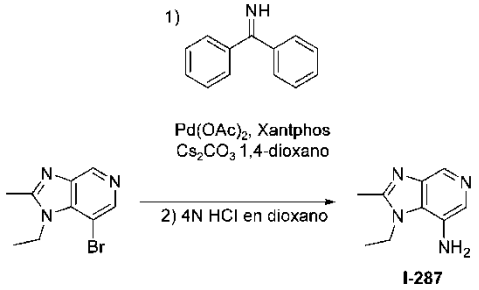


I-286

3-(6-bromo-3-(5-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-286): Se preparó de manera análoga a la de **I-8** e **I-190**, al sustituir isoquinolin-4-amin acon 5-metilpiridin-3-amina.

ES/MS: 390,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-287:



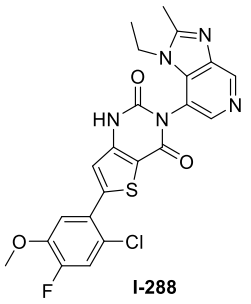
I-287

N-(1-etil-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-7il)-1,1-difenil-metanimina: A un dracma se le añadió 7-bromo-1-etil-2-metil-imidazo[4,5-c]piridina (300 mg, 1,25 mmol), difenilmetanimina (272 mg, 1,50 mmol), $Pd(OAc)_2$ (28,1 mg, 0,13 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (145 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (407 mg, 1,25 mmol). Se añadió dioxano (6 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró y se concentró secuencialmente a presión reducida. El producto de residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos). El material se disolvió en 4N HCl en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró y se lavó con dioxano y se secó al vacío para dar el producto (**I-287**).

ES/MS: 177,1 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Preparación del Intermedio I-288:

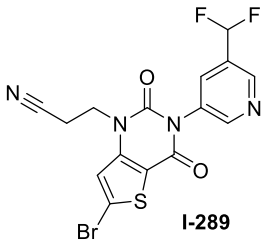


I-288

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-etil-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-288): Se preparó de manera análoga a la del **Ejemplo 622**, al sustituir 6-fluoroisoquinolin-4-amina con **I-287** y al sustituir **I-30** con **I-61**.

ES/MS: 485,5 (M^{+}).

Preparación del Intermedio I-289:

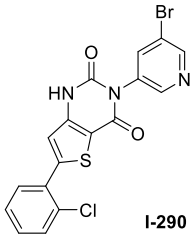


I-289

3-(6-bromo-3-(5-difluorometil)piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-289): Se preparó de manera análoga a la de **I-8** e **I-190**, al sustituir isoquinolin-4-amina con 5-(difluorometil)piridin-3-amina.

ES/MS: 426,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-290:

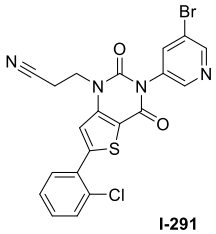


I-290

3-(5-bromopiridin-3-il)-6-(2-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-290): Se preparó de manera análoga a la de **I-124**, al sustituir **I-65** con **I-64** y al sustituir 4-aminoisoquinolina-6-carboxilato de metilo con 5-bromopiridin-3-amina.

ES/MS: 435,7 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-291:

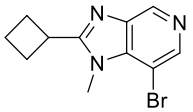


I-291

3-(3-(5-bromopiridin-3-il)-6-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-291): Se preparó de manera análoga a la de **I-189**, al sustituir **I-188** con **I-290**.

ES/MS: 486,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-292:

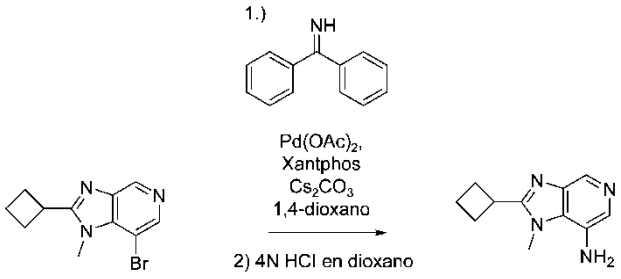


I-292

7-bromo-2-ciclobutil-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (I-292): Se preparó de manera análoga a la de **I-230**, al sustituir **I-229** con 5-bromo-N4-metil-piridina-3,4-diamina y al sustituir anhídrido acético con ciclobutanocarboxilato de ciclobutanocarbonilo.

ES/MS: 265,1 (M^+).

Preparación del Intermedio I-293:

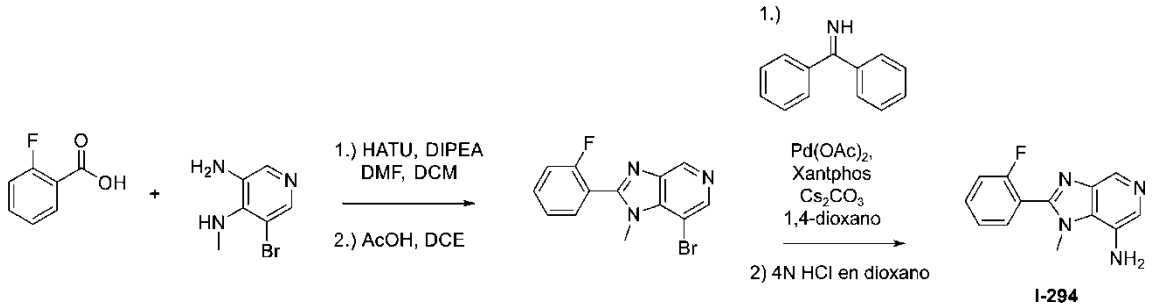


I-292 **I-293**

2-ciclobutil-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-293): A un vial se le añadió 7-bromo-2-ciclobutil-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (**I-292**) (546 mg, 2,05 mmol), difenilmetanimina (446 mg, 2,46 mmol), $Pd(OAc)_2$ (46 mg, 0,21 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (237 mg, 0,41 mmol) y carbonato de cesio (802 mg, 2,46 mmol). Se añadió dioxano (8 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró secuencialmente a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos). El material se disolvió en 4N HCl en dioxano (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró y se lavó con dioxano y se secó al vacío para proporcionar 2-ciclobutil-1-metil-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina como sal de HCl **(I-293)**.

ES/MS: 203,1 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-294:



I-294

7-bromo-2-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina: A una solución de ácido 2-fluorobenzoico (307 mg, 2,19 mmol), 5-bromo-N4-metil-piridina-3,4-diamina (500 mg, 2,47 mmol), y HATU (1,22 g, 3,22 mmol) en DCM

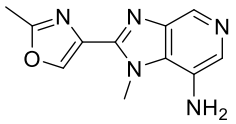
(3,5 ml) y DMF (3,5 ml) se le añadió DIPEA (1,72 ml, 9,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas, después se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se recogió en dicloroetano (2,0 ml) y ácido acético (2,0 ml) y se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano para proporcionar el producto deseado.

ES/MS: 306,9 (M+).

2-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-294): A un vial se le añadió 7-bromo-2-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (450 mg, 1,47 mmol), difenilmetanimina (320 mg, 1,76 mmol), $Pd(OAc)_2$ (33 mg, 0,14 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (170 mg, 0,29 mmol) y carbonato de cesio (575 mg, 1,76 mmol). Se añadió dioxano (8 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró secuencialmente a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos). El material se disolvió en 4N HCl en dioxano (9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró y se lavó con dioxano y se secó al vacío para proporcionar **I-294** como una Sal de HCl.

ES/MS: 243,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-295:

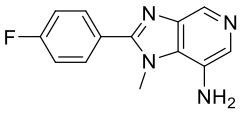


I-295

1-metil-2-(2-metiloxazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-295): Se preparó de manera análoga a la de **I-294**, al sustituir ácido 2-fluorobenzoico con ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico.

ES/MS: 230,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-296:

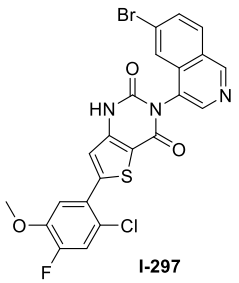


I-296

2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-296): Se preparó de manera análoga a la de **I-294** al sustituir ácido 2-fluorobenzoico ácido 4-fluorobenzoico.

ES/MS: 243,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-297:

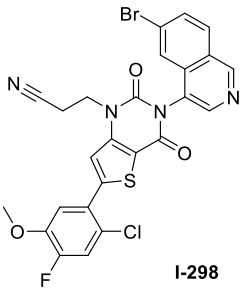


I-297

3-(6-bromoisoquinolin-4-il)-6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**I-297**): Se preparó de manera análoga a la del **Ejemplo 622**, al sustituir **I-30** con **I-61** y al sustituir 6-fluoroisoquinolin-4-amina con **I-134**.

ES/MS: 531,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-298:

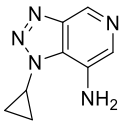


I-298

3-(3-(6-bromoisoquinolin-4-il)-6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-298): Se preparó de manera análoga a la de **I-189**, al sustituir **I-188** con **I-297**.

ES/MS: 585,6 (M^+).

Preparación del Intermedio I-299

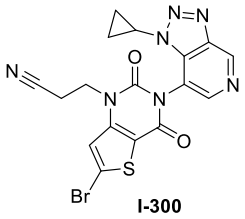


I-299

1-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-7-amina (I-299): Se preparó de manera análoga a la de **I-281**, al sustituir 5-bromo-N4-metil-piridina-3,4-diamina con **I-229**.

ES/MS: 176,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-300:

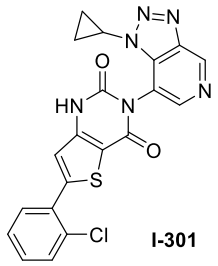


I-300

3-(6-bromo-3-(1-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-300): Se preparó de manera análoga a la de **I-190**, al sustituir isoquinolin-4-amina con **I-299**.

ES/MS: 457,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-301:

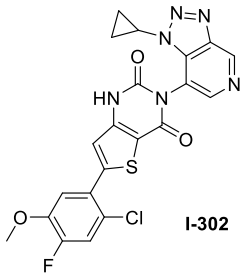


I-301

6-(2-clorofenil)-3-(1-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-301): Se preparó de manera análoga a la de **I-124**, al sustituir **I-65** con**I-64** y al sustituir 4-aminoisoquinolina-6-carboxilato de metilo con **I-299**.

ES/MS: 436,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-302:

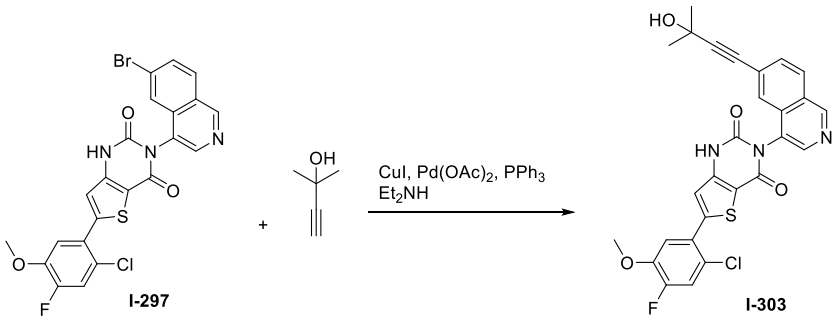


I-302

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-302): Se preparó de manera análoga a la de **I-124**, al sustituir **I-65** con**I-66** y al sustituir 4-aminoisoquinolina-6-carboxilato de metilo con **I-299**.

ES/MS: 537,7 (M^+).

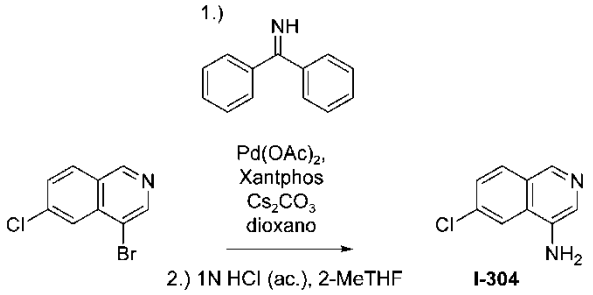
Preparación del Intermedio I-303:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[6-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-4-isoquinolil]-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (I-303): Una mezcla de 3-(6-bromo-4-isoquinolil)-6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona;clorhidrato (**I-297)** (50 mg, 0,087 mmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (8,9 mg, 0,11 mmol), CuI (1,7 mg, 8,9 µmol), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 4,4 µmol) y PPh_3 (3,4 mg, 13 µmol) en dietilamina (0,2 ml) se desgasificó con argón durante 30 segundos. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un acrodisc, y se purificó secuencialmente mediante RP-HPLC (0,1 % de TFA-ACN en 0,1 % de TFA-agua, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21.2 mm) para producir el compuesto del título.

ES/MS: 435,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-304

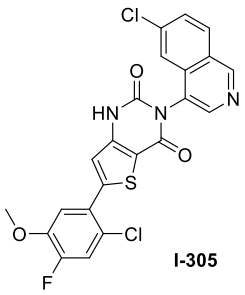


6-cloroisoquinolin-4-amina (I-304): A un vial se le añadió 4-bromo-6-cloro-isoquinolina (500 mg, 2,06 mmol), difenilmetanimina (448 mg, 2,47 mmol), $Pd(OAc)_2$ (46 mg, 0,21 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XantPhos) (239 mg, 0,41 mmol) y carbonato de cesio (672 mg, 2,06 mmol). Se añadió dioxano (10 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró secuencialmente a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos). El material se disolvió en 2-MeTHF (9 ml) y se trató con 1 N HCl (ac.). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el precipitado se recogió y se lavó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl.

ES/MS: 179,0 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 2H), 7,96 (dt, J = 8,8, 2,3 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H).

Preparación del Intermedio I-305:

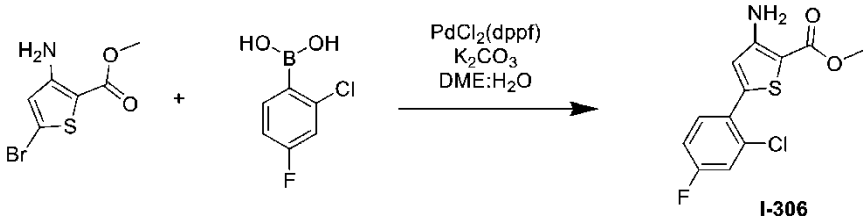


I-305

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(6-cloroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-305): Se preparó de manera análoga a la del **Ejemplo 622**, al sustituir **I-30** con **I-61** y al sustituir 6-fluoroisoquinolin-4-amina con **I-304**.

ES/MS: 487,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-306:



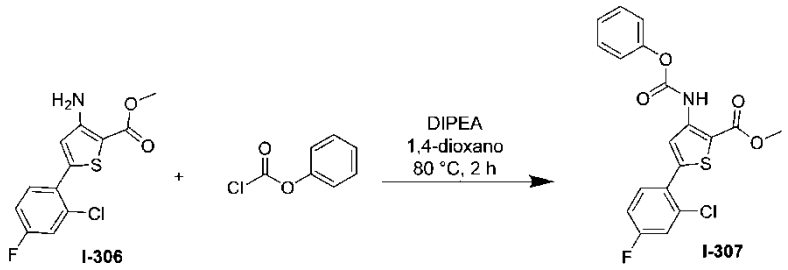
I-306

3-amino-5-(2-cloro-4-fluorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-306): A una solución de 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (2 g, 8,60 mmol), ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico (1 g, 5,74 mmol) y K_2CO_3 (2,38 g, 17,2 mmol) en DME (12,5 ml) y agua (2,5 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl_2 (234 mg, 0,29 mmol). La solución resultante se desgasificó con argón durante 30 segundos y se agitó a 80

ºC durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto de residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto deseado junto con el material de partida de ácido borónico. El producto sólido obtenido se lavó con una mezcla de DCM y hexano para proporcionar el compuesto del título.

ES/MS: 285,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-307:

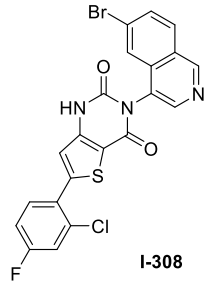


5-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-307): A una solución en agitación de 3-amino-5-(2-cloro-4-fluoro-fenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-306**) (500 mg, 1,75 mmol) en dioxano (9 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (452 mg, 3,50 mmol) seguido por cloroformiato de fenilo (411 mg, 2,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 º C durante 2 horas después de lo cual se observó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se concentró a presión reducida. Se añadió hexano y la mezcla se sonicó (15 min) y se enfrió en un baño

de hielo. La mezcla se filtró y se enjuagó con hexanos adicionales seguido de agua. El producto sólido obtenido se secó al vacío para producir el compuesto del título.

ES/MS: 405,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-308:

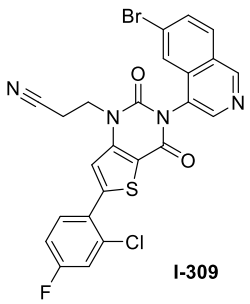


I-308

3-(6-bromoisoquinolin-4-il)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-308): Se preparó de manera análoga a la del **Ejemplo 622**, al sustituir **I-30**con **I-307** y al sustituir 6-fluoroisoquinolin-4-amina con **I-134**.

ES/MS: 503,8 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-309:

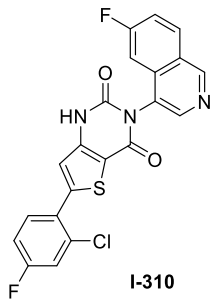


I-309

3-(3-(6-bromoisoquinolin-4-il)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-309): Se preparó de manera análoga a la de **I-189**, al sustituir **I-188** con **I-308**.

ES/MS: 556,6 (M^+).

Preparación del Intermedio I-310:

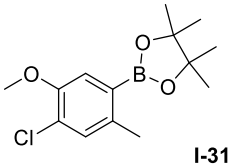


I-310

6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-(6-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-310): Se preparó de manera análoga a la del **Ejemplo 622**, al sustituir **I-30** con **I-307**.

ES/MS: 441,7 (M^+).

Preparación del Intermedio I-311:

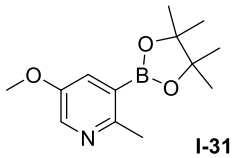


I-311

2-(4-cloro-5-metoxi-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (I-311): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 1-bromo-4-cloro-5-metoxi-2-metil-benceno.

ES/MS: 282,9 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-312:

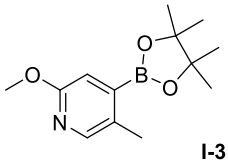


I-312

5-metoxi-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pyridina (I-312): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 3-bromo-5-metoxi-2-metil-piridina.

ES/MS: 252,3 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-313:

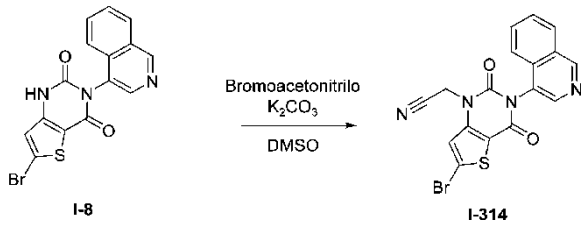


I-313

2-metoxi-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (I-313): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 4-bromo-2-metoxi-5-metil-piridina

ES/MS: 250,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-314:

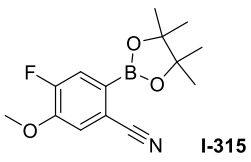


I-8 I-314

6-bromo-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (I-314): A una solución en agitación de 6-bromo-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**I-8**) (sal de HCl) (2 g, 5,34 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (25,8 ml) se le añadió K_2CO_3 (2,2 g, 16,0 mmol) seguido de bromoacetonitrilo (0,77 g, 6,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 °C, después de lo cual la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se filtró a través de un acrodisc. El material se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (0-50 % de acetato de etilo en hexano) para obtener **I-314**.

ES/MS: 414,7 (M^+).

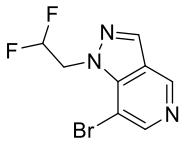
Preparación del Intermedio I-315:



I-315

4-fluoro-5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (I-315): Se preparó de manera análoga a la de **I-103**, al sustituir 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo con 2-bromo-4-fluoro-5-metoxibenzonitrilo.

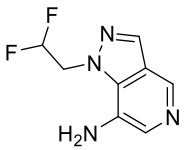
Preparación del Intermedio I-316:



I-316

7-bromo-1-(2,2-difluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridina (I-316): Se preparó de manera análoga a la de I-180, al sustituir 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina con 7-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, y al sustituir trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil con trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil.

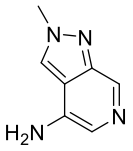
Preparación del Intermedio I-317:



I-317

2-(2,2-difluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (I-317): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 7-bromo-1-(2,2-difluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridina (**I-316**).

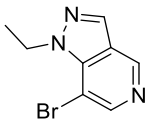
Preparación del Intermedio I-318:



I-318

2-metilpirazolo[3,4-c]piridin-4-amina (I-318): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 4-bromo-2-metil-pirazolo[3,4-c]piridina.

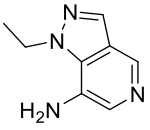
Preparación del Intermedio I-319:



I-319

7-bromo-1-etil-pirazolo[4,3-c]piridina (I-319): Se preparó de manera análoga a la de I-180, al sustituir 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina con 7-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, y al sustituir trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil con yoduro de etilo.

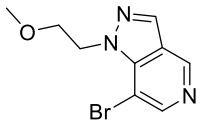
Preparación del Intermedio I-320:



I-320

2-(2,2-difluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (I-320): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 7-bromo-1-etil-pirazolo[4,3-c]piridina (**I-319**).

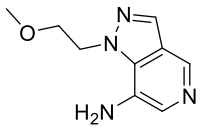
Preparación del Intermedio I-321:



I-321

7-bromo-2-(2-metoxietil)pirazolo[4,3-c]piridina (I-321): Se preparó de manera análoga a la de I-180, al sustituir 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina con 7-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, y al sustituir trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil con 1-yodo-2-metoxi-etano.

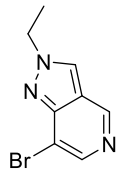
Preparación del Intermedio I-322:



I-322

2-(2,2-difluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (I-322): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 7-bromo-1-(2-metoxietil)pirazolo[4,3-c]piridina (**I-321**).

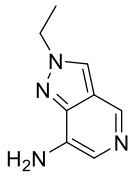
Preparación del Intermedio I-323:



I-323

7-bromo-2-etil-pirazolo[4,3-c]piridina (I-323): Se preparó de manera análoga a la de I-179, al sustituir 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina con 7-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, y al sustituir trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil con yoduro de etilo.

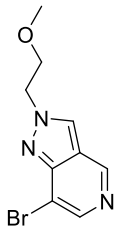
Preparación del Intermedio I-324:



I-324

2-etilpirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (I-324): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 7-bromo-2-etil-pirazolo[4,3-c]piridina (**I-323**).

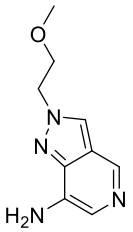
Preparación del Intermedio I-325:



I-325

7-bromo-2-(2-metoxietil)pirazolo[4,3-c]piridina (I-325): Se preparó de manera análoga a la de I-179, al sustituir 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina con 7-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, y al sustituir trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil con 1-yodo-2-metoxi-etano.

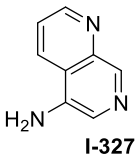
Preparación del Intermedio I-326:



I-326

2-(2-metoxietil)pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (I-326): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 7-bromo-2-(2-metoxietil)pirazolo[4,3-c]piridina (**I-325**).

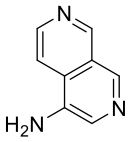
Preparación del Intermedio I-327:



I-327

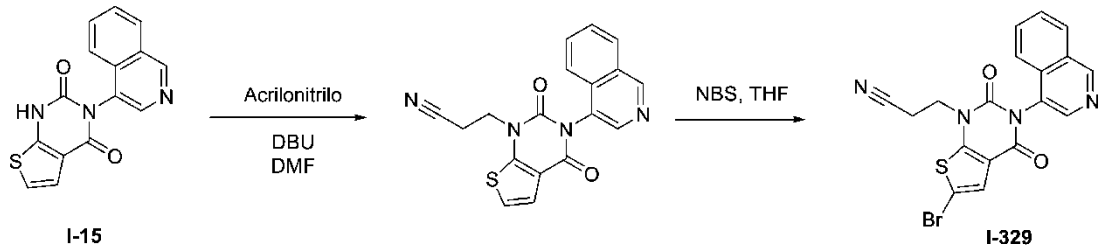
1,7-naftiridin-5-amina (I-327): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 5-bromo-1,7-naftiridina.

Preparación del Intermedio I-328:



2,6-naftiridin-4-amina (I-328): Se preparó de manera análoga a la de **I-230**, al sustituir **I-231** con 4-bromo-2,6-naftiridina (sal de HCl).

Preparación del Intermedio I-329:



I-15 **I-329**

3-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo: A una solución de 3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (**I-15**) (1,2 g,

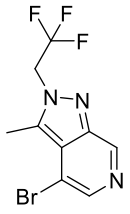
3,62 mmol) en DMF (14,2 ml) se le añadió DBU (1,08 ml, 7,23 mmol) seguido de acrilonitrilo (7,11 ml, 109 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 348,9 ($M+H^+$).

3-[6-bromo-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (I-329): A una solución enfriada (0 °C por baño de hielo) de 3-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (324 mg, 0,93 mmol) en THF (3 ml) se le añadió lentamente una solución de NBS (174 mg, 0,98 mmol; por goteo) en MeCN (2 ml). La mezcla de reacción se monitoreó para su finalización. La solución se concentró y la mezcla bruta se tomó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

ES/MS: 428,6 (M^+).

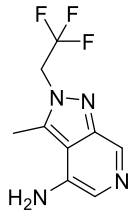
Preparación del Intermedio I-330:



I-330

4-bromo-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-c]piridina (I-330): Se preparó de manera análoga a la de **I-253**, al sustituir yodometano con trifluoroetanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo.

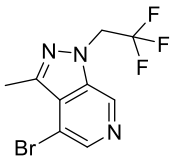
Preparación del Intermedio I-331:



I-331

3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina (I-331): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 4-bromo-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[3,4-c]piridina (**I-330**).

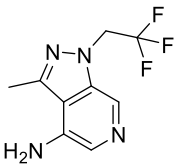
Preparación del Intermedio I-332:



I-332

4-bromo-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (I-332): Se preparó de manera análoga a la de **I-252**, al sustituir yodometano con trifluoroetanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo.

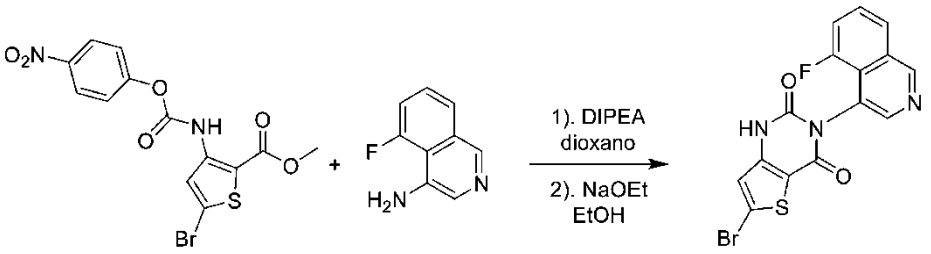
Preparación del Intermedio I-333:



I-333

3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina (I-333): Se preparó de manera análoga a la de **I-159**, al sustituir 4-bromo-7-fluoro-isoquinolina con 4-bromo-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[3,4-c]piridina (**I-332**).

Preparación del Intermedio I-334:



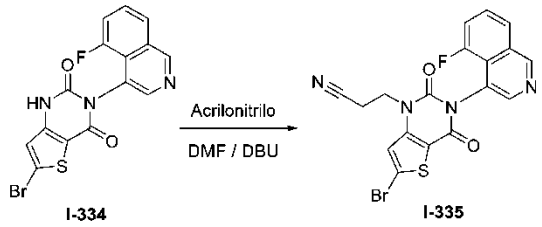
I-67 I-334

6-bromo-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-334): A una suspensión de 5-bromo-3-[(4-nitrofenoxi)carbonilamino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-67**) (500 mg, 1,25 mmol) en dioxano (8 ml) y DIPEA (0,868 ml, 4,99 mmol) se le añadió 5-fluoroisoquinolin-4-amina (263 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo en bruto

resultante se le añadió después EtOH (8 ml) y etóxido de sodio (0,584 ml; 21 % en peso en EtOH). La mezcla de reacción después se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con 8 % de MeOH/DCM. La partícula sólida se filtró y se enjuagó una vez con 8 % de MeOH/DCM. La capa orgánica se concentró y se secó para dar el compuesto del título.

ES/MS m/z: 391,98 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-335:

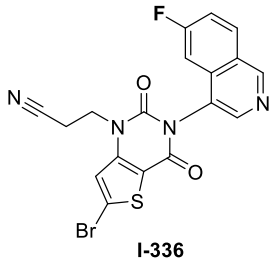


I-334 I-335

A una solución de 6-bromo-3-(5-fluoro-4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**I-334**) (300 mg, 0,76 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió DBU (582 mg, 3,82 mmol) seguido de acrilonitrilo (1,01 mg, 19,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta 90 °C durante 24 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: 0-20 % de MeOH en DCM) para proporcionar el producto.

ES/MS m/z: 445,01 ($M+H^+$).

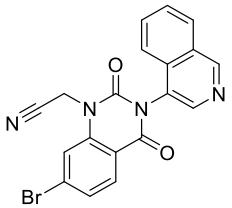
Preparación del Intermedio I-336:



I-336

3-(6-bromo-3-(6-fluoroisoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-336): Se preparó de manera análoga a la de I-334 e I-335, al sustituir 5-fluoroisoquinolin-4-amina con 6-fluoroisoquinolin-4-amina.

Preparación del Intermedio I-337:

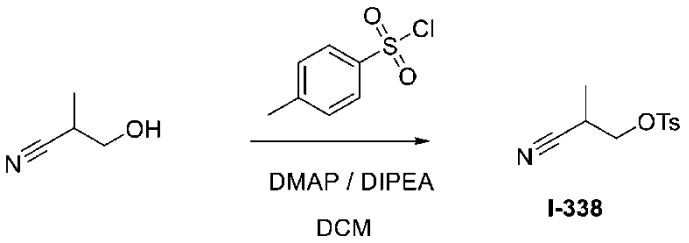


I-337

2-[7-bromo-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-quinazolin-1-il]acetonitrilo: Se preparó de manera análoga a la de **I-314**, al sustituir 6-bromo-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**I-8**) con 7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona(1H,3H)-diona (**I-2**).

ES/MS: 406,8 (M^+).

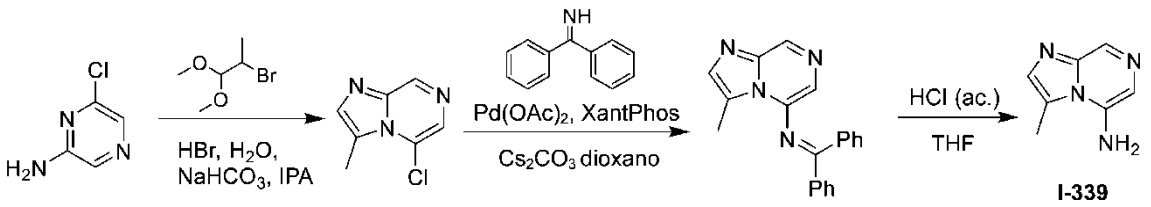
Preparación del Intermedio I-338:



2-cianopropil 4-metilbencensulfonato (I-338): A una solución de 3-hidroxi-2-metil-propanonitrilo (1 g, 11,8 mmol), TEA (1,93 ml, 13,8 mmol) y DMAP (287 mg, 2,35 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a 0 °C se le añadió una solución de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (3,36 g, 17,6 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) gota a gota en argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a 15 °C durante 12 horas. Se añadió agua (50 ml), y después la fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (60 ml × 2), seguido de salmuera una vez. La capa orgánica se recogió y se secó sobre Na_2SO_4, y el solvente se evaporó a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; Hexanos/acetato de etilo = 3:1) para producir el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,87 – 7,81 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 6,4, 2,2 Hz, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Preparación del Intermedio I-339:



5-cloro-3-metilimidazo[1,2-a]pirazina: Una mezcla de 2-bromo-1,1-dimetoxi-propano (19,8 g, 108,1 mmol), HBr (10,5 ml, 92,6 mmol, 48,0 % de pureza) y H_2O (10,0 ml, 555,8 mmol) se agitó a 100 °C durante 2 horas, se enfrió y se vertió en una suspensión de $NaHCO_3$ (46,7 g, 555,8 mmol) en 2-propanol (80 ml). La mezcla se filtró, y se le añadió 6-cloropirazin-2-amina (4,0 g, 30,9 mmol) al filtrado. La solución resultante se agitó a 80 °C bajo N_2 durante 10 horas. La mezcla de reacción se basificó con $NaHCO_3$ sat. ac. (60 ml) y después se extrajo con DCM (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el producto.

MS (ESI): 168,2 ($M+H^+$).

N-(3-metilimidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-1,1-difenilmetanima: Una mezcla de 5-cloro-3-metil-imidazo[1,2-a] pirazina (2,2 g, 13,1 mmol), difenilmetanimina (2,6 ml, 15,8 mmol),$Pd(OAc)_2$ (294,7 mg, 1,3 mmol), Xantphos (1,5 g, 2,6 mmol) y Cs_2CO_3 (6,4 g, 19,7 mmol) en dioxano (25 ml) se desgasificó y se purgó con N_2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se lavó con ac. sat. $NaHCO_3$ (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el producto.

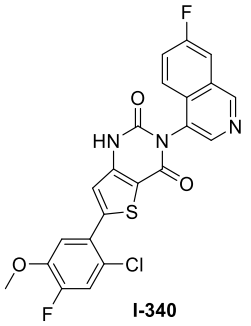
^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,60 (s, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 2,76 (s, 3H).

3-metilimidazo[1,2-a]pirazin-5-amina (I-339): A una solución de N-(3-metilimidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-1,1-difenil-metanimina (3,4 g, 10,9 mmol) en THF (35 ml) se le añadió HCl (2,0 M, 59,9 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa([H_2O(0,04 % de HCl)-ACN]; gradiente:1-5 % de ACN) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,55 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 - 7,06 (m, 2H), 2,89 (s, 3H)).

MS (ESI): 149,1 ($M+H^+$).

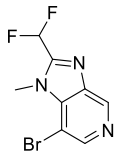
Preparación del Intermedio I-340:



I-340

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(7-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-340): Se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 622, al sustituir 6-fluoroisoquinolin-4-amina con 7-fluoroisoquinolin-4-amina y al sustituir I-30 con I-61.

Preparación del Intermedio I-341:

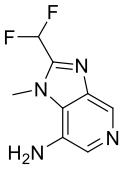


I-341

7-bromo-2-(difluorometil)-1-metil-imidazo[4,5-c]piridina (I-341): Se preparó de manera análoga a la de **I-230**, al sustituir anhídrido acético con anhídrido de 2,2-difluoroacético, y al sustituir **I-229** con 5-bromo-N4-metil-piridina-3,4-diamina.

ES/MS: 263,8 (M^+).

Preparación del Intermedio I-342:

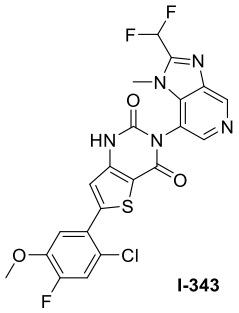


I-342

2-(difluorometil)-1-metil-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-342): Se preparó de manera análoga a la de **I-231**, al sustituir **I-230** con **I-341**.

ES/MS: 198,9 ($M+H^+$).

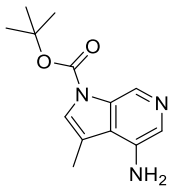
Preparación del Intermedio I-343:



I-343

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[2-(difluorometil)-1-metil-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (I-343): Se preparó de manera análoga a la de I-124, al sustituir I-65 con I-66 y al sustituir 4-aminoisoquinolina-6-carboxilato de metilo con I-342.

Preparación del Intermedio I-344:

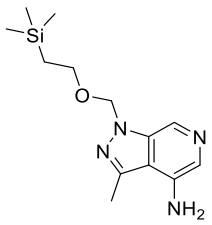


I-344

4-amino-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (I-344): Se preparó de manera análoga a la de **I-192**, al sustituir 7-bromo-1,2-dimetil-imidazo[4,5-c]piridina con 7-bromo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo.

ES/MS: 248,0 ($M+H^+$).

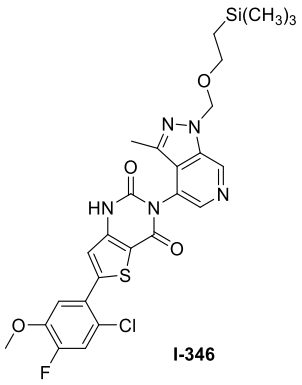
Preparación del Intermedio I-345:



I-345

3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina (I-344): Se preparó de manera análoga a la de **I-283**, al sustituir 7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona con 4-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

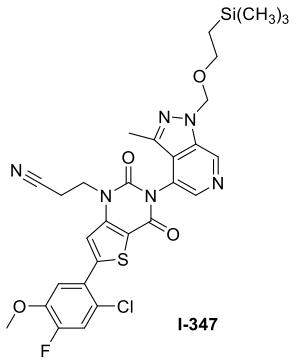
Preparación del Intermedio I-346:



I-346

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-346): Se preparó de manera análoga a la de I-124, al sustituir I-65 con I-66 y al sustituir 4-aminoisoquinolina-6-carboxilato de metilo con I-345.

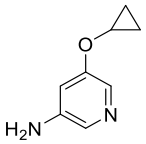
Preparación del Intermedio I-347:



I-347

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi))metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-347): Se preparó de manera análoga a la de I-189, al sustituir I-188 con I-346.

Preparación del Intermedio I-348:

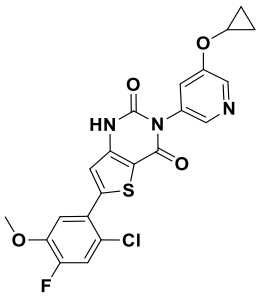


I-348

5-(ciclopropoxi)piridin-3-amina (I-348): Se preparó de manera análoga a la de I-173, al sustituir 2,2,2-trifluoroetanol con ciclopropanol.

ES/MS: 151,00 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-349:

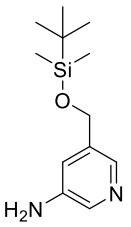


I-349

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[5-(ciclopropoxi)-3-piridil]-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (I-349): Se preparó de manera análoga a la de **I-251**, al sustituir 5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-amina (**I-250**) con 5-(ciclopropoxi)piridin-3-amina (**I-348**).

ES/MS: 459,70 (M^+).

Preparación del Intermedio I-350:

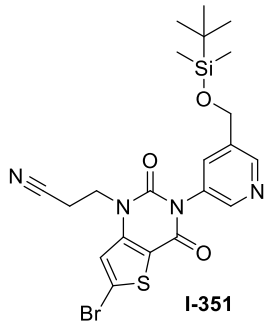


I-350

5-((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-amina (I-350): Se preparó de manera análoga a la de **I-192**, al sustituir 7-bromo-1,2-dimetil-imidazo[4,5-c]piridina con 3-bromo-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridina.

ES/MS: 239,0 ($M+H^+$).

Preparación del Intermedio I-351:

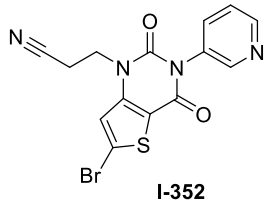


I-351

3-(6-bromo-3-(5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-351): Se preparó de manera análoga a la de **I-8** e **I-190**, al sustituir isoquinolin-4-amina con 5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-amina (**I-350**).

ES/MS: 520,7 (M^+).

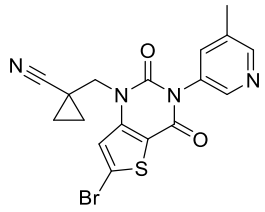
Preparación del Intermedio I-352:



I-352

3-(6-bromo-2,4-dioxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-352): Se preparó de manera análoga a la de I-195, al sustituir 1,2-dimetilimidazo[4,5-c]piridin-7-amina (I-192) con piridin-3-amina.

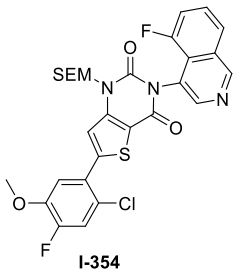
Preparación del Intermedio I-353:



I-353

1-((6-bromo-3-(5-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo (I-353): Se preparó de manera análoga a la de I-8 e I-314, al sustituir isoquinolin-4-amina con 5-metilpiridin-3-amina, y al sustituir bromoacetonitrilo con 1-(bromometil)ciclopropano-1-carbonitrilo.

Preparación del Intermedio I-354:



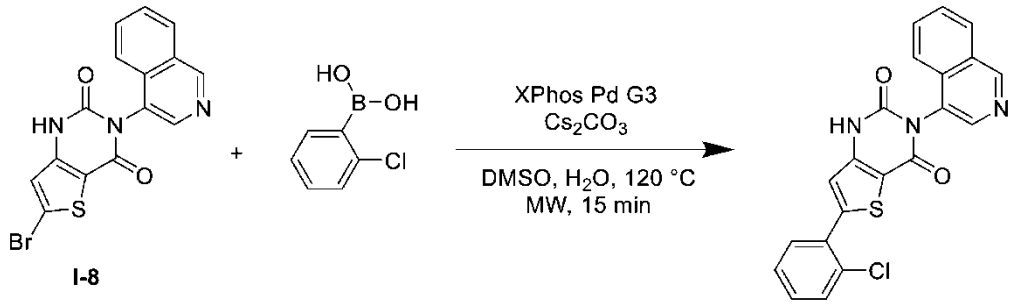
I-354

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-354). Se preparó de manera análoga a la de **I-120**, al sustituir **I-8** con el Ejemplo **444**.

ES/MS: 601,8 (M^+).

II. Compuestos

Procedimiento 1: Ejemplo 1:



6-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1): A un vial de microondas de 10 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 5-bromo-3-(4-isoquinolil)-1*H*-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**I-8**) (50 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv) seguido de DMSO (2,5 ml, 0,05 M). El contenido se calentó con una pistola de calor hasta que el bromuro de partida se disolvió completamente después de lo cual se añadieron ácido (2-clorofenil)borónico (25,1 mg, 0,16 mmol, 1,2 equiv), XPhos Pd G3 (10,1 mg, 10 % molar), Cs_2CO_3 (13,1 mg, 0,4 mmol, 3,0 equiv.) posteriormente. Después, se añadió H_2O (0,17 ml), después de lo cual la mezcla de reacción se selló con Teflon, se desgasificó bajo Ar (5 min) y se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 15 min. El producto en bruto se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtraron a través de un acrodisc, y se purificaron directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %) para dar el compuesto del título **Ejemplo 1**.

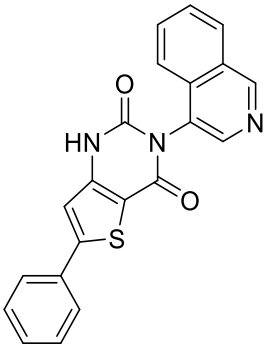
ES/MS: 406,1 [M^+].

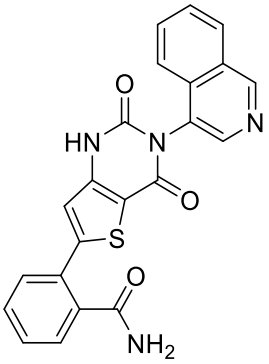
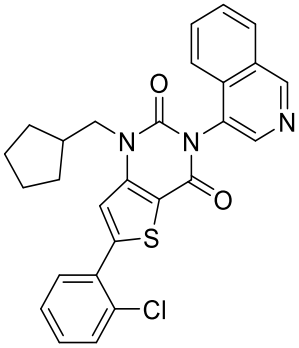
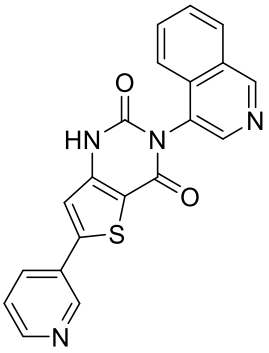
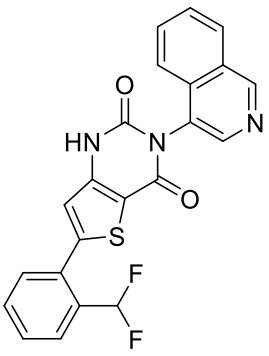
1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,71 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,15 – 8,02 (m, 2H), 7,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,69 (m, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 7,37 (s, 1H).

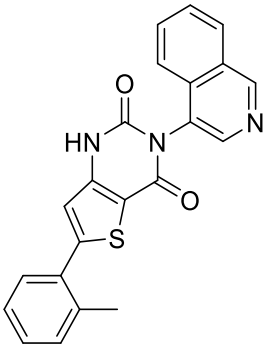
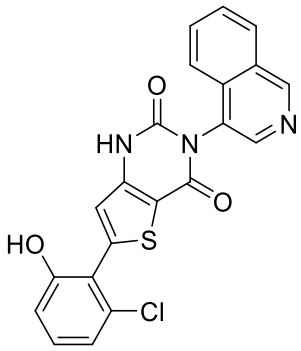
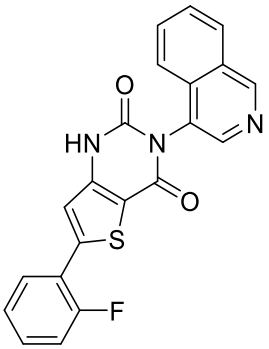
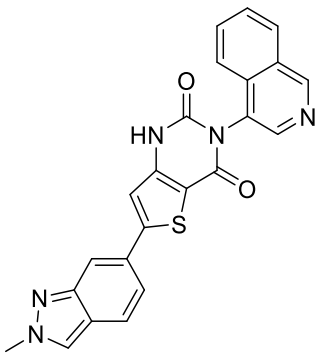
Ejemplos 2-23:

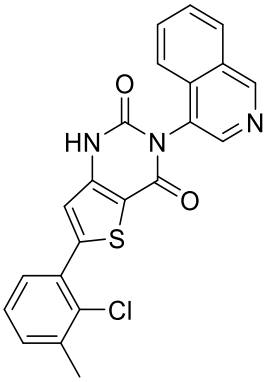
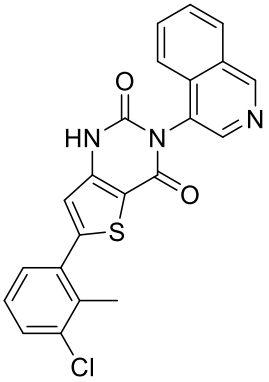
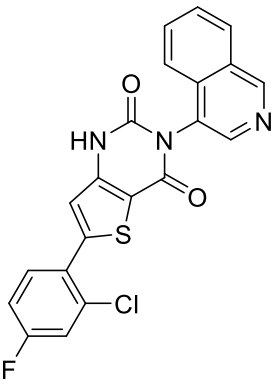
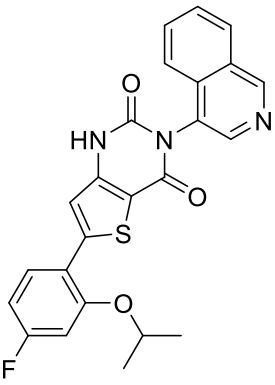
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 1 y se muestran a continuación en la Tabla 2. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 1 se indican en la última columna de la Tabla 2 – "Cambios en el Procedimiento 1: Diferentes reactivos/materiales de partida".

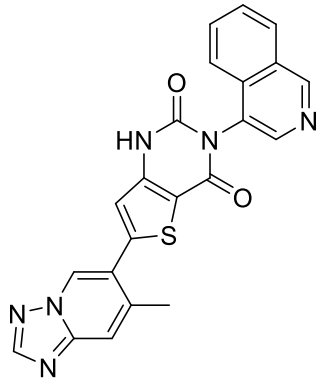
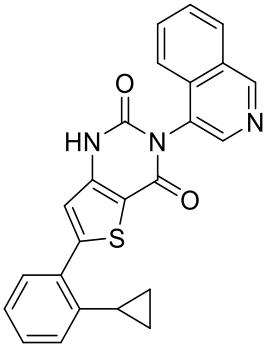
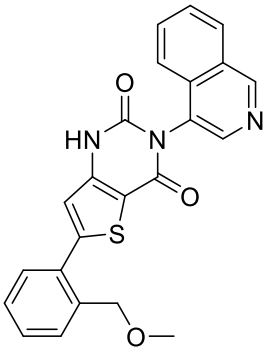
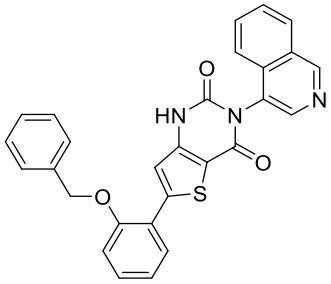
Tabla 2: Ejemplos 2-23

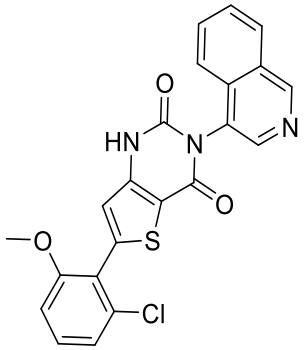
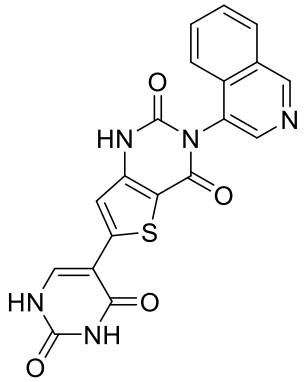
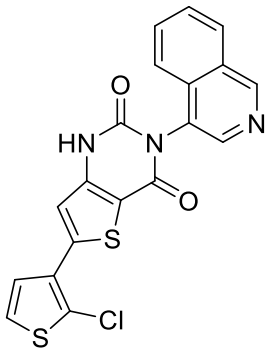
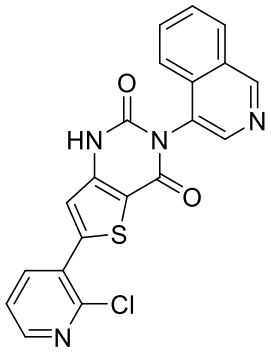
Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 1: Diferentes reactivos/materiales de partida
2		372,0	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,67 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 – 7,89 (m, 3H), 7,83 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 7,39 (s, 1H).	Ácido fenilborónico

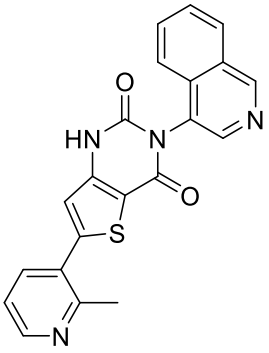
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 1: Diferentes reactivos/materiales de partida
3		415,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,32 (s, 1H), 9,45 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (ddt, J = 7,4 Hz, 4H), 7,65 – 7,48 (m, 5H), 7,20 (s, 1H).	Ácido (2-cianofenil)borónico
4		489,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,56 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,04 – 7,94 (m, 1H), 7,90 (dt, J = 8,5, 3,1 Hz, 2H), 7,81 – 7,72 (m, 1H), 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 4,27 – 4,13 (m, 2H), 2,55 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 11,7, 6,1 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 1,71 – 1,58 (m, 2H), 1,52 – 1,41 (m, 2H).	**I-45**
5		373,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (dt, J = 6,5, 2,7 Hz, 2H), 8,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,43 (dt, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,17 – 7,96 (m, 4H), 7,75 (dd, J = 8,0, 5,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H).	Ácido 3-piridilborónico
6		402,0	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 10,25 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,16 – 7,68 (m, 6H), 7,64 – 7,41 (m, 2H), 7,27 – 7,12 (m, 1H).	Ácido [2-(difluorometil)fenil]borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 1: Diferentes reactivos/materiales de partida
7		386,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,64 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,11 – 7,98 (m, 2H), 7,95 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,35 (dq, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).	Ácido o-tolilborónico
8		422,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (dddd, J = 24,0, 8,1, 6,8, 1,3 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 – 6,98 (m, 3H).	Ácido (2-cloro-6-hidroxi-fenil)borónico
9		390,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 – 8,22 (m, 1H), 8,02 – 7,72 (m, 4H), 7,60 – 7,30 (m, 4H).	Ácido (2-fluorofenil)borónico
10		426,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 – 8,28 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 – 7,72 (m, 4H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 4,21 (s, 3H).	Ácido (2-metilindazol-6-il)borónico

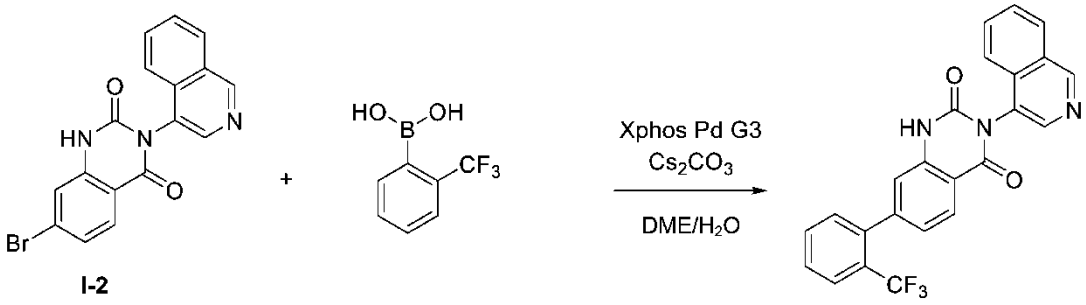
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 1: Diferentes reactivos/materiales de partida
11		420,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,94 – 7,74 (m, 3H), 7,63 – 7,48 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,45 (s, 3H).	Ácido (2-cloro-3-metil-fenil)borónico
12		420,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,32 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,75 (m, 3H), 7,61 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).	Ácido (3-cloro-2-metil-fenil)borónico
13		424,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 – 8,19 (m, 1H), 7,97 – 7,65 (m, 5H), 7,42 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H).	Ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico
14		448,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,64 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 – 7,79 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,93 – 6,78 (m, 2H), 4,07 (q, J = 12,7 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	Ácido (4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 1: Diferentes reactivos/materiales de partida
15		427,0	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,76 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 – 8,49 (m, 3H), 8,20 – 8,11 (m, 2H), 8,02 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,68 (s, 3H).	7-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina:
16		412,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,69 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 13,8, 8,5, 5,2 Hz, 1H), 1,09 – 1,00 (m, 2H), 0,87 – 0,79 (m, 2H).	Ácido (2-ciclopropilfenil)borónico
17		416,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 – 7,79 (m, 3H), 7,70 – 7,47 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,38 (s, 3H).	Ácido [2-(metoximetil)fenil]borónico
18		478,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,24 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,34 – 8,28 (m, 1H), 7,93 – 7,75 (m, 4H), 7,51 – 7,26 (m, 8H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H).	Ácido (2-benciloxifenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 1: Diferentes reactivos/materiales de partida
19		436,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,24 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 2H), 7,52 (td, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 18,0, 8,3 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 1,4 Hz, 3H).	Ácido (2-cloro-6-metoxi-fenil)borónico
20		406,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,20 (s, 1H), 11,77 (dd, J = 6,2, 2,0 Hz, 1H), 11,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,31 (dt, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 3H), 7,42 (s, 1H).	Ácido (2,4-dioxo-1H-pirimidin-5-il)borónico
21		412,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,30 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,69 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H).	Ácido (2-clorotiofen-3-il)borónico
22		407,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 9,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,32 – 8,27 (m, 1H), 8,25 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H).	Ácido (2-cloropiridin-3-il)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 1: Diferentes reactivos/materiales de partida
23		387,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,36 (s, 1H), 9,50 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 – 8,26 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,94 – 7,75 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 2,72 (s, 3H).	Ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico

Procedimiento 2: Ejemplo 24:



I-2 **Ejemplo 24**

3-(isoquinolin-4-il)-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 24): A un vial de microondas con 7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (**I-2**) (20 mg, 0,054 mmol) se añadieron ácido (2-(trifluorometil)fenil)borónico (16 mg, 0,082 mmol), XPhos Pd G3 (6,1 mg, 0,0082 mmol) y carbonato de cesio (53 mg, 0,16 mmol). Se añadieron DME (1,5 ml) y agua (0,1 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y

al residuo en bruto se añadió DMF (1 ml), acetonitrilo (0,5 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se calentó para disolver una mezcla homogénea, y la mezcla resultante se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 24** como una sal de trifluoroacetato.

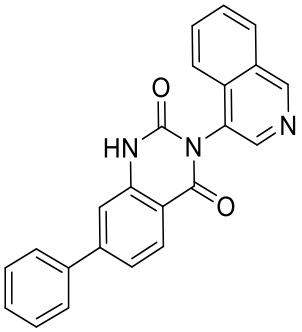
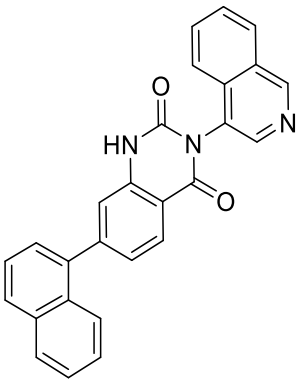
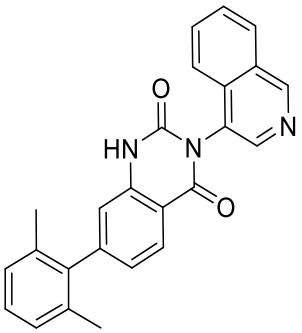
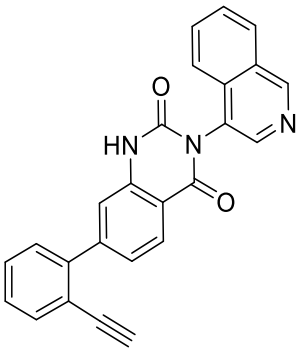
ES/MS: 478,1 ($M+H^+$).

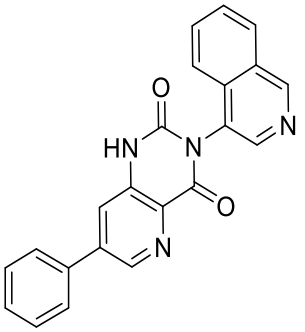
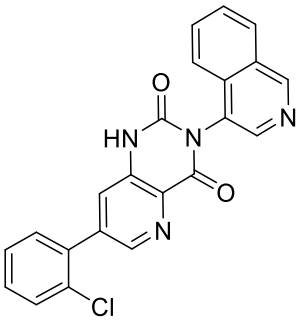
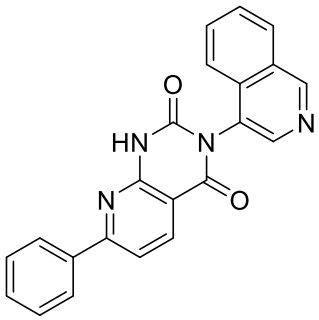
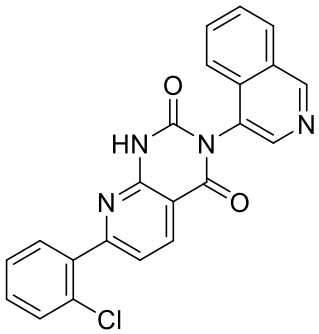
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,04 (ddd, J = 23,4, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,74 (m, 5H), 7,74 – 7,53 (m, 3H), 7,19 – 6,97 (m, 2H).

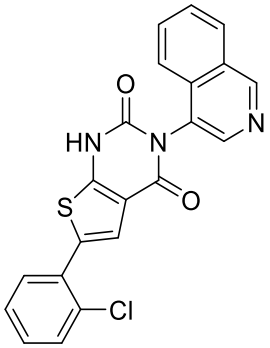
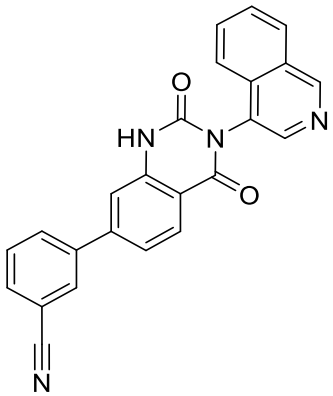
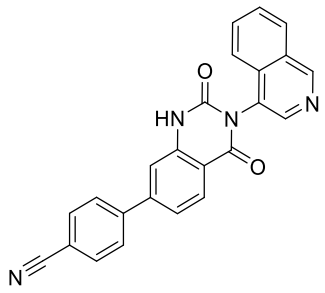
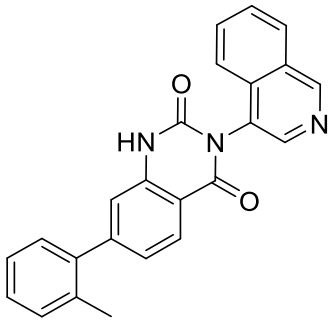
Ejemplos 25-64:

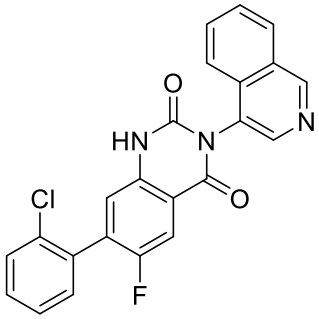
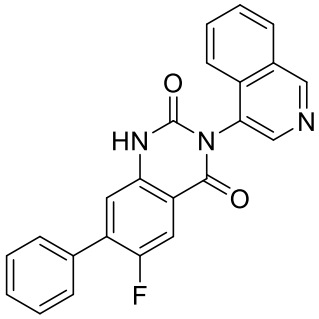
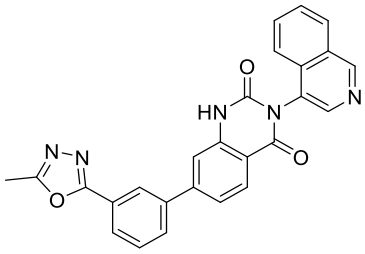
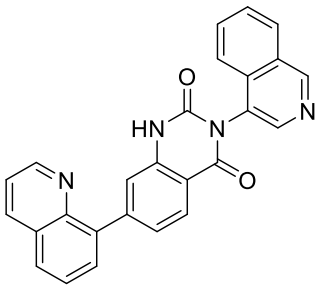
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 2 y se muestran a continuación en la Tabla 3. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 2 se indican en la última columna de la Tabla 3 – "Cambios en el Procedimiento 2: Diferentes reactivos/materiales de partida".

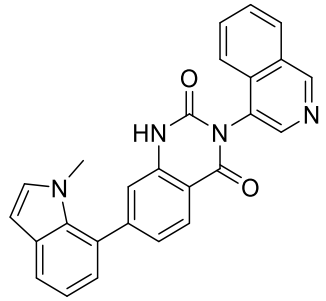
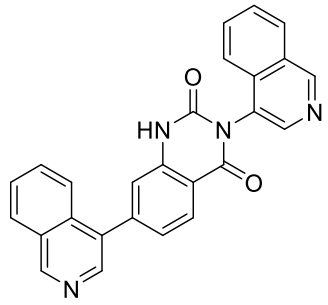
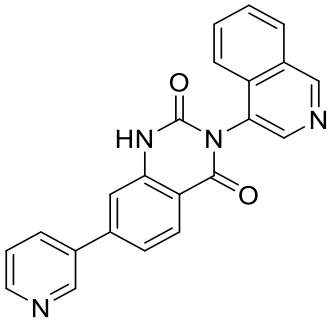
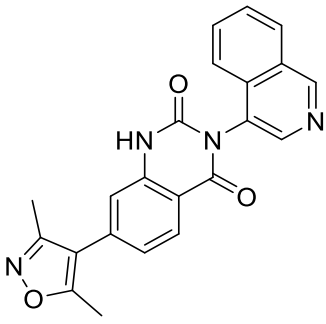
Tabla 3: Ejemplos 25-64

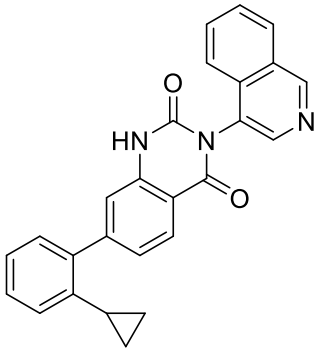
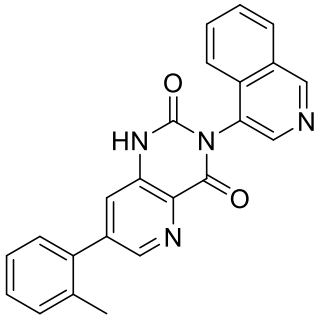
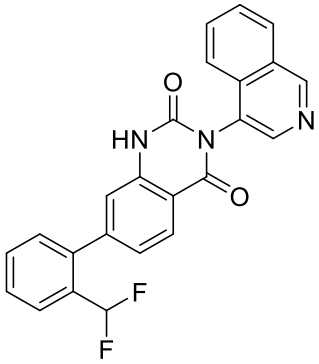
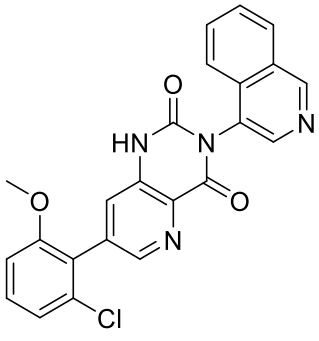
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 2: Diferentes reactivos/materiales de partida
25		366,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,85 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,68 (m, 5H), 7,68 – 7,45 (m, 5H).	Ácido fenilborónico
26		416,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,88 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,19 – 8,03 (m, 3H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,50 (m, 7H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 2H).	Ácido 1-naftilborónico
27		394,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,81 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (pd, J = 6,9, 1,5 Hz, 2H), 7,30 – 7,14 (m, 3H), 7,14 – 7,01 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).	Ácido (2,6-dimetilfenil)borónico
28		390,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,79 (tt, J = 7,0, 5,3 Hz, 2H), 7,74 – 7,64 (m, 1H), 7,59 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H).	Ácido (2-etinilfenil)borónico

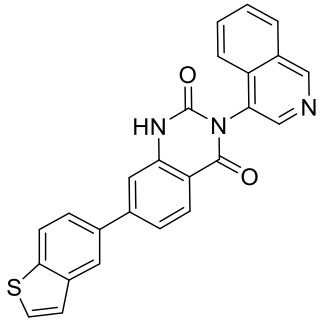
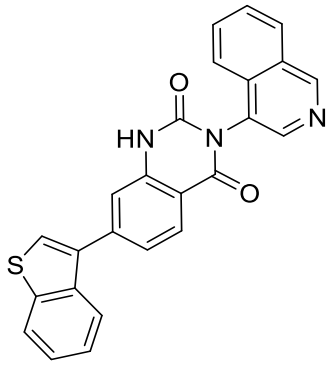
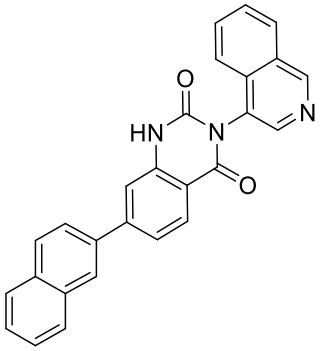
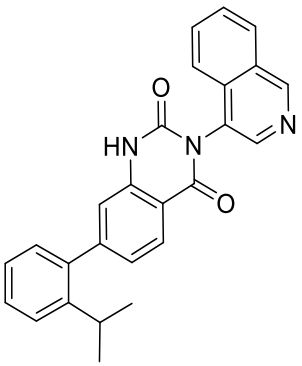
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 2: Diferentes reactivos/materiales de partida
29		367,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,92 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 3H), 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 3H).	**I-13**; Ácido fenilborónico
30		401,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,96 (s, 1H), 9,52 (d, 1H), 8,67 – 8,59 (m, 2H), 8,39 – 8,27 (m, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,83 (dddd, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,58 (dddd, 3H).	**I-13**; Ácido 2-(clorofenil)borónico
31		367,2	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,63 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,44 (dt, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,32 – 8,22 (m, 2H), 8,09 – 7,98 (m, 2H), 7,98 – 7,89 (m, 2H), 7,61 – 7,53 (m, 3H).	**I-14**; 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano
32		401,0	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,64 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,45 (dt, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,11 – 7,99 (m, 2H), 7,94 (ddd, J = 8,2, 6,5, 1,6 Hz, 1H), 7,80 – 7,64 (m, 2H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 2H).	**I-14**; 2-(2-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

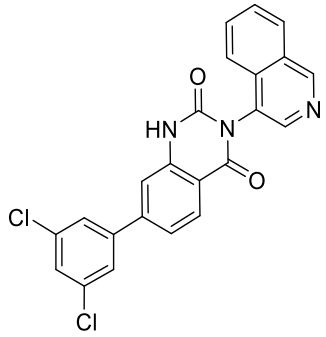
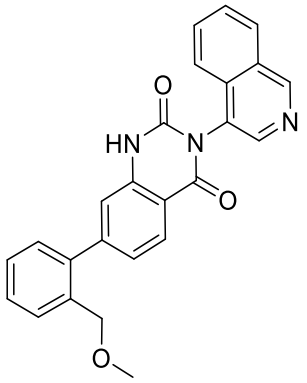
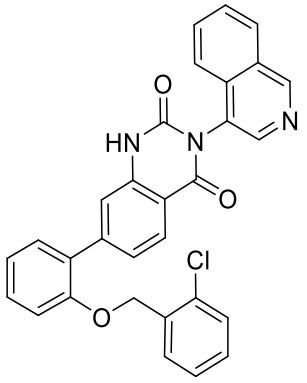
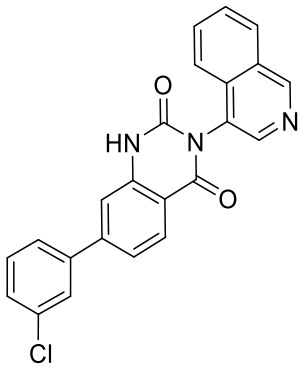
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 2: Diferentes reactivos/materiales de partida
33		374,0	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,61 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,43 (dt, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 2H), 7,93 (ddd, J = 8,1, 6,5, 1,5 Hz, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,51 – 7,37 (m, 2H).	**I-16**; Ácido (2-clorofenil)borónico
34		391,0	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,64 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 – 7,91 (m, 4H), 7,87 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H).	Ácido (3-cianofenil)borónico
35		391,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 - 7,96 (m, J = 8,4, 4,2 Hz, 6H), 7,69 (dd, J = 16,7, 8,1 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H).	Ácido (4-cianofenil)borónico
36		380,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,63 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (dt, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,1, 0,5 Hz, 1H), 8,09 – 7,96 (m, 2H), 7,94 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 6H), 2,35 (s, 3H).	Ácido o-tolilborónico

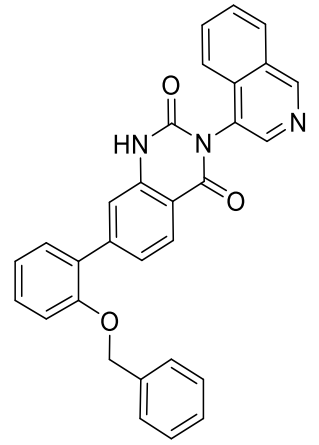
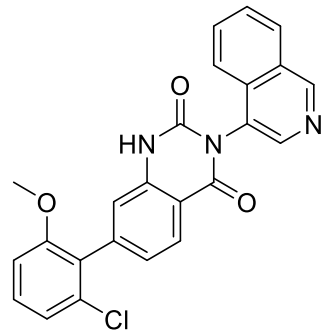
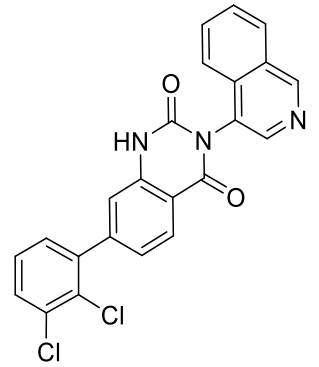
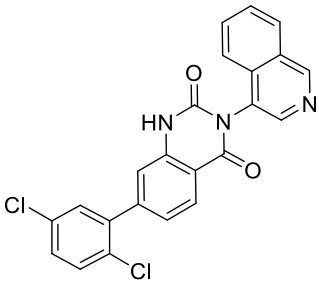
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 2: Diferentes reactivos/materiales de partida
37		418,0	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,68 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,16 – 8,01 (m, 2H), 7,97 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,62 – 7,47 (m, 3H), 7,44 (d, J = 6,1 Hz, 1H).	**I-3**; Solvente dioxano
38		384,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,72 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,99 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,43 (m, 3H), 7,37 – 7,27 (m, 1H).	**I-3**; Ácido fenilborónico; Solvente dioxano
39		448,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,85 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 2H), 8,00 (dt, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 3H), 7,68 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 0H), 2,64 (s, 3H).	2-(3-boronofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol; Solvente dioxano
40		417,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,86 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,97 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,92 – 7,73 (m, 4H), 7,65 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 0H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 0H).	Ácido 8-quinolinilborónico; Solvente dioxano

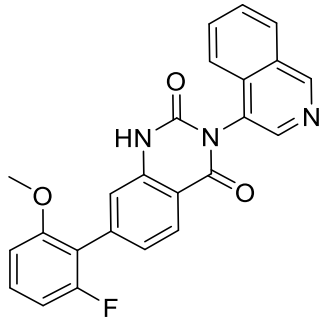
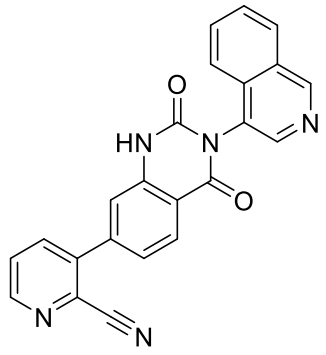
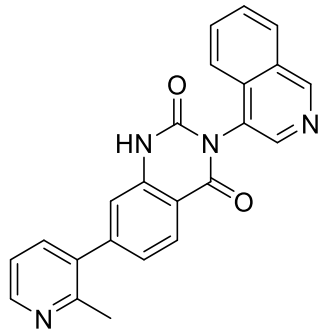
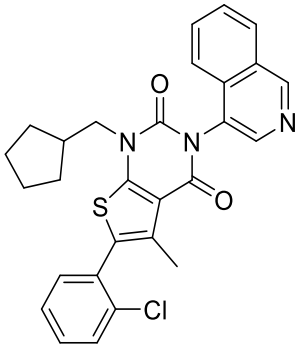
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 2: Diferentes reactivos/materiales de partida
41		419,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,86 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,76 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,2, 1,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H).	1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol Solvente dioxano
42		417,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,94 (s, 1H), 9,55 (d, J = 28,8 Hz, 2H), 8,63 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 8,46 – 8,24 (m, 2H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 – 7,62 (m, 6H), 7,57 – 7,38 (m, 2H).	Ácido 4-isoquinolilborónico; Solvente dioxano
43		367,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,93 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 – 8,21 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 – 7,77 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H).	Éster neopentilglicol de ácido 3-piridinborónico; Solvente dioxano
44		385,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,79 (s, 1H), 9,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,31 (ddd, J = 6,0, 4,3, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 11,2, 8,2 Hz, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 2H), 7,56 – 7,40 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).	3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol; Solvente dioxano

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 2: Diferentes reactivos/materiales de partida
45		406,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dddd, J = 16,3, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,43 – 7,23 (m, 5H), 7,06 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 1,85 (tt, J = 8,4, 5,3 Hz, 1H), 1,02 – 0,87 (m, 2H), 0,85 – 0,67 (m, 2H).	Ácido (2-ciclopropilfenil)borónico; Solvente dioxano
46		381,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,90 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,95 – 7,79 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,32 (m, 4H), 2,33 (s, 3H).	**I-13**; Ácido o-tolilborónico; Solvente dioxano
47		394,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,89 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 – 8,25 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,92 – 7,77 (m, 3H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H).	Ácido [2-(difluorometil)fenil]borónico; Solvente dioxano
48		431,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,88 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,03 – 7,69 (m, 3H), 7,63 – 7,47 (m, 2H), 7,26 (ddd, J = 15,8, 8,3, 0,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H).	I-13; ácido (2-cloro-6-metoxi-fenil)borónico; Solvente dioxano

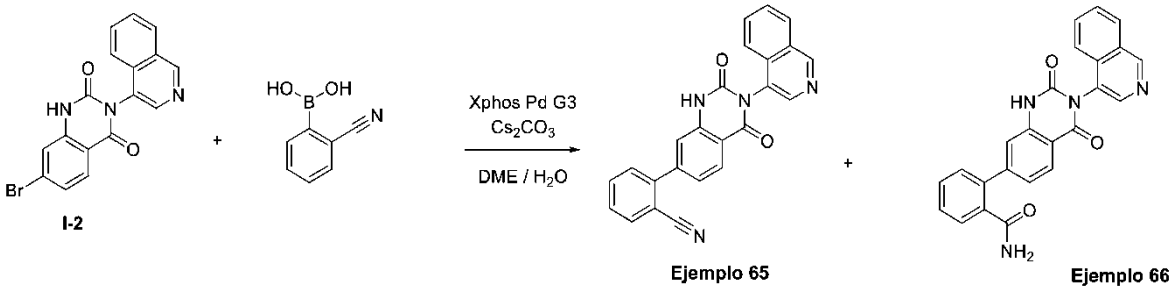
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 2: Diferentes reactivos/materiales de partida
49		422,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,78 (m, 4H), 7,72 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,5, 1,0 Hz, 2H).	2-(benzotiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
50		422,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 8,20 – 8,06 (m, 3H), 8,00 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dddd, J = 16,1, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,61 – 7,46 (m, 4H).	Ácido benzotiofen-3-ilborónico
51		416,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 – 8,31 (m, 2H), 8,18 – 7,57 (m, 12H).	4,4,5,5-tetrametil-2-(2-naftil)-1,3,2-dioxaborolano
52		408,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 9,54 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,07 – 7,97 (m, 2H), 7,84 (dddd, J = 16,4, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 5H), 3,01 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	Ácido (2-isopropilfenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 2: Diferentes reactivos/materiales de partida
53		434,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 9,53 – 9,48 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 5H), 7,65 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H).	Ácido (3,5-diclorofenil)borónico
54		410,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,88 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,83 (dddd, J = 16,6, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,30 (dt, J = 4,3, 2,1 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,28 (s, 3H).	Ácido [2-(metoximetil)fenil]borónico
55		506,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 9,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 – 8,28 (m, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,62 – 7,35 (m, 8H), 7,30 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H).	Ácido [2-[(2-clorofenil)metoxi]fenil]borónico
56		400,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 2H), 7,90 – 7,77 (m, 3H), 7,76 – 7,51 (m, 4H).	2-(3-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 2: Diferentes reactivos/materiales de partida
57		472,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,86 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,02 – 7,90 (m, 2H), 7,83 (pd, J = 6,9, 1,5 Hz, 2H), 7,54 – 7,24 (m, 10H), 7,13 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H).	Ácido (2-benciloxifenil)borónico
58		430,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (dddd, J = 15,9, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 – 7,10 (m, 4H), 3,76 (s, 3H).	Ácido (2-cloro-6-metoxi-fenil)borónico
59		435,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,91 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 – 7,75 (m, 3H), 7,54 (td, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H).	ácido (2,3-diclorofenil)borónico
60		434,0	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,83 (dddd, J = 16,1, 8,2, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 2H).	ácido (2,5-diclorofenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 2: Diferentes reactivos/materiales de partida
61		414,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,81 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,09 – 7,94 (m, 2H), 7,83 (dqd, J = 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,48 (td, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 9,3, 8,4, 0,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).	2-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
62		392,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,00 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 – 8,26 (m, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,56 – 7,50 (m, 2H).	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo
63		381,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,96 (s, 1H), 9,50 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 – 8,25 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).	Ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico
64		502,3	1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,41 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,22 – 8,13 (m, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 3H), 4,10 – 3,97 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,77 – 1,52 (m, 4H), 1,50 – 1,26 (m, 2H).	**I-55**; ácido (2-clorofenil)borónico

Procedimiento 3: Ejemplos 65 y 66:



2-(3-isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)benzonitrilo (Ejemplo 65) y 2-(3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)benzamida (Ejemplo 66): A un vial de microondas con 7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-2) (20 mg, 0,054 mmol) se le añadió ácido (2-cianofenil)borónico (16 mg, 0,11 mmol), XPhos Pd G3 (6,1 mg, 0,0082 mmol) y carbonato de cesio (53 mg, 0,16 mmol). Se añadieron DME (1,5 ml) y agua (0,1 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió DMF (1 ml), acetonitrilo (0,5 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar los dos compuestos del título del Ejemplo 65 y Ejemplo 66, como una sal de trifluoroacetato.

Ejemplo 65:

ES/MS: 391,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,96 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 8,21 – 8,03 (m, 2H), 8,00 – 7,87 (m, 2H), 7,87 – 7,68 (m, 4H), 7,47 (dq, J = 3,9, 1,7 Hz, 2H).

Ejemplo 66:

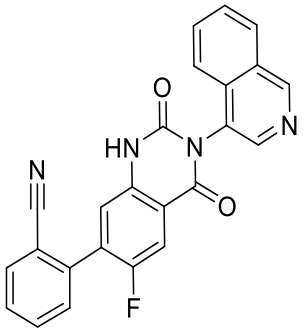
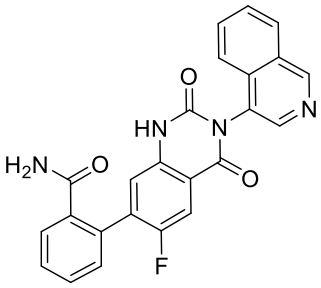
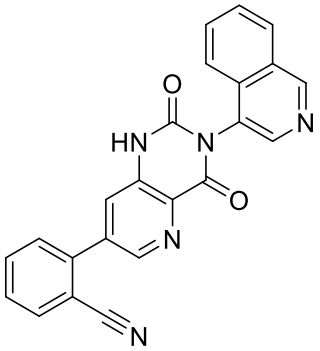
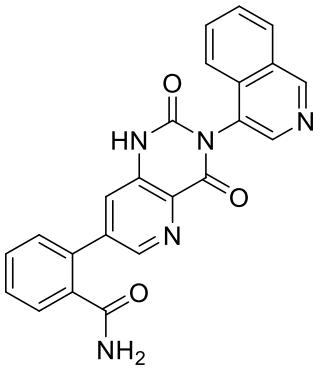
ES/MS: 409,1 ($M+H^+$).

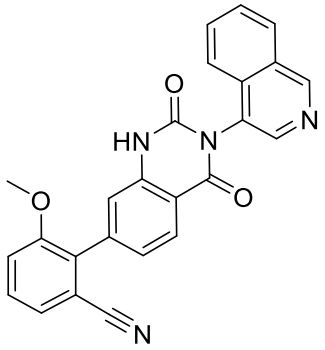
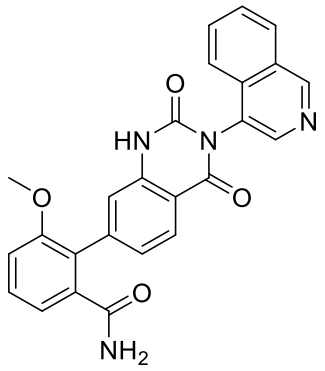
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,72 (m, 4H), 7,63 – 7,49 (m, 3H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,24 (m, 2H).

Ejemplos 67-72:

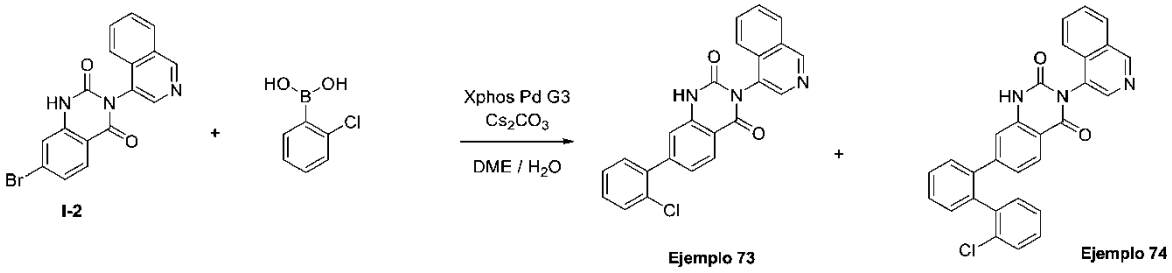
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 3 y se muestran a continuación en la Tabla 4. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 3 se indican en la última columna de la Tabla 4 – "Cambios en el Procedimiento 3: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 4: Ejemplos 67-72

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 3: Diferentes reactivos/materiales de partida
67		409,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,97 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,06 – 7,88 (m, 3H), 7,87 – 7,68 (m, 3H), 7,68 – 7,45 (m, 1H), 7,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H).	**I-3**
68		427,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,90 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,34 – 8,25 (m, 1H), 7,98 – 7,86 (m, 2H), 7,82 (dddd, J = 14,6, 8,2, 6,9, 1,5 Hz, 2H), 7,74 – 7,53 (m, 4H), 7,42 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, J = 6,1 Hz, 1H).	**I-3**
69		392,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,94 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,40 – 8,28 (m, 1H), 8,06 – 7,92 (m, 2H), 7,91 – 7,74 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,68 – 7,55 (m, 2H), 7,55 – 7,42 (m, 3H).	**I-13**; Solvente dioxano
70		410,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,05 (s, 1H), 9,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,39 – 8,24 (m, 1H), 8,11 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 2H), 7,94 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,92 – 7,79 (m, 5H), 7,57 – 7,41 (m, 2H)	**I-13**; Solvente dioxano

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 3: Diferentes reactivos/materiales de partida
71		421,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,89 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 8,14 – 8,01 (m, 2H), 7,84 (dddd, J = 16,8, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,71 – 7,60 (m, 1H), 7,57 (ddd, J = 9,6, 8,0, 1,2 Hz, 2H), 7,40 – 7,20 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).	3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
72		439,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,80 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 – 8,31 (m, 1H), 8,03 – 7,90 (m, 2H), 7,83 (dddd, J = 16,2, 8,2, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 3,74 (s, 3H).	3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

Procedimiento 4: Ejemplo 73 y Ejemplo 74:



7-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il) quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 73) y 7-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 74): A un vial de microondas con 7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (I-2) (75 mg, 0,204 mmol) se le añadió ácido (2-

clorofenil)borónico (48 mg, 0,306 mmol), XPhos Pd G3 (15,3 mg, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (199 mg, 0,611 mmol). Se añadieron DME (1,5 ml) y agua (0,1 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió DMF (2 ml), acetonitrilo (1 ml), TFA (0,6 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar los dos compuestos del título del Ejemplo 73 y Ejemplo 74, como una sal de trifluoroacetato.

Ejemplo 73:

ES/MS: 400,1 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 – 7,90 (m, 1H), 7,81 (pd, J = 6,9, 1,5 Hz, 2H), 7,66 (dt, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 7,51 (dq, J = 6,4, 5,1 Hz, 3H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

Ejemplo 74:

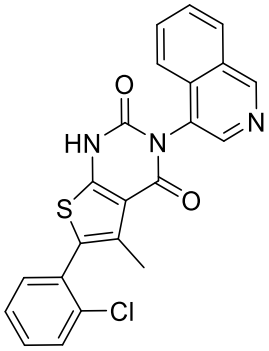
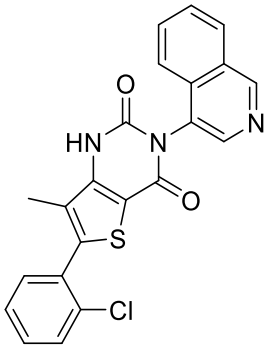
ES/MS: 476,1 (M^+).

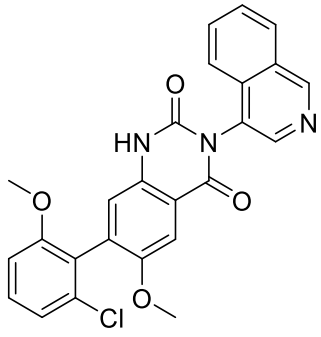
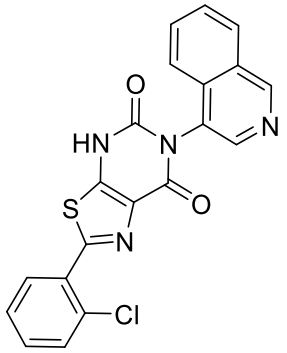
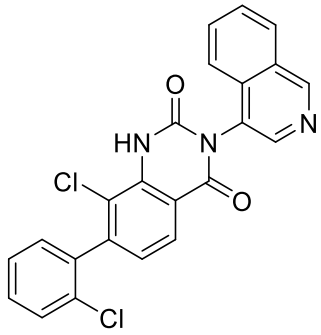
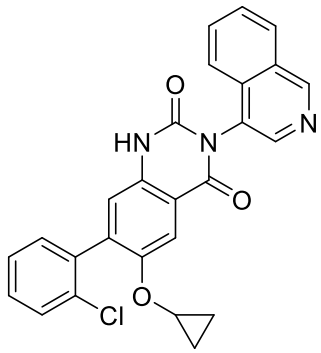
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,74 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,34 – 8,20 (m, 1H), 7,88 – 7,68 (m, 4H), 7,54 (dddd, J = 40,7, 19,0, 7,0, 2,0 Hz, 4H), 7,43 – 7,25 (m, 4H), 7,13 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 10,0, 8,1, 1,6 Hz, 1H).

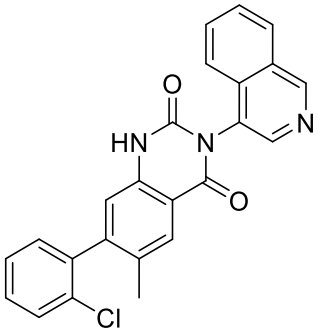
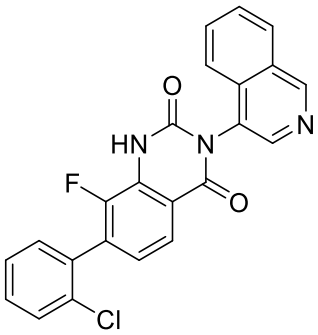
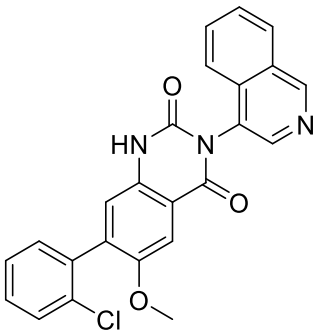
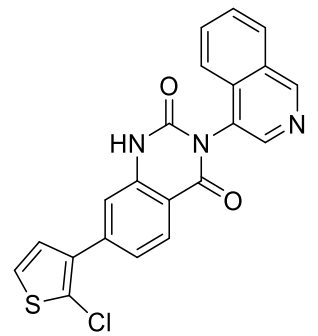
Ejemplos 75-85:

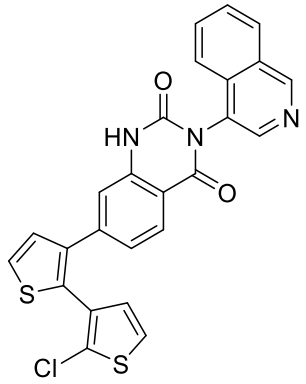
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 4 y se muestran a continuación en la Tabla 5. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 4 se indican en la última columna de la Tabla 5 – "Cambios en el Procedimiento 4: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 5: Ejemplos 75-85

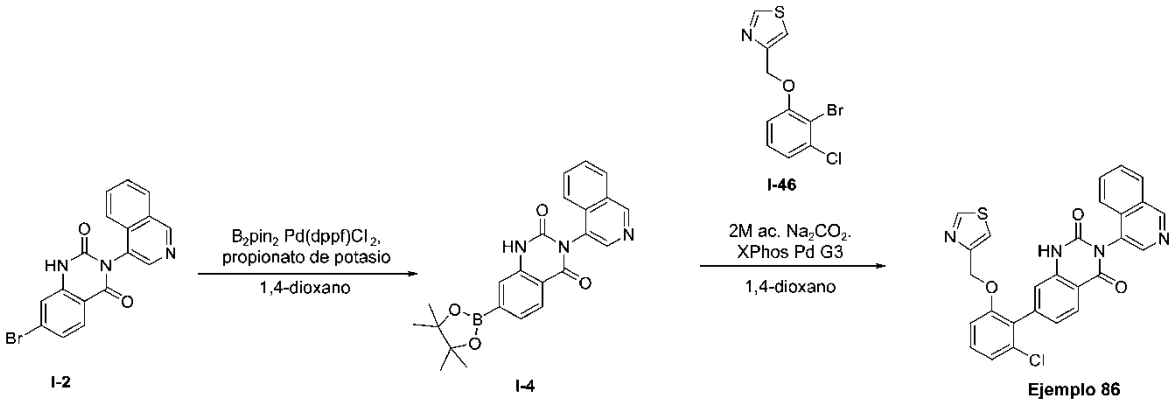
Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 4: Diferentes reactivos/materiales de partida
75		420,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 – 8,24 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (dddd, J = 19,1, 8,1, 6,9, 1,3 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 2,17 (s, 3H).	**I-10**
76		420,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,18 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 – 7,65 (m, 4H), 7,65 – 7,44 (m, 3H), 2,13 (s, 3H).	**I-11**

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 4: Diferentes reactivos/materiales de partida
77		460,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 1H), 7,81 (dtd, J = 8,2, 6,7, 5,5 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,80 – 3,67 (m, 6H).	**I-19;** ácido (2-cloro-6-metoxi-fenil)borónico
78		407,0	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,89 – 7,76 (m, 2H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H).	**I-20**
79		434,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,79 – 8,46 (m, 1H), 8,33 (dq, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 8,04 (ddd, J = 10,0, 8,0, 1,7 Hz, 2H), 7,89 – 7,76 (m, 2H), 7,72 – 7,63 (m, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 7,28 (s, 1H).	**I-22**
80		456,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 – 8,28 (m, 1H), 7,92 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,89 – 7,76 (m, 3H), 7,66 – 7,54 (m, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,94 (tt, J = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 0,80 – 0,74 (m, 2H), 0,58 (s, 2H).	**I-24**

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 4: Diferentes reactivos/materiales de partida
81		414,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,64 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 – 7,77 (m, 5H), 7,70 – 7,58 (m, 1H), 7,45 – 7,28 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,11 (s, 3H).	**I-17**
82		418,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 – 7,77 (m, 3H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,61 – 7,46 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 8,2, 6,2 Hz, 1H).	**I-18**
83		430,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,13 – 7,76 (m, 3H), 7,68 – 7,30 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 3,79 (s, 3H).	**I-19**
84		406,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 – 7,76 (m, 2H), 7,68 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,7 Hz, 1H).	Ácido (2-clorotiofen-3-il)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 4: Diferentes reactivos/materiales de partida
85		488,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 – 7,84 (m, 2H), 7,83-7,776 (m, 2H), 7,58 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,7 Hz, 1H).	Ácido (2-clorotiofen-3-il)borónico

Procedimiento 5: Ejemplo 86:



7-[2-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)fenil]-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 86): A un vial de microondas de 5 ml con **I-2** (100 mg, 0,27 mmol) se añadieron bis(pinacolato)diboro (138 mg, 0,54 mmol), propionato de potasio (91,4 mg, 0,82 mmol), Pd(dppf)Cl_2- (20,1 mg, 10 % molar) y 1,4-dioxano (2,00 ml). Después, el vial de microondas se selló, se desgasificó con argón durante 30 segundos, después se hizo reaccionar en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos para proporcionar **I-4**. Después, a la mezcla en bruto se añadió

una solución de Na_2CO_3 (0,30 ml), que después se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de **I-46** (124 mg, 0,41 mmol) y XPhos Pd G3 (20,5 mg, 10 % molar). Después, el vial del microondas se selló, se desgasificó con argón durante 30 segundos y se hizo reaccionar en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. La mezcla en bruto se filtró y se concentró a presión reducida seguido de la adición de MeCN (2 ml), agua (0,4 ml) y TFA (0,08 ml). Después, la mezcla homogénea se filtró a través de un acrodisc, y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el compuesto del título del **Ejemplo 86** como una sal de trifluoroacetato.

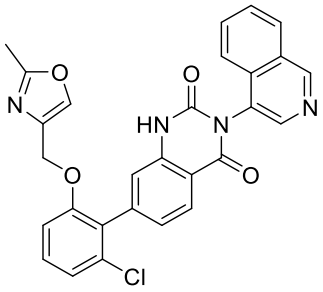
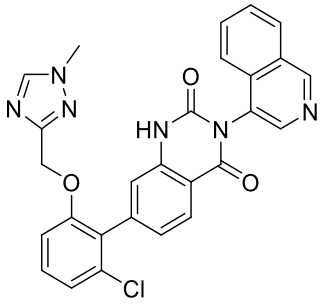
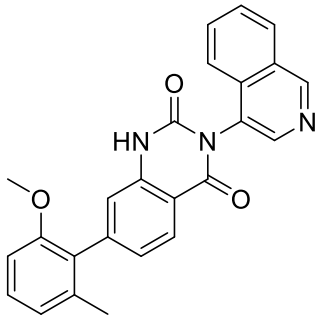
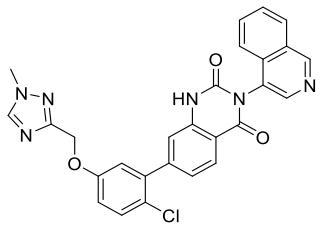
ES/MS: 513,1 (M^+).

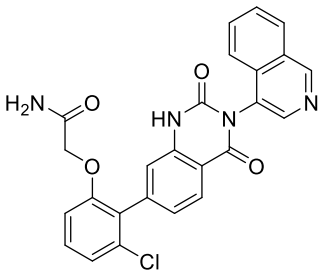
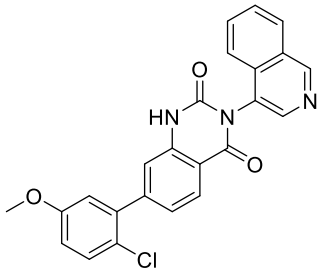
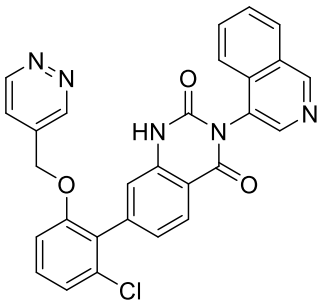
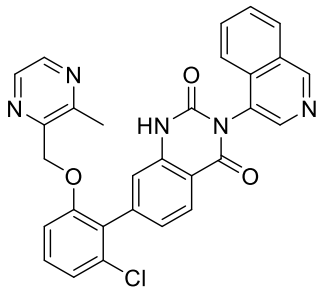
1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,66 (s, 1H), 8,97 (dd, J = 15,7, 2,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 2H), 7,95 (ddd, J = 8,1, 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 – 7,06 (m, 5H), 5,25 (s, 2H).

Ejemplos 87-94:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 5 y se muestran a continuación en la Tabla 6. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 5 se indican en la última columna de la Tabla 6 – "Cambios en el Procedimiento 5: Diferentes reactivos/materiales de partida".

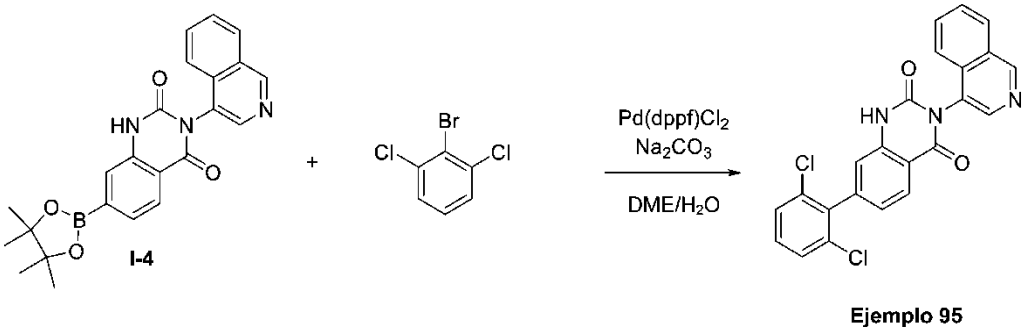
Tabla 6: Ejemplos 87-94

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 5: Diferentes reactivos/materiales de partida
87		511,2	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,66 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 – 8,00 (m, 2H), 7,94 (ddd, J = 8,1, 6,1, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,12 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).	I-47
88		511,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 9,52 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 7,9, 5,0 Hz, 2H), 7,89 – 7,77 (m, 2H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).	**I-49**
89		410,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 8,6, 3,5 Hz, 2H), 7,84 (dddd, J = 16,2, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 12,3, 7,9 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).	2-bromo-1-metoxi-3-metil-benceno
90		511,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 9,54 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 1H), 7,84 (dddd, J = 16,1, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 2H),	**I-50**

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 5: Diferentes reactivos/materiales de partida
			7,24 – 7,10 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).	
91		473,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,86 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,85 (dddd, J = 16,2, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,56 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,00 (m, 2H), 4,48 (d, J = 10,5 Hz, 2H).	**I-51**
92		430,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dddd, J = 16,7, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).	2-bromo-1-cloro-4-metoxi-benceno
93		508,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,88 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,23 (dd, J = 5,3, 1,3 Hz, 1H), 9,15 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 8,10 – 7,94 (m, 2H), 7,90 – 7,76 (m, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,18 (m, 4H), 5,32 (s, 2H).	**I-52**
94		522,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 – 8,42 (m, 2H), 8,39 – 8,32 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 2H), 7,85 (dddd, J = 16,5, 8,2, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H),	**I-53**

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 5: Diferentes reactivos/materiales de partida
			7,25 (dd, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).	

Procedimiento 6: Ejemplo 95:



7-(2,6-diclorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

(Ejemplo 95): A un vial de microondas con 7-bromo-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona **(I-4)** (200 mg, 0,482 mmol) se añadieron 2-bromo-1,3-dicloro-benceno (109 mg, 0,482 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (36 mg, 0,048 mmol) y carbonato de sodio (2M acuoso, 0,48 ml, 0,96 mmol). Se añadieron DME (3 ml) y agua (0,2 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió DMF (2 ml), acetonitrilo (1 ml), TFA (0,7 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %,

columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 95** como una sal de trifluoroacetato.

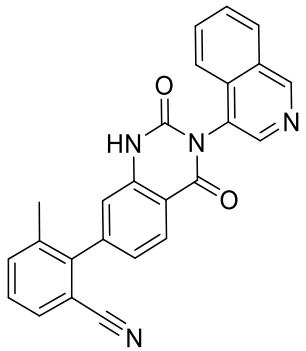
ES/MS: 434,0 (M^+).

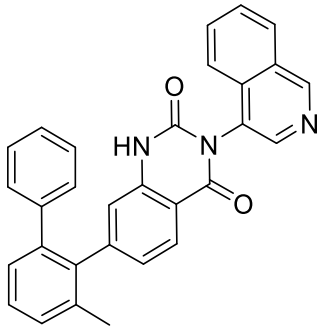
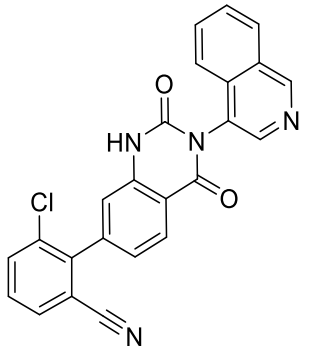
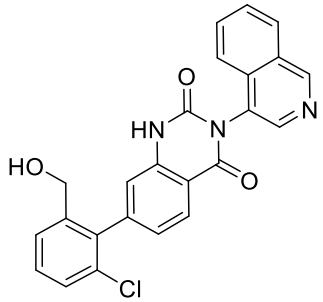
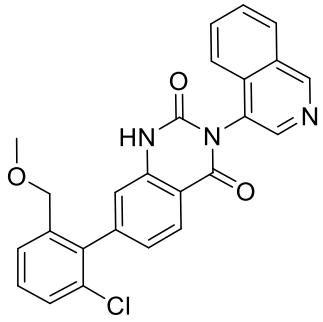
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,88 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 – 8,23 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 2H).

Ejemplos 96-100:

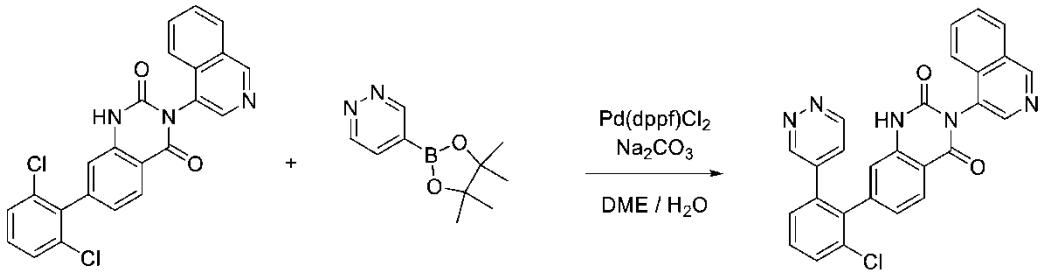
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 6 y se muestran a continuación en la Tabla 7. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 6 se indican en la última columna de la Tabla 7 – "Cambios en el Procedimiento 6: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 7: Ejemplos 96-100

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 6: Diferentes reactivos/materiales de partida
96		405,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,91 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,63 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 – 7,71 (m, 4H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,26 – 2,17 (m, 3H).	2-bromo-3-metil-benzonitrilo

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 6: Diferentes reactivos/materiales de partida
97		456,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,41 – 8,18 (m, 1H), 7,93 – 7,74 (m, 4H), 7,73 – 7,49 (m, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,09 (m, 5H), 7,09 – 6,90 (m, 2H), 2,15 (d, J = 11,1 Hz, 3H).	**I-6**
98		425,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,96 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,66 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,20 – 7,98 (m, 4H), 7,76 (dt, J = 35,1, 7,4 Hz, 3H), 7,40 – 7,29 (m, 2H).	2-bromo-3-cloro-benzonitrilo
99		430,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,85 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,62 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,39 – 8,19 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 10,3, 7,9 Hz, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 2H), 7,62 (dt, J = 7,1, 2,4 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,5, 2,4 Hz, 2H), 4,30 – 4,15 (m, 2H).	(2-bromo-3-cloro-5-fenil)metanol
100		444,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,85 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 12,7, 9,0, 6,0 Hz, 2H), 7,67 – 7,42 (m, 3H), 7,13 (dq, J = 6,3, 2,6, 2,2 Hz, 2H), 4,25 – 4,09 (m, 2H), 3,22 (d, J = 8,6 Hz, 3H).	**I-5**

Procedimiento 7: Ejemplo 101:



Ejemplo 95 **Ejemplo 101**

7-(2-cloro-6-(piridazin-4-il)fenil)-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 101): A un vial de microondas con 7-(2,6-diclorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona **(Ejemplo 95)** (sal de TFA) (15 mg, 0,027 mmol) se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (5,6 mg, 0,027 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (3 mg, 0,0041 mmol) y carbonato de sodio (2M acuoso, 0,054 ml, 0,11 mmol). Se añadieron DME (0,75 ml) y agua (0,05 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió DMF (0,4 ml), acetonitrilo (0,1 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 101** como una sal de trifluoroacetato.

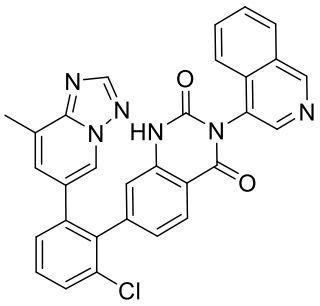
ES/MS: 478,1 (M^+).

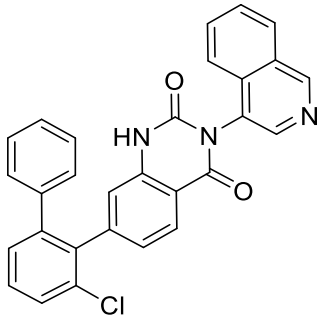
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,04 (ddd, J = 23,4, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,74 (m, 5H), 7,74 – 7,53 (m, 3H), 7,19 – 6,97 (m, 2H).

Ejemplos 102-103:

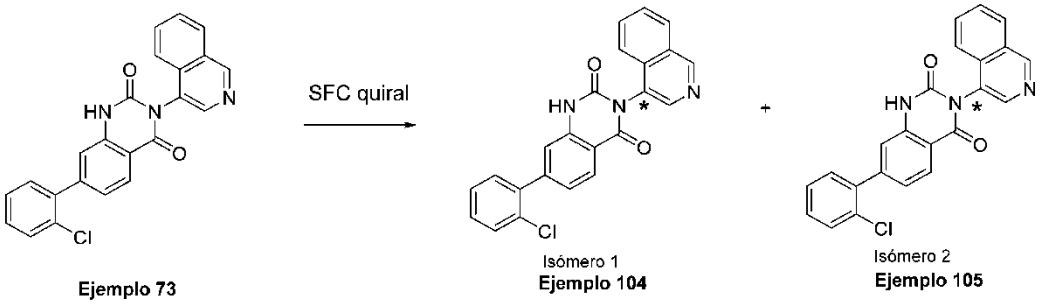
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 7 y se muestran a continuación en la Tabla 8. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 7 se indican en la última columna de la Tabla 8 – "Cambios en el Procedimiento 7: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 8: Ejemplos 102-103

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 7: Diferentes reactivos/materiales de partida
102		531,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 9,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,82 – 8,69 (m, 1H), 8,57 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 7,4, 2,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,70 (m, 4H), 7,70 – 7,56 (m, 2H), 7,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 5,5 Hz, 3H).	8-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 7: Diferentes reactivos/materiales de partida
103		476,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,71 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 – 8,24 (m, 1H), 7,92 – 7,74 (m, 4H), 7,68 (dt, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 7,6, 3,4, 1,3 Hz, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 7,18 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,14 – 6,97 (m, 2H).	Ácido fenilborónico

Procedimiento 8: Ejemplo 104 y Ejemplo 105:



7-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 104 y Ejemplo 105):

7-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 73) como una mezcla de 2 estereoisómeros se separó mediante SFC quiral (columna IA 4,6 x 100 mm con cosolvente EtOH al 40 %) para dar dos enantiómeros, que se designaron Isómero 1 e Isómero 2.

Isómero 1:

7-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 104)

ES/MS: 400,1 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 – 7,88 (m, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,72 – 7,59 (m, 1H), 7,51 (dq, J = 6,5, 5,1 Hz, 3H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 2H).

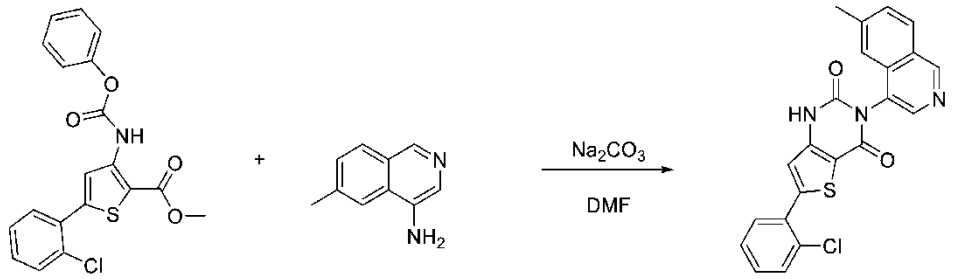
Isómero 2:

7-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 105)

ES/MS: 400,1 (M+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 – 8,25 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 1H), 7,89 – 7,73 (m, 2H), 7,73 – 7,62 (m, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Procedimiento 9: Ejemplo 106:



I-30 I-7 Ejemplo 106

6-(2-clorofenil)-3-(6-metilisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 106): A un vial de dracma con 5-(2-clorofenil)-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-30**) (50 mg, 0,129 mmol)

se le añadió 6-metilisoquinolin-5-amina (**I-7**) (31 mg, 0,193 mmol) y carbonato de sodio (27 mg, 0,26 mmol). Se añadió DMF (0,5 ml,) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla en bruto se filtró a través de un acrodisc, y a la mezcla se le añadió ACN (0,3 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 106** como una sal de trifluoroacetato.

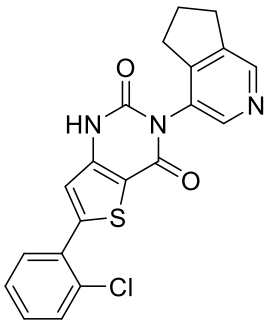
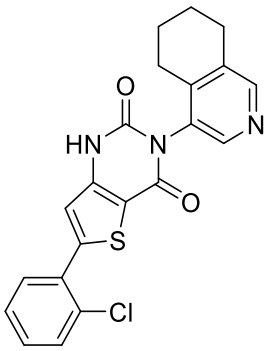
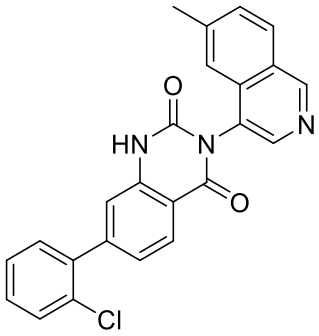
ES/MS: 420,0 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 – 7,63 (m, 4H), 7,55 (td, J = 6,2, 5,1, 3,3 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).

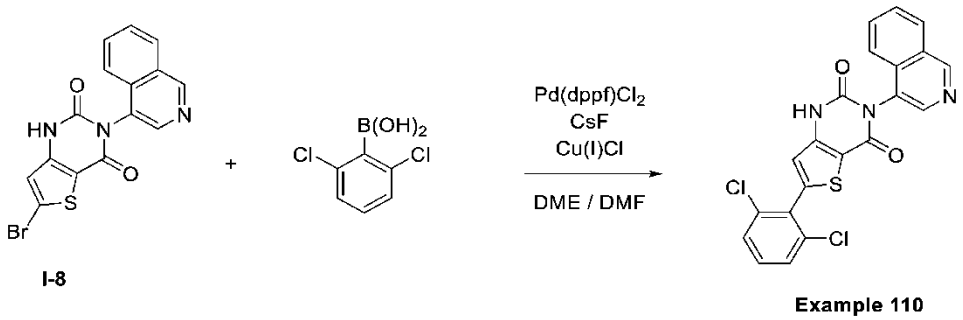
Ejemplos 107-109:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 9 y se muestran a continuación en la Tabla 9. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 9 se indican en la última columna de la Tabla 9 – "Cambios en el Procedimiento 9: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 9: Ejemplos 107-109

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 9: Diferentes reactivos/materiales de partida
107		396,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 2H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 3,08 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,83 (td, J = 7,5, 2,8 Hz, 2H), 2,10 (q, J = 7,5 Hz, 2H).	6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-amina
108		410,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,54 (td, J = 7,2, 6,2, 3,8 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 2,86 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,56 – 2,53 (m, 2H), 1,74 (q, J = 7,3 Hz, 4H).	5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-amina
109		414,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,84 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 3H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 2,52 (s, 3H).	**I-31**

Procedimiento 10: Ejemplo 110:



I-8

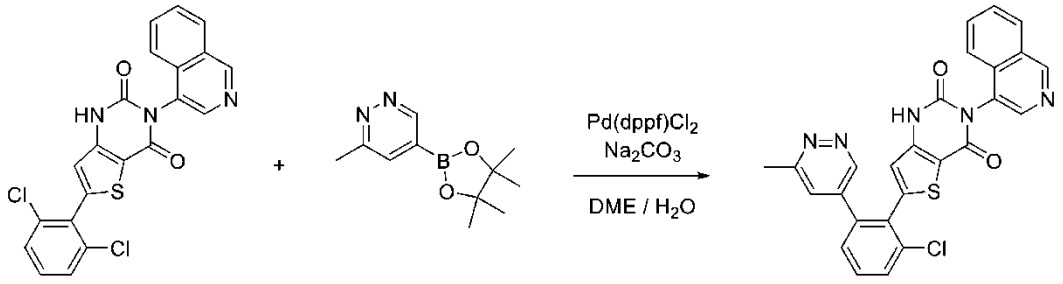
Example 110

6-(2,6-diclorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 110): A un vial de microondas con 6-bromo-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **(I-8)** (550 mg, 1,47 mmol) se añadieron (2,6-diclorofenil) borónico (491 mg, 2,57 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (164 mg, 0,22 mmol), fluoruro de cesio (670 mg, 4,41 mmol) y cloruro de cobre(I) (73 mg, 0,735 mmol). Se añadieron DME (7 ml) y DMF (7 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 60 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice (eluyente: EtOAc en hexanos). El material aislado se disolvió en DMF (2 ml), acetonitrilo (1 ml), TFA (0,7 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el compuesto del título del **Ejemplo 110** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 440,0 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,80 (dddd, J = 18,7, 8,1, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 8,9, 7,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H).

Procedimiento 11: Ejemplo 111:



Ejemplo 110 Ejemplo 111

6-(2-cloro-6-(6-metilpiridazin-4-il) fenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 111): A un vial de microondas con 6-(2,6-diclorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 110) (sal de TFA) (20 mg, 0,036 mmol) se le añadió 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (8 mg, 0,036 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (4 mg, 0,0054 mmol), carbonato de sodio (2M acuoso, 0,09 ml, 0,18 mmol). Se añadieron DME (0,5 ml), DME (0,1 ml) y agua (0,05 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió DMF (0,4 ml), acetonitrilo (0,1 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el compuesto del título del Ejemplo 111 como una sal de trifluoroacetato.

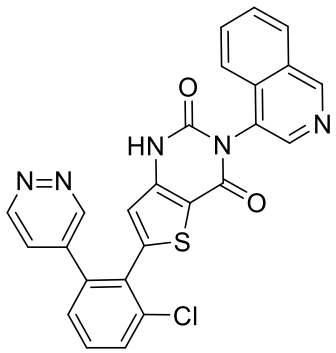
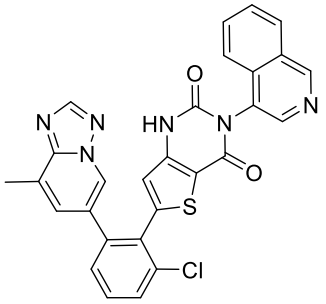
ES/MS: 498,1 (M^+).

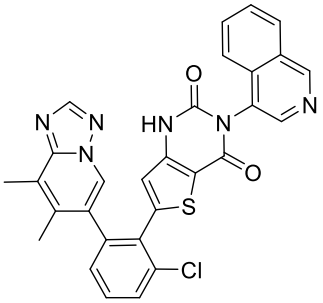
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 – 7,68 (m, 5H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,65 (s, 3H).

Ejemplos 112-113:

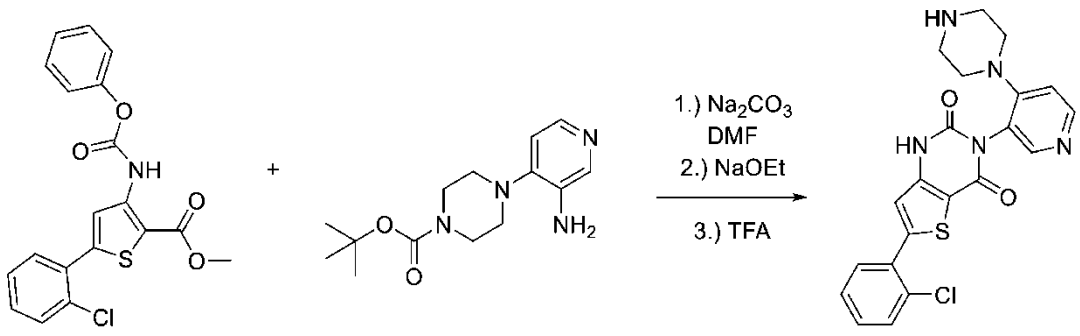
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 11 y se muestran a continuación en la Tabla 10. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 11 se indican en la última columna de la Tabla 10 – "Cambios en el Procedimiento 11: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 10: Ejemplos 112-113

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 11: Diferentes reactivos/materiales de partida
112		484,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,22 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,31 – 9,16 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 5H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H).	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina
113		537,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,52 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 8,35 – 8,20 (m, 1H), 7,84 – 7,72 (m, 4H), 7,67 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz,	8-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 11: Diferentes reactivos/materiales de partida
			1H), 7,46 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).	
114		551,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,14 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,32 – 8,15 (m, 1H), 7,85 – 7,71 (m, 4H), 7,67 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 3,9 Hz, 3H).	7,8-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**I -58**):

Procedimiento 12: Ejemplo 115:



I-30 **Ejemplo 115**

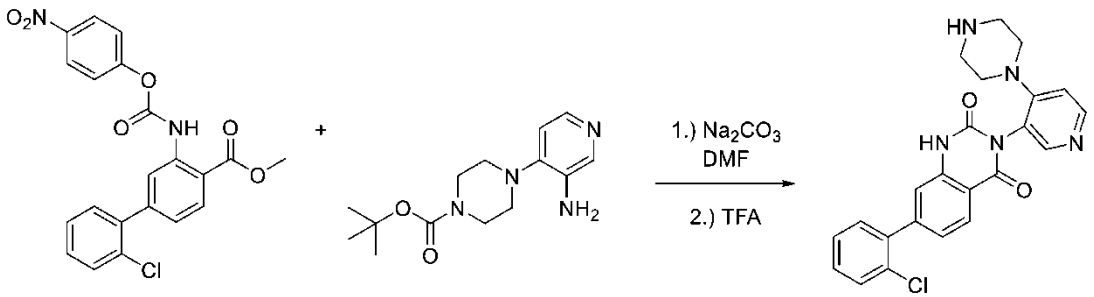
6-(2-clorofenil)-3-(4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 115): A un vial de dracma con 5-(2-clorofenil)-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-30**) (50 mg, 0,129 mmol) se le añadió 4-(3-amino-4-piridil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (54 mg, 0,193 mmol) y carbonato de sodio (27 mg, 0,26 mmol). Se añadió DMF (0,5 ml,) y

la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla se filtró para eliminar los precipitados. Se añadió etóxido de sodio (21 % solución en EtOH; 0,1 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. A la mezcla se le añadió TFA (0,5 ml), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. A la mezcla en bruto se le añadieron ACN (0,5 ml) y agua (0,4 ml), y la mezcla se filtró a través de un acrodisc. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 115** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 440,1 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,36 (s, 1H), 8,82 – 8,68 (m, 2H), 8,46 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,62 (m, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,50 – 3,47 (m, 4H), 3,19 – 3,11 (m, 4H).

Procedimiento 13: Ejemplo 116:



I-31 **Ejemplo 116**

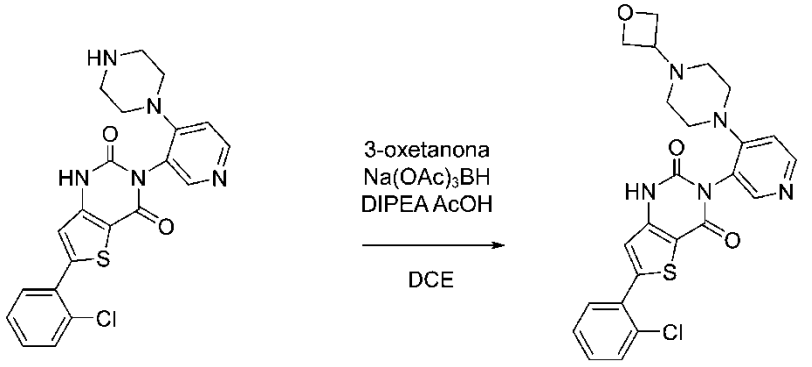
7-(2-clorofenil)-3-(4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 116): A un vial de dracma con 2'-cloro-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**I-31**) (50 mg,

0,117 mmol) se le añadió 4-(3-amino-4-piridil) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (49 mg, 0,176 mmol) y carbonato de sodio (25 mg, 0,23 mmol). Se añadió DMF (0,5 ml,) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró posteriormente para eliminar los precipitados. A la mezcla se le añadió TFA (0,5 ml), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. A la mezcla en bruto se le añadió ACN (0,5 ml) y agua (0,4 ml), y la mezcla se filtró a través de un acrodisc. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 116** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 434,1 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,98 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 5,9, 3,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,44 (m, 4H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,18 (s, 4H).

Procedimiento 14: Ejemplo 117:



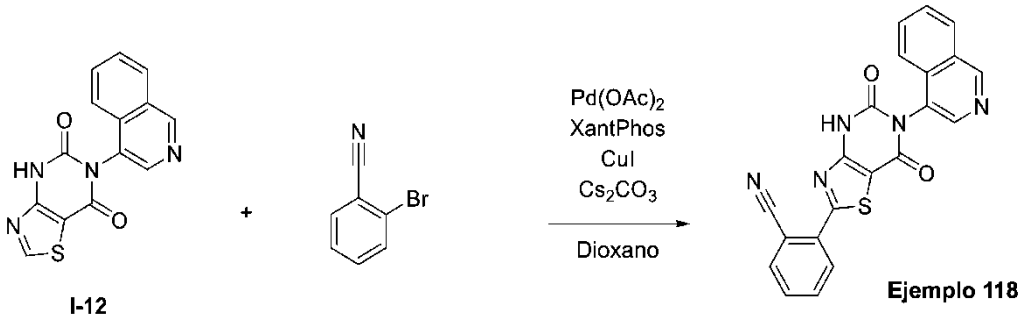
Ejemplo 115 **Ejemplo 117**

6-(2-clorofenil)-3-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 117): En un vial de dracma con 6-(2-clorofenil)-3-(4-(piperazin-1-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 115) (sal de TFA) (15 mg, 0,027 mmol) se añadieron DIPEA (0,01 ml, 0,04 mmol), 3-oxetanona (6 mg, 0,081 mmol), y una sola gota de ácido acético glacial. Se añadió DCE (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (17 mg, 0,081 mmol) y la mezcla se calentó a 35 °C durante 4 horas. A la mezcla se le añadió ácido acético (0,4 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo en bruto se le añadió DMF (0,5 ml) y agua (0,3 ml), y la mezcla se filtró a través de un acrodisc. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el compuesto del título del Ejemplo 117 como una sal trifluoroacetato.

ES/MS: 496,1 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,44 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,81 – 7,63 (m, 2H), 7,62 – 7,43 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 2H), 4,53 – 4,44 (m, 2H), 3,61 – 3,50 (m, 9H).

Procedimiento 15: Ejemplo 118:

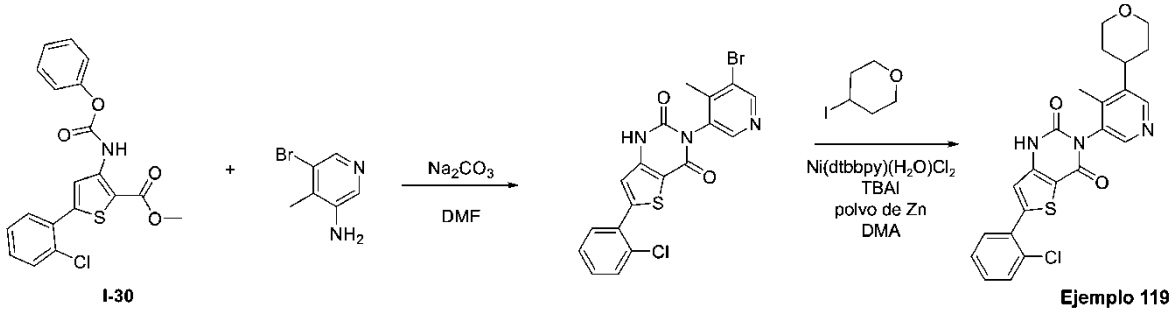


2-(6-(isoquinolin-4-il)-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 118): A un vial con 6-(isoquinolin-4-il)tiazolo[4,5-d]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona **(I-12)** (50 mg, 0,169 mmol) se añadieron 2-bromobenzonitrilo (92 mg, 0,506 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7,6 mg, 0,034 mmol), XantPhos (39 mg, 0,068 mmol), yoduro de cobre(I) (16 mg, 0,0845 mmol) y carbonato de cesio (165 mg, 0,506 mmol). Se añadió dioxano (1,5 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 60 minutos. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió DMF (1 ml), acetonitrilo (0,5 ml), TFA (0,4 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 118** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 398,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,21 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 – 8,23 (m, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,91 – 7,74 (m, 3H).

Procedimiento 16: Ejemplo 119:



I-30 Ejemplo 119

3-(5-bromo-4-metilpiridin-3-il)-6-(2-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona: A un vial de dracma con 5-(2-clorofenil)-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-30**) (50 mg, 0,129 mmol) se añadieron 5-bromo-4-metil-piridin-3-amina (36 mg, 0,193 mmol) y carbonato de sodio (27 mg, 0,26 mmol). Se añadió DMF (0,5 ml,) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla en bruto se purificó directamente mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos, después MeOH en EtOAc) para dar el producto.

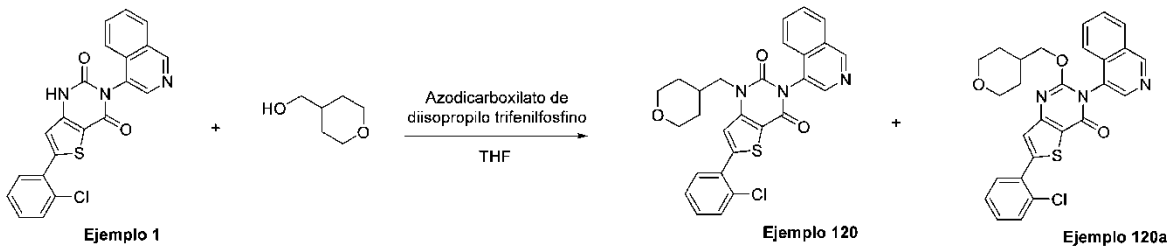
ES/MS: 448,0 (M^+).

6-(2-clorofenil)-3-(4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 119): Al vial seco se añadieron 3-(5-bromo-4-metilpiridin-3-il)-6-(2-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (35 mg, 0,078 mmol), 4-yodotetrahidropirano (41 mg, 0,195 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) (28,8 mg, 0,078 mmol), $Ni(dtbbpy)(H_2O)_4Cl_2$ (3,7 mg, 0,0078 mmol) y polvo de zinc (30,4 mg, 0,47 mmol). Se añadió DMA seca (1 ml) y la mezcla se desgasificó durante 1 minuto con argón. El vial se selló y la reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla en bruto se filtró a través de un acrodisc, y se añadieron TFA (0,2 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 119** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 454,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,80 – 7,61 (m, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,52 – 3,50 (m, 2H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,91 – 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 2H).

Procedimiento 17: Ejemplo 120:



6-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 120): Al vial seco se añadieron 6-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1) (15 mg, 0,037 mmol), tetrahidropiran-4-ilmetanol (9 mg, 0,074 mmol) y trifenilfosfina (18,3 mg, 0,074 mmol). Se añadió THF seco (0,75 ml) y se añadió diisopropil azodicarboxilato (DIAD) (0,18 ml, 0,092 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 16 h a ta. El examen de la mezcla en bruto mediante LCMS indicó la presencia del producto deseado del producto 120 (más polar) y el isómero "Ejemplo 120a" (menos polar). La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y se añadieron DMF (0,75 ml), TFA (0,2 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se filtró a través de un acrodisc antes de la purificación mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el Ejemplo 120 como una sal de trifluoroacetato.

Ejemplo 120:

ES/MS: 504,2 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 – 8,26 (m, 1H), 7,93 – 7,68 (m, 6H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 4,03 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,91 – 3,81

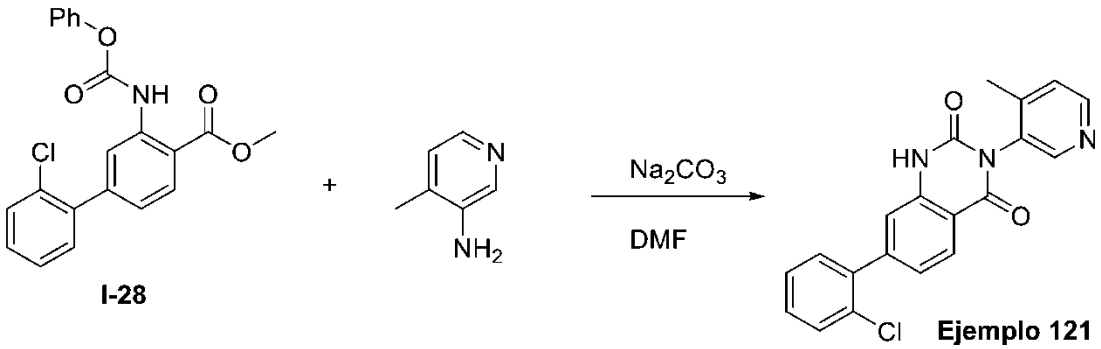
(m, 2H), 3,27 (td, J = 11,7, 2,1 Hz, 2H), 2,21 – 2,03 (m, 1H), 1,69 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 1,47 – 1,04 (m, 2H).

Ejemplo 120a:

ES/MS: 504,1 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 3H), 7,76 – 7,60 (m, 3H), 7,54 (dt, *J* = 7,2, 2,5 Hz, 2H), 4,17 (td, *J* = 11,2, 10,0, 5,7 Hz, 2H), 3,64 – 3,57 (m, 2H), 3,05 (td, *J* = 11,9, 2,9 Hz, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,11 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 0,97 – 0,79 (m, 2H).

Procedimiento 18: Ejemplo 121:



7-(2-clorofenil)-3-(4-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

(Ejemplo 121): A una solución de 2'-cloro-3-((fenoxicarbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**I-28**) (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió carbonato de sodio (14 mg, 0,13 mmol) seguido por 4-metilpiridin-3-amina (43 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas, después para completar la ciclización se añadió 1 eq de carbonato de cesio y la temperatura

se aumentó a 100 °C. Una vez que se completó la ciclización, la mezcla se enfrió, se diluyó con 0,5 ml de TFA:DMF. La mezcla se filtró a través de un acrodisc antes de la purificación mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el **Ejemplo 121** como una sal de trifluoroacetato.

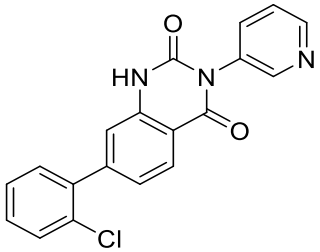
ES/MS: 364,2 ($M+H^+$).

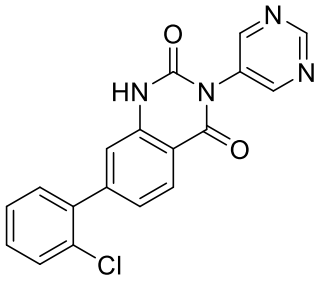
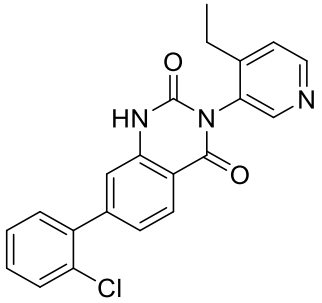
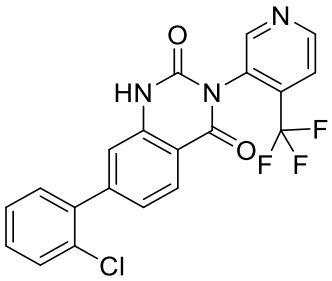
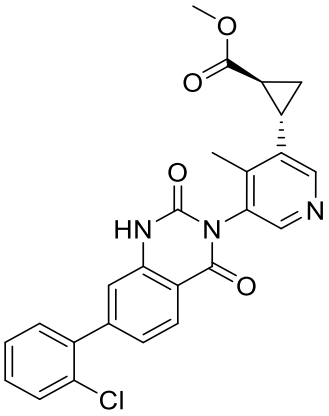
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,65 – 8,56 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,57 – 7,44 (m, 3H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

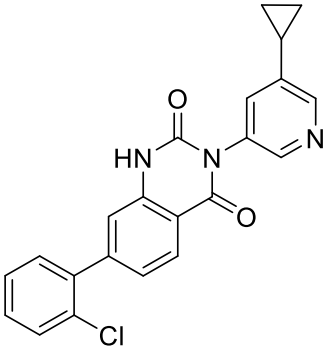
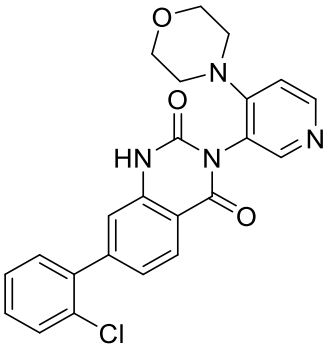
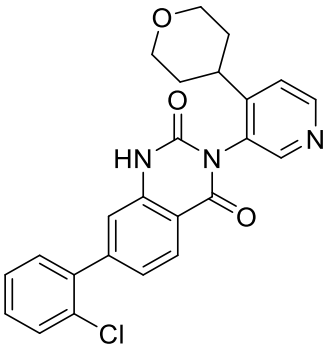
Ejemplos 122-129:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 18 y se muestran a continuación en la Tabla 11. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 18 se indican en la última columna de la Tabla 11 – "Cambios en el Procedimiento 18: Diferentes reactivos/materiales de partida".

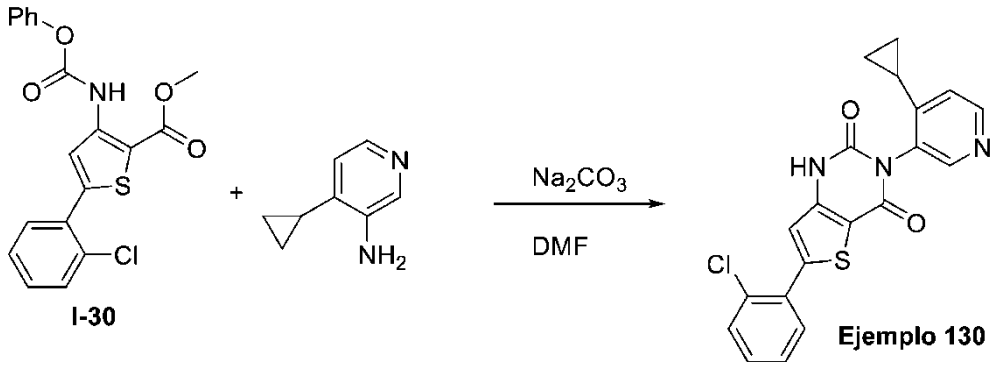
Tabla 11: Ejemplos 122-129

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 18: Diferentes reactivos/materiales de partida
122		350,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,77 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (ddd, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 3H), 7,32 – 7,26 (m, 2H).	3-aminopiridina

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 18: Diferentes reactivos/materiales de partida
123		351,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,88 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 3H), 7,34 – 7,27 (m, 2H).	5-aminopirimidina
124		378,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 2,55 (d, 2H), 1,13 (t, 3H).	4-etilpiridin-3-amina
125		418,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,95 (s, 1H), 9,00 – 8,95 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,51 (d, 3H), 7,34 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H).	4-(trifluorometil)piridin-3-amina
126		462,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 3H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,68 – 1,58 (m, 1H), 1,53 (dt, J = 9,5, 4,8 Hz, 1H).	**I-31**; **I-40**

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 18: Diferentes reactivos/materiales de partida
127		390,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,58 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 3H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 2,05 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,10 – 1,02 (m, 2H), 0,82 – 0,71 (m, 2H).	**I-31**; 5-ciclopropilpiridin-3-amina
128		435,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,99 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,65 – 3,61 (m, 4H), 3,53 – 3,49 (m, 4H).	**I-31**; 4-morfolinopiridin-3-amina
129		434,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,79 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,07 – 8,01 (m, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,54 – 7,44 (m, 3H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 3,86 (dt, J = 10,5, 4,8 Hz, 2H), 3,41 – 3,28 (m, 2H), 2,84 (tt, J = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 1,81 – 1,64 (m, 2H), 1,60 – 1,45 (m, 2H).	**I-31**; **I-42**

Procedimiento 19: Ejemplo 130:



6-(2-clorofenil)-3-(4-ciclopropilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 130): A una solución de 5-(2-clorofenil)-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-30**) (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió carbonato de sodio (14 mg, 0,13 mmol) seguido de 4-ciclopropilpiridin-3-amina (52 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas, después para completar la ciclización se añadió 1 eq de carbonato de cesio y la temperatura se aumentó a 100 °C. Una vez que se completó la ciclización, la mezcla se enfrió, se diluyó con 0,5 ml de TFA:DMF. La mezcla se filtró a través de un acrodisc antes de la purificación mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el **Ejemplo 130** como una sal de trifluoroacetato.

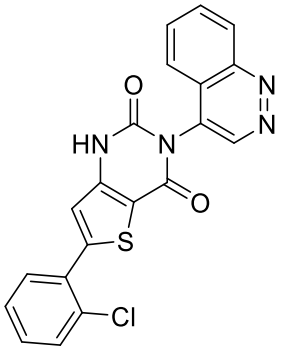
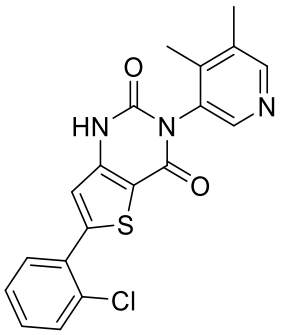
ES/MS: 396,1 ($M+H^+$).

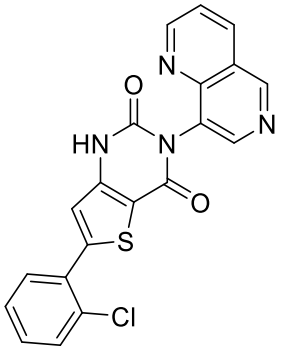
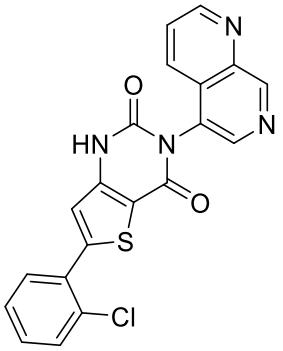
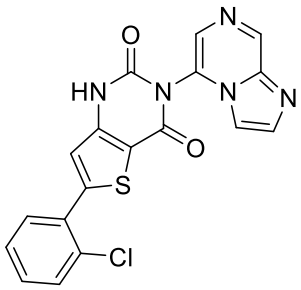
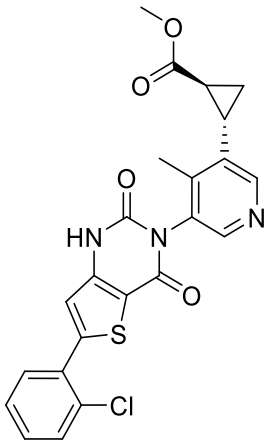
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,28 (s, 1H), 8,56 (d, 2H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 1,87 (tt, 1H), 1,05 (dt, 2H), 0,88 (td, 2H).

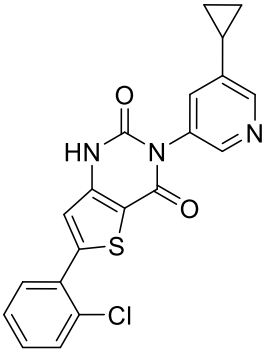
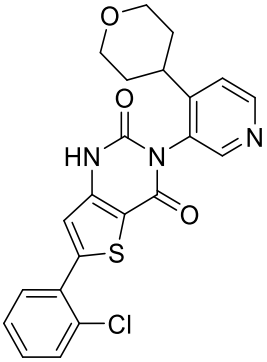
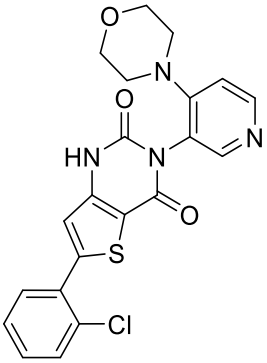
Ejemplos 131-139:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 19 y se muestran a continuación en la Tabla 12. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 19 se indican en la última columna de la Tabla 12 – "Cambios en el Procedimiento 19: Diferentes reactivos/materiales de partida".

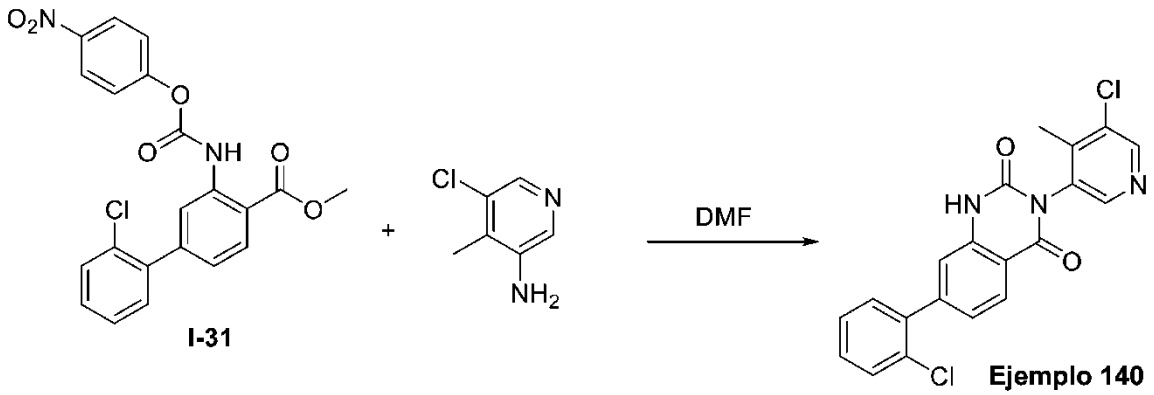
Tabla 12: Ejemplos 131-139

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 19: Diferentes reactivos/materiales de partida
131		407,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,43 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,66 – 8,56 (m, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 1H), 8,05 (ddd, 1H), 7,92 (ddd, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,35 (s, 1H).	**I-32**
132		384,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).	**I-35**

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 19: Diferentes reactivos/materiales de partida
133		407,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (dd, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,33 (s, 1H).	**I-36**
134		407,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 9,53 (d, 1H), 9,14 (dd, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (dt, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,78 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,34 (s, 1H).	**I-37**
135		396,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,44 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,49 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,33 (s, 1H).	**I-38**
136		468,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 2H), 7,29 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,57 – 2,51 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,67 – 1,57 (m, 1H), 1,52 (dt, J = 9,4, 4,8 Hz, 1H).	**I-40**

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 19: Diferentes reactivos/materiales de partida
137		395,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,15 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,10 – 1,00 (m, 2H), 0,80 – 0,70 (m, 2H).	5-ciclopropilpiridin-3-amina
138		440,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,21 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,42 – 3,29 (m, 2H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 1,72 (qt, J = 11,9, 5,0 Hz, 2H), 1,60 – 1,45 (m, 2H).	**I-42**
139		441,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,42 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,64 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,49 (t, J = 4,8 Hz, 4H).	4-morfolinopiridin-3-amina

Procedimiento 20: Ejemplo 140:



3-(5-cloro-4-metilpiridin-3-il)-7-(2-clorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 140): A una solución de 2'-cloro-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (I-31) (50 mg, 0,12 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió 5-cloro-4-metilpiridin-3-amina (50 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 minutos, después para completar la ciclización, se añadió 1 eq de carbonato de cesio y la temperatura se aumentó a 100 °C. Una vez que se completó la ciclización, la mezcla se enfrió, se diluyó con 0,5 ml de TFA:DMF. La mezcla se filtró a través de un acrodisc antes de la purificación mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el **Ejemplo 140** como una sal de trifluoroacetato.

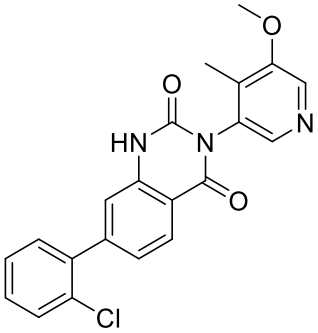
ES/MS: 398,1 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 3H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

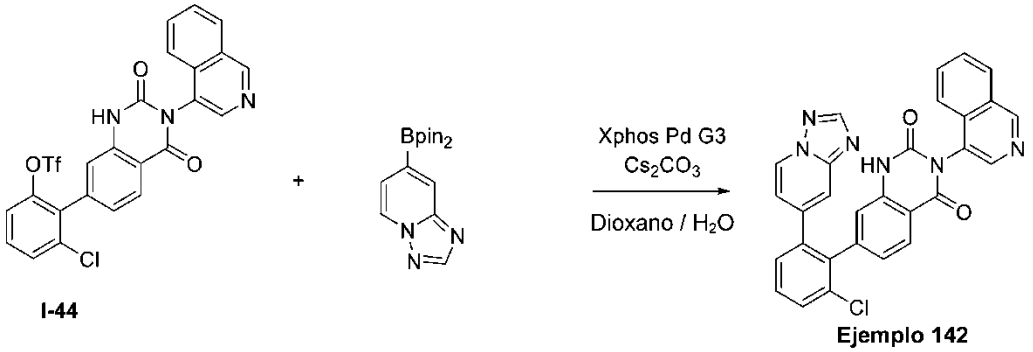
Ejemplo 141:

El siguiente ejemplo se preparó de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 20 y se muestra a continuación en la Tabla 13. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 20 se indican en la última columna de la Tabla 13 – "Cambios en el Procedimiento 20: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 13: Ejemplo 141

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 20: Diferentes reactivos/materiales de partida
141		394,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,84 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).	5-metoxi-4-metilpiridin-3-amina

Procedimiento 21: Ejemplo 142:



7-[2-cloro-6-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenil]-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolin-2,4-diona (Ejemplo 142): A un vial de 40 ml con [3-cloro-2-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]fenil]trifluoroetanosulfonato (**I-44**) (50 mg, 0,09 mmol) se añadieron 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (26,8 mg, 0,11 mmol), XPhos Pd G3 (6,7 mg, 0,009 mmol) y carbonato de cesio (89,2 mg, 0,27 mmol). Se añadieron dioxano (1,0 ml) y agua (0,1 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió acetonitrilo (0,5 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 142** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 517,1 (M^+).

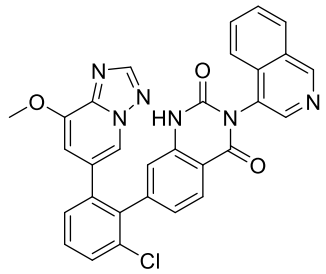
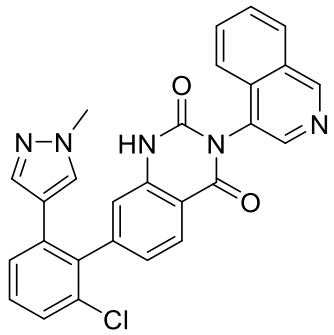
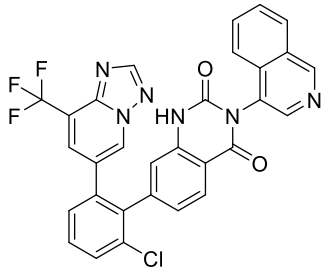
1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,67 (s, 1H), 8,73 – 8,62 (m, 2H), 8,54 – 8,40 (m, 2H), 8,15 – 7,98 (m, 3H), 7,96 (ddd, J = 8,2, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 3H), 7,32 – 7,13 (m, 2H), 7,05 (ddd, J = 14,3, 7,1, 1,8 Hz, 1H).

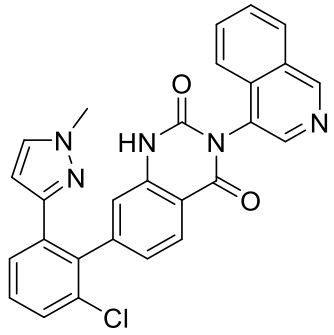
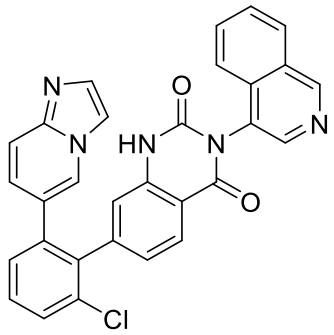
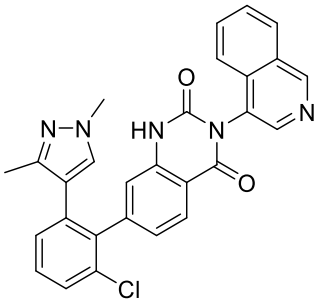
Ejemplos 143-148:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 21 y se muestran a continuación en la Tabla 14. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 21 se

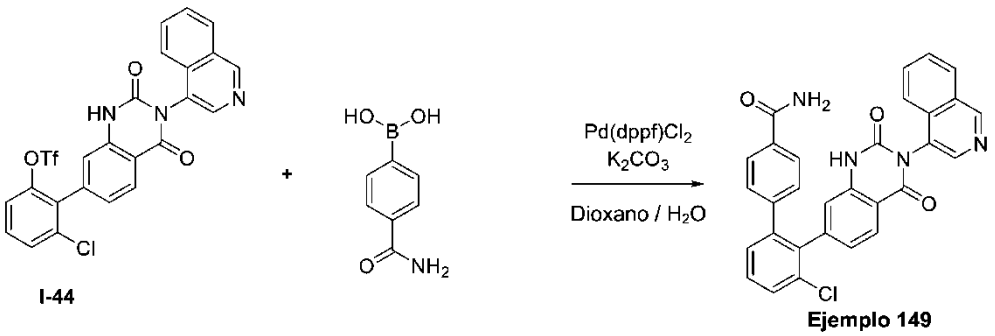
indican en la última columna de la Tabla 14 – “Cambios en el Procedimiento 21: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 14: Ejemplos 143-148

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 21: Diferentes reactivos/materiales de partida
143		547,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,47 (q, J = 8,3, 6,7 Hz, 2H), 8,41 – 8,33 (m, 2H), 8,14 – 7,91 (m, 5H), 7,73 (ddd, J = 6,3, 3,7, 2,3 Hz, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,37 – 7,21 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 13,4, 1,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,0 Hz, 3H).	8-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**I-59**):
144		480,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,71 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,13 – 8,09 (m, 1H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dtd, J = 8,0, 5,7, 1,9 Hz, 1H), 7,59 – 7,38 (m, 4H), 7,19 (dt, J = 8,8, 1,5 Hz, 2H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 3,83 (d, J = 13,3 Hz, 3H).	Ácido (1-metilpirazol-4-il)borónico
145		585,2	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,63 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 26,1 Hz, 1H), 8,61 – 8,52 (m, 1H), 8,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 – 7,87 (m, 5H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 12,8, 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H).	6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**I-60**)

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 21: Diferentes reactivos/materiales de partida
146		480,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,66 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 – 8,43 (m, 1H), 8,14 – 7,90 (m, 5H), 7,73 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,65 – 7,47 (m, 3H), 7,41 (dd, J = 17,2, 2,3 Hz, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 5,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 8,4 Hz, 3H).	1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol
147		516,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,50 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 8,85 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 10,2, 8,3 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 6,6, 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 3,5, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,96 – 7,57 (m, 8H), 7,25 – 7,15 (m, 2H).	6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina
148		494,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,68 (s, 1H), 8,70 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,51 – 8,44 (m, 1H), 8,13 – 8,01 (m, 3H), 7,97 (dddd, J = 8,1, 6,5, 3,5, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,1, 2,1, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 7,15 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 14,3 Hz, 3H), 2,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	Ácido (1,3-dimetilpirazol-4-il)borónico

Procedimiento 22: Ejemplo 149:



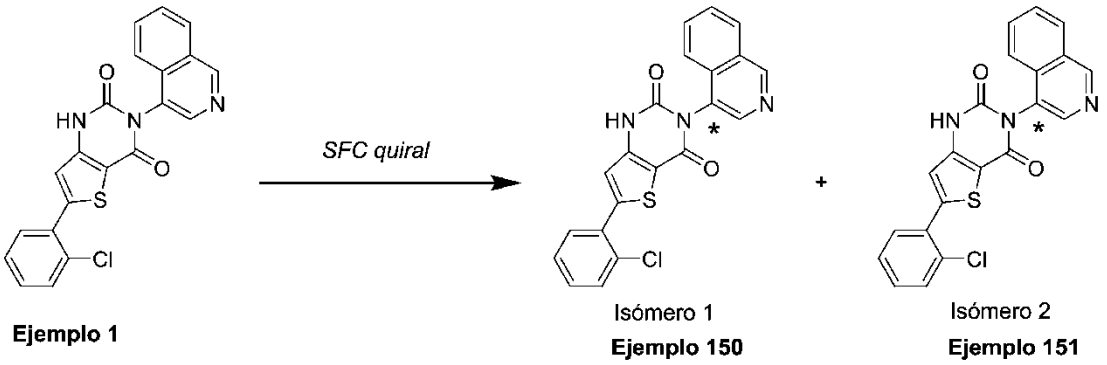
4-[3-cloro-2-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]fenil]benzamida (Ejemplo 149): A un vial con [3-cloro-2-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]fenil]trifluoroetanosulfonato (**I-44**) (40 mg, 0,073 mmol) se añadieron ácido (4-carbamoilfenil)borónico (13,2 mg, 0,08 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (11,5 mg, 0,007 mmol) y carbonato de potasio (30,3 mg, 0,22 mmol). Se añadieron dioxano (1,0 ml) y agua (0,1 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida y al residuo en bruto se añadió acetonitrilo (0,5 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 149** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 519,1 ($M+H^+$).

Reporte Multiplet 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,61 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (ddt, J = 29,0, 14,6, 7,0 Hz, 5H), 7,83 –

7,72 (m, 3H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,20 (m, 3H), 7,19 – 7,02 (m, 3H).

Procedimiento 23: Ejemplo 150 y Ejemplo 151:



6-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4 (1*H*,3*H*)-diona (**Ejemplo 1**) como una mezcla de 2 enantiómeros se separó mediante SFC quiral (columna IA 4,6 x 100 mm con cosolvente EtOH al 40 %) para dar dos enantiómeros, que se designaron Isómero 1 e Isómero 2.

Isómero 1:

6-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4 (1*H*,3*H*)-diona (Ejemplo 150)

ES/MS: 406,1 (M^+).

1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,07 – 7,94 (m, 2H), 7,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 2H), 7,37 (s, 1H).

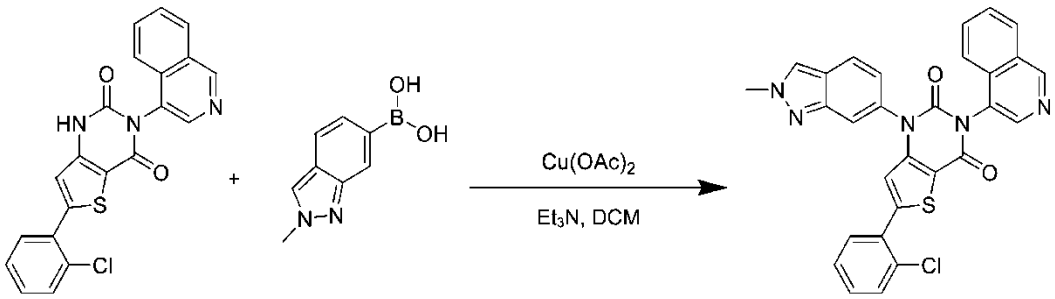
Isómero 2:

6-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4 (1*H*,3*H*)-diona (Ejemplo 151)

ES/MS: 406,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,07 – 7,94 (m, 2H), 7,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 2H), 7,37 (s, 1H).

Procedimiento 24: Ejemplo 152:



Ejemplo 1 **Ejemplo 152**

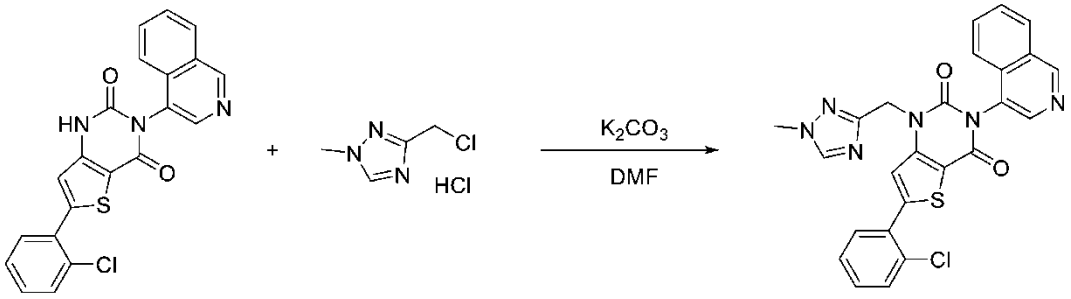
6-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)-1-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Ejemplo 152): A una solución en agitación de 6-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Ejemplo 1) (30 mg,.073 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (0,74 mmol, 0,1 M) se le añadió ácido (2-metilindazol-6-il)borónico (26 mg, 0,14 mmol, 2,0 equiv), $Cu(OAc)_2$ (26,9 mg, 0,15 mmol, 2,0 equiv) seguido de Et_3N (31 µl, 3,0 equiv.). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se eluyó con DCM y se concentró a presión reducida.

El producto bruto se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del Ejemplo 152 como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 536,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,66 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 – 8,19 (m, 1H), 8,13 – 8,03 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 15,4, 7,5 Hz, 3H), 7,74 – 7,36 (m, 5H), 7,29 (dd, J = 16,0, 8,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,29 (s, 3H).

Procedimiento 25: Ejemplo 153:



Ejemplo 1 **Ejemplo 153**

6-(2-clorofenil)-3-(4-isoquinolil)-1-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 153): A una solución del Ejemplo 1 (75,0 mg, 0,19 mmol) en DMF (1,00 ml) se le añadieron clorhidrato de 3-(clorometil)-1-metil-1,2,4-triazol (40,4 mg, 0,24 mmol) y carbonato de potasio (66,4 mg, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, se disolvió en DMSO (2,00 ml), se filtró a través de

un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del Ejemplo 153 como una sal de trifluoroacetato.

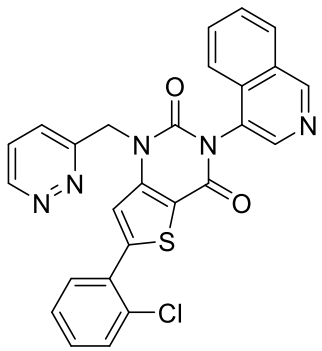
ES/MS: 501,1 (M^+).

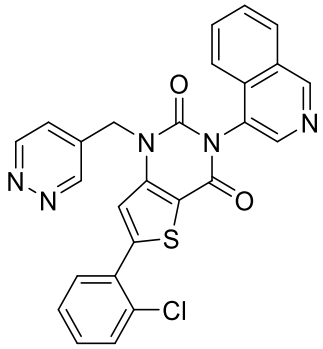
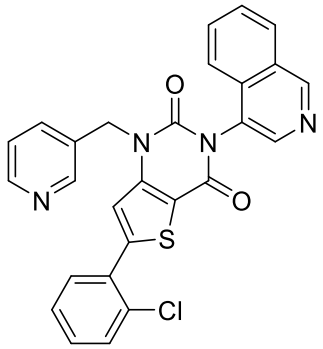
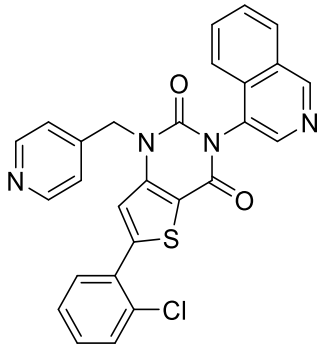
1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,65 (s, 1H), 8,72 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,47 – 8,42 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 – 8,00 (m, 3H), 7,94 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 5,59 – 5,40 (m, 2H), 3,91 (s, 3H).

Ejemplos 154-157:

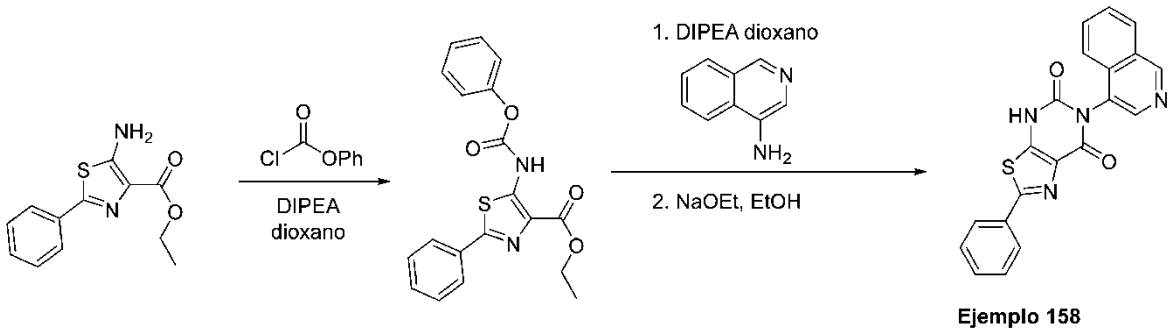
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 25 y se muestran a continuación en la Tabla 15. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 25 se indican en la última columna de la Tabla 15 – "Cambios en el Procedimiento 25: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 15: Ejemplos 154-157

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	Cambios en el Procedimiento 25: Diferentes reactivos/materiales de partida
154		498,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,69 (s, 1H), 9,17 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,16 – 8,06 (m, 2H), 7,96 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,6, 4,9 Hz, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,63	bromhidrato de 3-(bromometil)piridazina

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 25: Diferentes reactivos/materiales de partida
			(s, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,45 (tt, J = 7,4, 5,5 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 2,2 Hz, 2H).	
155		498,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,67 (s, 1H), 9,37 (dd, J = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 9,21 (dd, J = 5,4, 1,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 – 8,02 (m, 2H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 5,4, 2,4 Hz, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 3H), 5,72 – 5,44 (m, 2H).	bromhidrato de 4-(bromometil)piridazina
156		497,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,57 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (dt, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 – 7,96 (m, 2H), 7,96 – 7,85 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,65 – 7,54 (m, 1H), 7,47 (ddd, J = 6,3, 3,4, 2,0 Hz, 2H), 5,61 (q, J = 16,5 Hz, 2H).	bromhidrato de 3-(bromometil)piridina
157		497,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,53 (s, 1H), 8,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,05 – 7,91 (m, 2H), 7,87 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (tt, J = 7,4, 5,5 Hz, 2H), 5,84 – 5,60 (m, 2H).	bromhidrato de 4-(bromometil)piridina

Procedimiento 26: Ejemplo 158:



Ejemplo 158

5-((fenoxicarbonil)amino)-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo: A una solución de 5-amino-2-fenil-tiazol-4-carboxilato de etilo (250 mg, 1,01 mmol) en dioxano seco (1 ml) se le añadió DIPEA (350 µl, 2,01 mmol) seguido de cloroformiato de fenilo (197 µl, 109 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 369,1 [$M+H^+$].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,57 (s, 1H), 8,03 – 7,74 (m, 2H), 7,61 – 7,42 (m, 5H), 7,40 – 7,22 (m, 3H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

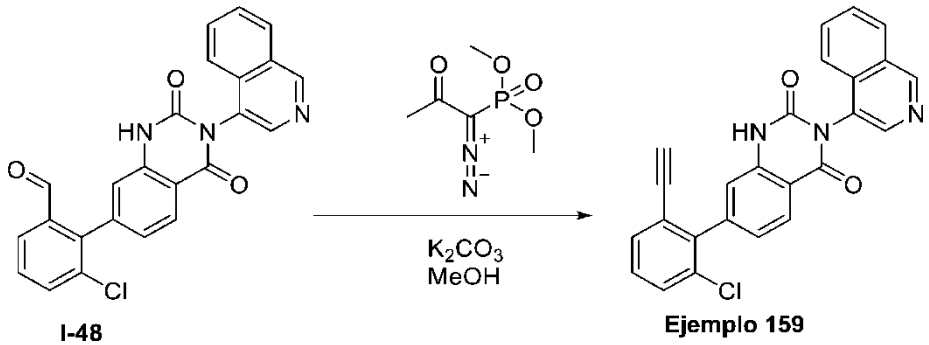
6-(isoquinolin-4-il)-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona (Ejemplo 158): A una solución de 5-((fenoxicarbonil)amino)-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (371 mg, 1,01 mmol) en dioxano seco (0,5 ml) se le añadió DIPEA (351 µl, 64,3 mmol) seguido de isoquinolin-4-amina (174 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 1 hora después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión

reducida. A una suspensión del producto en bruto en EtOH (2 ml), se le añadió gota a gota una solución de etóxido de sodio (21 % en peso de solución en EtOH) hasta que la mezcla de reacción se volvió una solución homogénea (~0,2 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (1 ml), se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió DMF (1 ml), acetonitrilo (0,5 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 158** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 373,1 [$M+H^+$].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,33 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,99 (qdd, J = 5,6, 2,3, 1,4 Hz, 3H), 7,91 – 7,77 (m, 2H), 7,62 – 7,51 (m, 3H).

Procedimiento 27: Ejemplo 159:



I-48 Ejemplo 159

7-(2-cloro-6-etinil-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona

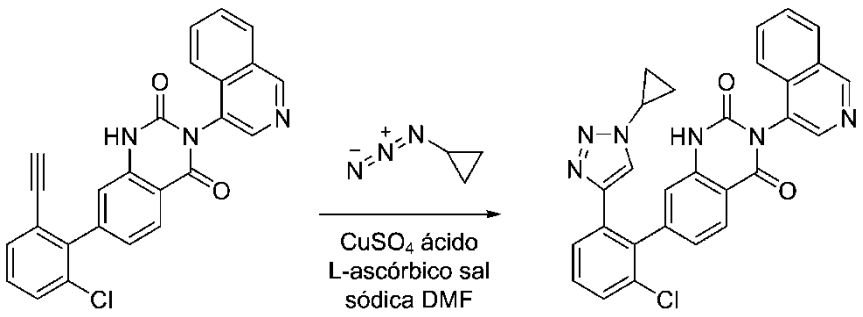
(Ejemplo 159): Una mezcla de 3-cloro-2-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-

7-il] benzaldehído (**I-48**) (600 mg, 1,40 mmol), 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (316 µl, 2,10 mmol) y K_2CO_3 (388 mg, 2,80 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió DMF (4 ml). La mezcla se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 424,1 [$M+H^+$].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,90 (s, 1H), 9,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 – 7,77 (m, 2H), 7,69 (ddd, J = 14,9, 8,0, 1,2 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 4,28 (s, 1H).

Procedimiento 28: Ejemplo 160:



Ejemplo 159 **Ejemplo 160**

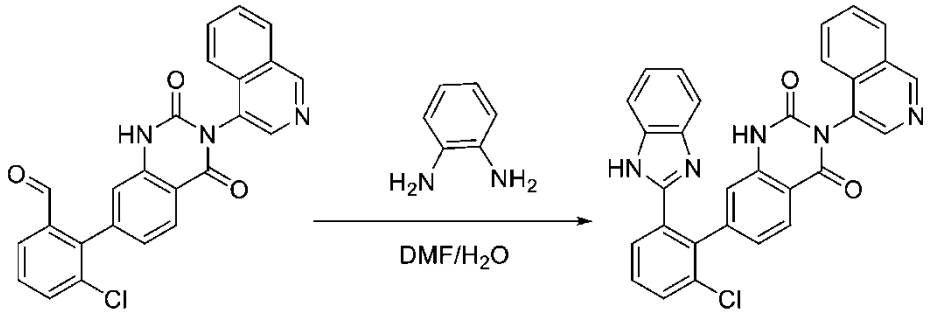
7-(2-cloro-6-(1-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil)-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 160): Una suspensión de 7-(2-cloro-6-

etinil-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 159) (sal de TFA) (50 mg, 0,092 mmol), azidociclopropano (56 µl de una solución 2,5 M en DCM), $CuSO_4$ (15 mg, 0,092 mmol) y sal sódica de ácido L-ascórbico (18 mg, 0,092 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 507,2 [$M+H^+$].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,82 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,68 – 8,59 (m, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 8,0, 3,5 Hz, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 1H), 7,90 – 7,77 (m, 3H), 7,73 – 7,64 (m, 1H), 7,59 (td, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 2H), 2,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 1,14 – 1,02 (m, 4H).

Procedimiento 29: Ejemplo 161:



I-48 **Ejemplo 161**

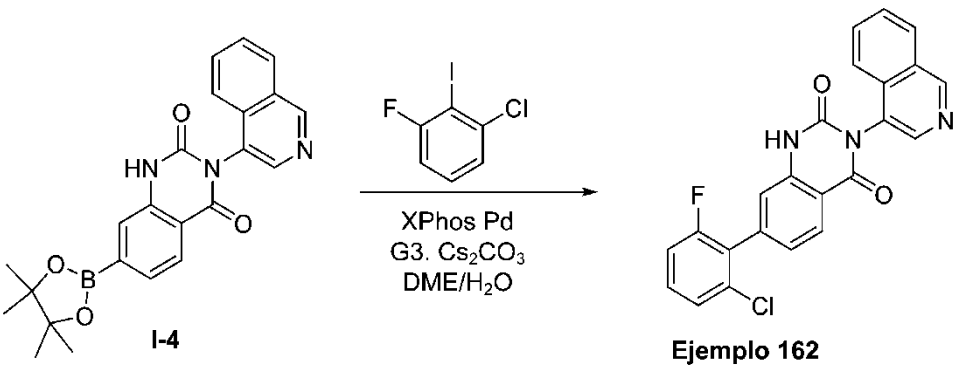
7-[2-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-fenil]-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolin-2,4-diona (Ejemplo 161): Una mezcla de 3-cloro-2-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]benzaldehído (**I-48**) (50 mg, 0,12 mmol) y benceno-1,2-diamina

(13 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,9 ml)/H_2O (0,1 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 516,1 [M^+].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 8,30 (dt, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 8,02 – 7,72 (m, 7H), 7,68 (ddd, J = 6,1, 4,6, 3,1 Hz, 2H), 7,40 (ddd, J = 6,2, 3,3, 1,3 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 9,6, 8,1, 1,6 Hz, 1H).

Procedimiento 30, Ejemplo 162:



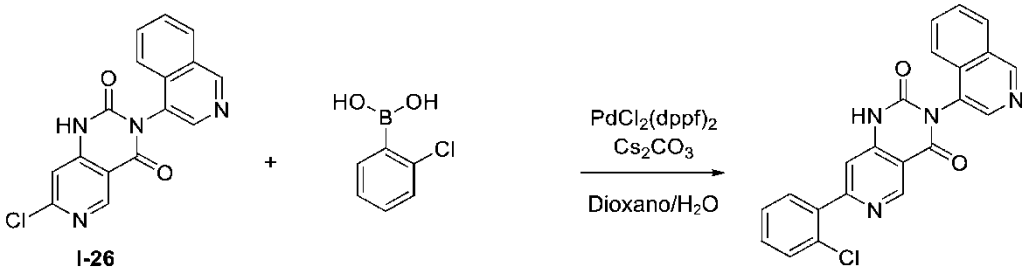
7-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 162): A un vial de microondas con 3-(4-isoquinolil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-quinazolina-2,4-diona (**I-4**) (113 mg, 0,27 mmol) se añadió 1-cloro-3-fluoro-2-yodo-benceno (105 mg, 0,41 mmol), XPhos Pd G3 (20 mg, 0,027 mmol) y carbonato de cesio (266 mg, 0,82 mmol). Se añadieron DME

(1,5 ml) y agua (0,1 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 15 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se filtró con la ayuda de Celite®, se concentró a presión reducida y al residuo en bruto se añadió DMF (1 ml), acetonitrilo (0,5 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 418,1 [M^+].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,89 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 – 8,28 (m, 1H), 8,12 – 8,06 (m, 1H), 8,06 – 7,98 (m, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,52 – 7,38 (m, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H).

Procedimiento 31: Ejemplo 163:



7-(2-clorofenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 163): A un vial de microondas con 7-cloro-3-(4-isoquinolil)-1H-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona (**I-26**) (50 mg, 0,15 mmol) se añadieron ácido (2-clorofenil)borónico (48 mg, 0,306 mmol), PdCl2(dppf)2 (10 mg, 0,01 mmol) y

carbonato de cesio (151 mg, 0,46 mmol). Se añadieron dioxano (1,5 ml) y agua (0,1 ml), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió DMF (2 ml), acetonitrilo (1 ml), TFA (0,6 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar los dos compuestos del título del **Ejemplo 163** como una sal de trifluoroacetato.

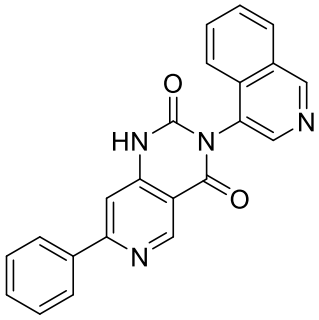
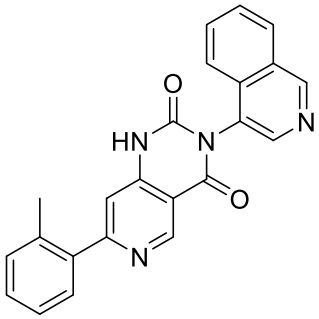
ES/MS: 401,1 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,43 – 8,25 (m, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (dddd, J = 16,6, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,50 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H).

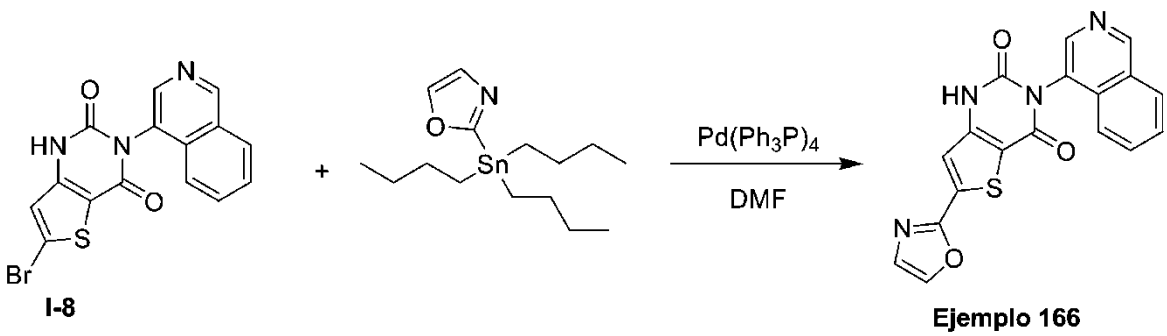
Ejemplos 164-165:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 31 y se muestran a continuación en la Tabla 16. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 31 se indican en la última columna de la Tabla 16 – “Cambios en el Procedimiento 31: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 16: Ejemplos 164-165

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 31: Diferentes reactivos/materiales de partida
164		367,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,93 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 – 8,21 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 – 7,77 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H).	Ácido fenilborónico
165		381,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,17 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 2,39 (d, J = 1,9 Hz, 3H).	Ácido o-tolilborónico

Procedimiento 32: Ejemplo 166



I-8

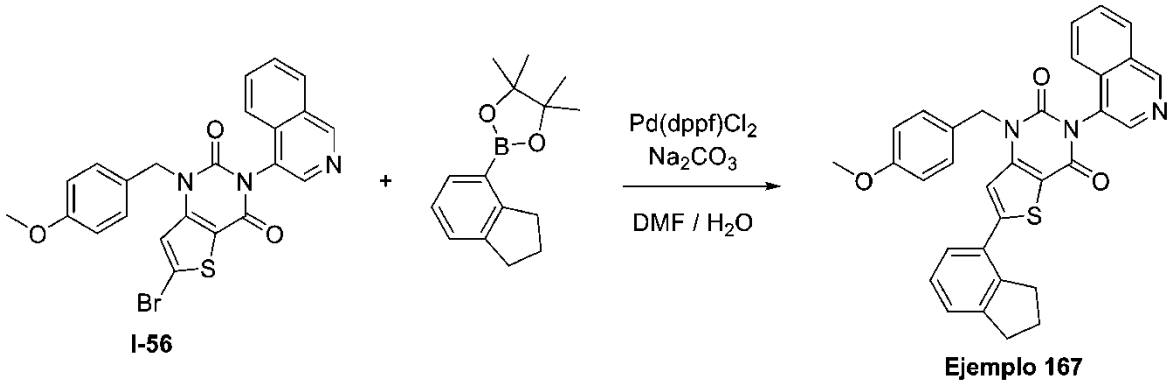
Ejemplo 166

3-(isoquinolin-4-il)-6-(oxazol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 166): A un vial pequeño de microondas que contenía una barra de agitación se le añadió 6-bromo-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**I-8**) (50 mg, 0,134 mmol, 1,0 equiv) seguido de DMF (1,5 ml). El contenido se calentó con una pistola de calor hasta que el bromuro de partida se disolvió completamente. Esto se purgó con Ar durante 1 min. A esta solución se le añadieron $Pd(Ph_3P)_4$ (23,2 mg, 0,02 mmol, 2 equiv.), tributil(oxazol-2-il)estannano (95,7 mg, 0,267 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se selló, se desgasificó bajo Ar (1 min), y se calentó a 95 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta, se purgó con Ar y otro lote de $Pd(Ph_3P)_4$ (23,2 mg, 0,02 mmol, 2 equiv), y tributil(oxazol-2-il)estannano (95,7 mg, 0,267 mmol) se añadió seguido de agitación continua durante 6 horas a 95 C. El producto en bruto se diluyó con MeOH/agua/ácido trifluoroacético (3 ml; 5:0,5:0,1), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %) para dar el compuesto del título **Ejemplo 166** como una sal de TFA.

ES/MS: 363,1 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,69 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 36,4 Hz, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (s, 1H).

Procedimiento 33: Ejemplo 167

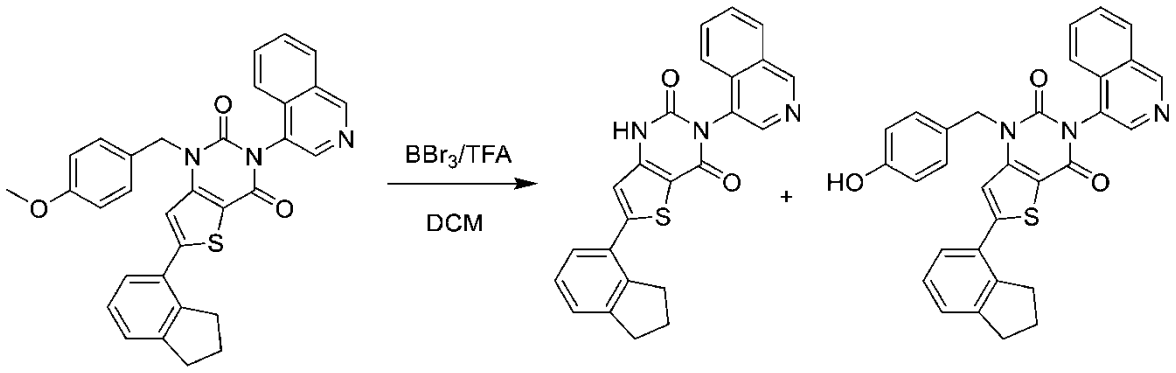


6-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3-(isoquinolin-4-il)-1-(4-metoxibencil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 167): A un vial de microondas que contenía 6-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-1-(4-metoxibencil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (I-56) (40 mg, 0,08 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron 2-indan-4-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,40 mg, 0,162 mmol), [1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (17,2 mg, 0,012 mmol) y carbonato de sodio (2M acuoso, 0,08 ml, 0,162 mmol), la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con MeOH/DCM al 5 %, se filtró sobre una almohadilla de Celite y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/Hex al 0-100 %) para obtener el compuesto **Ejemplo 167**.

ES/MS: 532,2 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 – 8,24 (m, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,47 – 7,43 (m, 2H), 7,40 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 – 6,94 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,04-2,99 (m, 4H), 2,16-2,07 (m, 2H).

Procedimiento 34: Ejemplo 168 y Ejemplo 169:



Ejemplo 167 Ejemplo 168 Ejemplo 169

6-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 168): A una solución de 6-indan-4-il-3-(4-isoquinolil)-1-[(4-metoxifenil)metil]tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona **Ejemplo 167** (30 mg, 0,056 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadieron TFA (64 mg, 0,56 mmol) y BBr_3 (226 ul, solución 1M en DCM, 0,226 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 h otra porción de BBr3 (226 ul, solución 1M en DCM, 0,226 mmol) se añadió, seguido de agitación continua durante 2 horas adicionales. La reacción se inactivó con 5 gotas de $NaHCO_3$ 2N y se concentró. El producto bruto se diluyó con MeOH/agua/TFA (3 ml; 5:0,5:0,1), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %) para obtener los compuestos del título **Ejemplo 168** y **Ejemplo 169** como sales de TFA.

Ejemplo 168:

ES/MS: 412,1 ($M+H^+$).

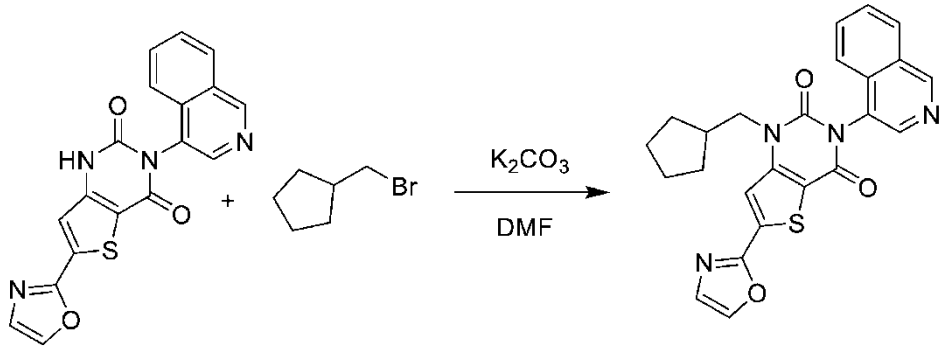
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,87-7,76 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 24,8, 7,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,00-2,96 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H).

Ejemplo 169:

ES/MS: 518,2 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 6,2, 1,4 Hz, 2H), 7,79 (ddd, *J* = 10,2, 5,8, 2,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 6,79 – 6,74 (m, 2H), 5,31 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H).

Procedimiento 35: Ejemplo 170



Ejemplo 166 Ejemplo 170

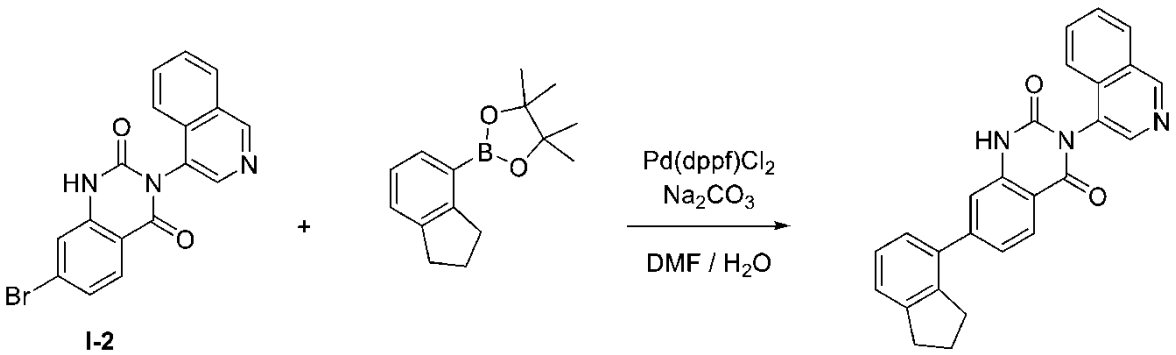
1-(ciclopentilmetil)-3-(isoquinolin-4-il)-6-(oxazol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 170): A una solución de 3-(4-isoquinolil)-6-oxazol-2-il-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**Ejemplo 166**) (10 mg, 0,027 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió K_2CO_3 (7,6 mg, 0,055 mmol) seguido de

bromometilciclopentano (18 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH/agua/ácido trifluoroacético (3 ml; 1:1:0,1), se filtró a través de un acrodisc, y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título **Ejemplo 170** como una sal de TFA.

ES/MS: 445,2 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 2H).

Procedimiento 36: Ejemplo 171



7-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 171): A un vial de microondas con 7-(2,6-diclorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (**I-2**) (50 mg, 0,136 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron 2-indan-4-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,066 mg, 0,272 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (15,1 mg,

0,02 mmol) y carbonato de sodio (2M acuoso, 0,136 ml, 0,262 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con MeOH/DCM al 5 %, se filtró sobre una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. Al residuo en bruto se le añadió DMF (1,5 ml), MeOH (1,5 ml), TFA (0,05 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla resultante se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 10 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 30 mm) para obtener el compuesto del título del **Ejemplo 171** como una sal de trifluoroacetato.

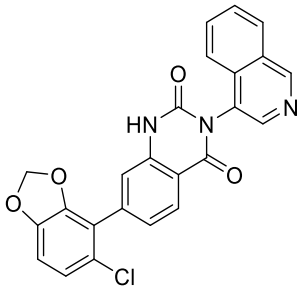
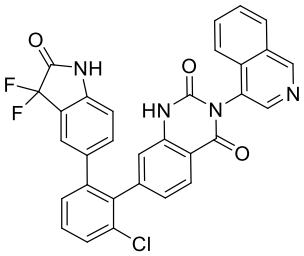
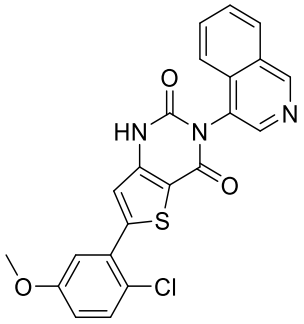
ES/MS: 406,2 ($M+H^+$).

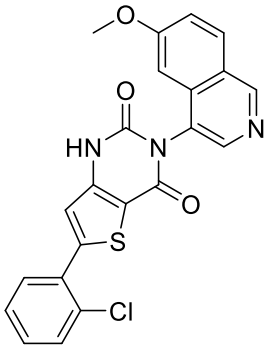
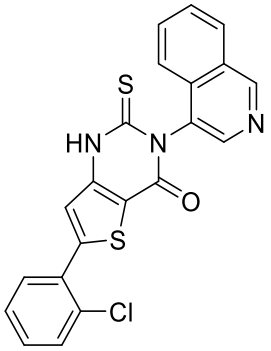
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 3,00-2,96 (m, 4H), 2,09-2,01 (m, 2H).

Ejemplos 172-176:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el procedimiento indicado en la columna de la Tabla 17 titulada “Procedimiento”. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el procedimiento indicado se indican en la última columna de la Tabla 17 – “Cambios en el Procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 17: Ejemplos 172-176

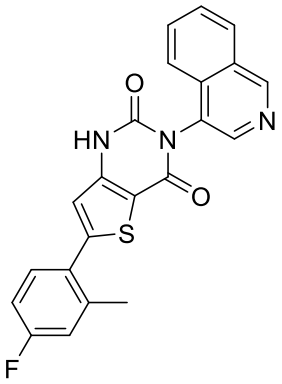
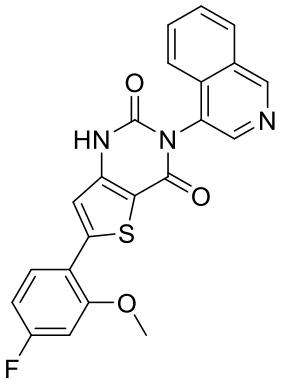
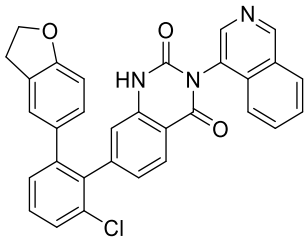
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
172		444,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,86 (s, 1H), 9,55 – 9,42 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 – 8,26 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,90 – 7,71 (m, 2H), 7,44 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 6,95 (m, 2H), 6,13 (s, 2H).	3	ácido (5-cloro-1,3-benzodioxol-4-il)borónico
173		567,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,74 (s, 1H), 11,30 – 11,14 (m, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,59 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 8,42 – 8,18 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 3,1 Hz, 2H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 2H), 7,63 – 7,41 (m, 3H), 7,20 – 6,99 (m, 3H).	21	3,3-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona
174		436,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,95 – 7,69 (m, 3H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).	1	ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico

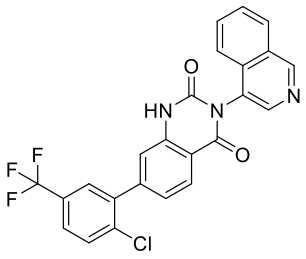
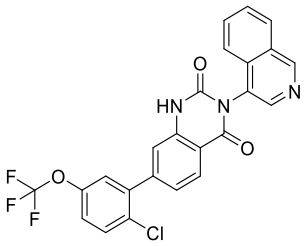
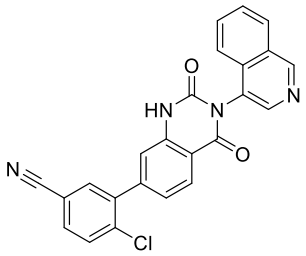
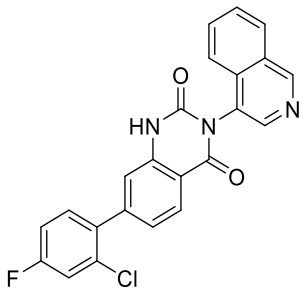
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
175		436,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,81 – 7,64 (m, 2H), 7,62 – 7,42 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).	9	6-metoxiisoquinolin-4-amina
176		422,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,81 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 – 7,67 (m, 4H), 7,56 (dt, J = 6,0, 2,5 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H).	9	**I-57**; isoquinolin-4-amina

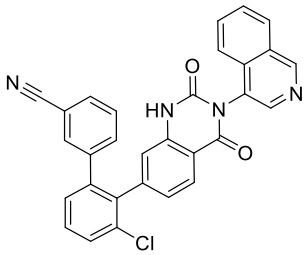
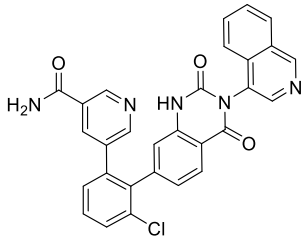
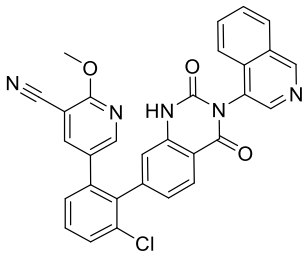
Ejemplos 177-384:

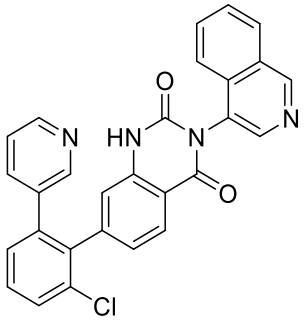
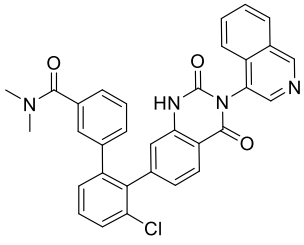
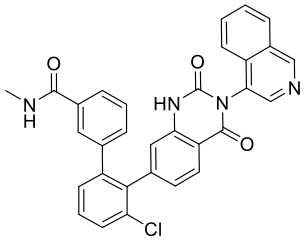
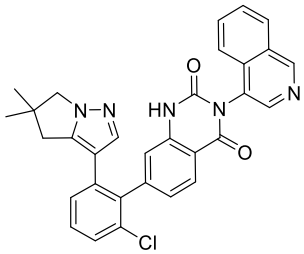
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el procedimiento indicado en la columna de la Tabla 18 titulada “Procedimiento”. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el procedimiento indicado se indican en la última columna de la Tabla 18 – “Cambios en el Procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

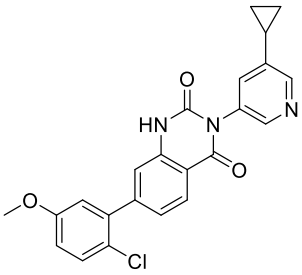
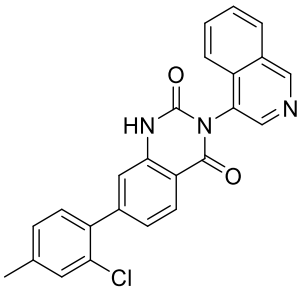
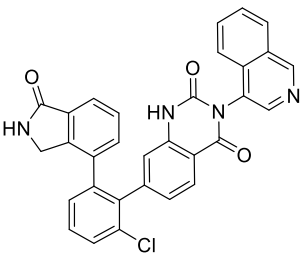
Tabla 18: Ejemplos 177-384

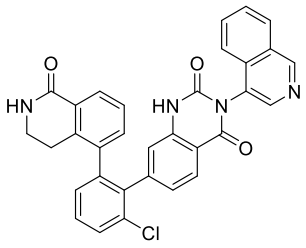
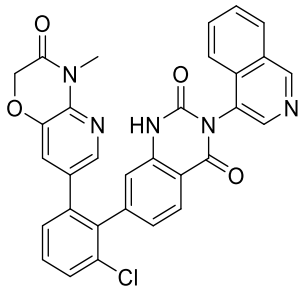
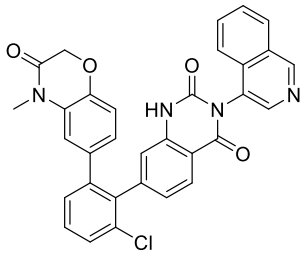
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
177		404,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s,1H), 8,60 (s, 1H), 8,34 – 8,28 (m, 1H), 7,93 – 7,76 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).	1	ácido (4-fluoro-2-metil-fenil)borónico
178		420,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,21 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1H), 7,86 – 7,73 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 11,2, 2,6 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H)	1	ácido (4-fluoro-2-metoxi-fenil)borónico
179		518,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,21 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1H), 7,86 – 7,73 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 11,2, 2,6 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H)	21	ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilborónico

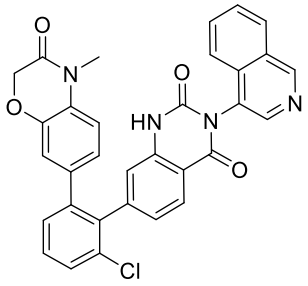
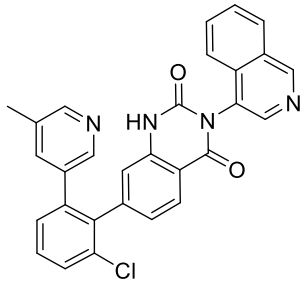
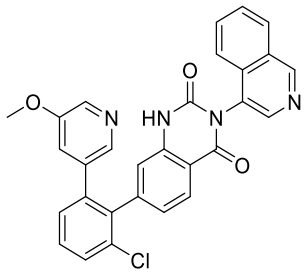
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
180		468,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 – 7,70 (m, 6H), 7,43 – 7,18 (m, 2H)	5	2-bromo-1-cloro-4-(trifluorometil)benceno
181		484,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dtt, J = 13,4, 6,9, 3,5 Hz, 3H), 7,68 – 7,46 (m, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 2H)	4	ácido [2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil] borónico
182		425,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,92 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 – 8,27 (m, 1H), 8,10 – 8,03 (m, 2H), 7,98 (ddd, J = 12,9, 8,2, 1,7 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (dddd, J = 14,9, 8,2, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,36 (dq, J = 3,6, 1,6 Hz, 2H)	5	3-bromo-4-cloro-benzonitrilo
183		418,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (pd, J = 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 8,4,	4	Ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico

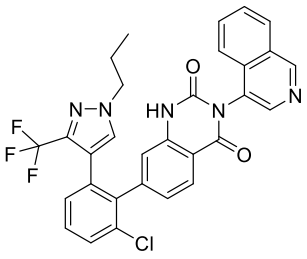
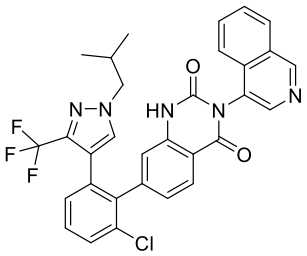
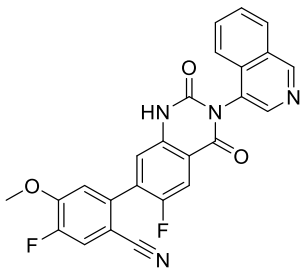
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			2,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H)		
184		501,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,73 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (ddd, J = 8,5, 4,0, 2,0 Hz, 1H), 8,02 – 7,69 (m, 7H), 7,60 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 3H), 7,16 – 7,04 (m, 1H), 7,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H)	22	Ácido (3-cianofenil)borónico
185		520,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 5,1, 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,49 – 8,28 (m, 2H), 8,22 – 8,06 (m, 2H), 8,01 – 7,74 (m, 5H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,57 (ddd, J = 7,7, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,21 – 6,95 (m, 2H)	22	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carboxamide
186		532,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,77 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 – 8,06 (m, 3H), 7,97 – 7,70 (m, 5H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 7,19 – 6,98 (m, 2H), 3,98 (d, J = 5,7 Hz, 3H)	22	2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carbonitrilo

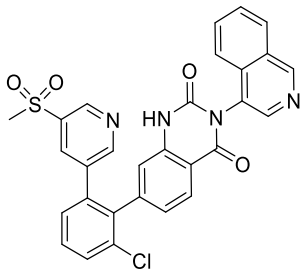
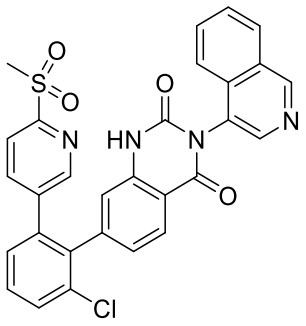
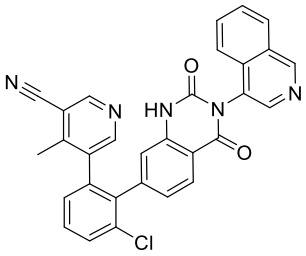
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
187		477,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 – 8,44 (m, 2H), 8,35 – 8,27 (m, 1H), 7,96 – 7,73 (m, 6H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,40 (m, 2H), 7,14 – 6,98 (m, 2H)	22	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina
188		548,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 – 8,08 (m, 3H), 7,96 – 7,69 (m, 6H), 7,65 – 7,44 (m, 3H), 7,20 – 6,95 (m, 2H), 4,09 – 3,93 (m, 6H)	22	ácido [3-(dimetilcarbamoil)fenil]borónico
189		533,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 2,7 Hz, 1H), 8,31 (ddt, J = 6,5, 3,5, 1,8 Hz, 1H), 7,97 – 7,68 (m, 7H), 7,60 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,9, 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (dt, J = 11,9, 7,7 Hz, 1H), 7,20 (ddt, J = 15,5, 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,13 – 6,95 (m, 2H), 2,78 (dd, J = 4,5, 2,0 Hz, 3H)	22	ácido [3-(metilcarbamoil)fenil]borónico
190		534,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,81 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,63 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 8,05 – 7,93 (m, 1H), 7,93 – 7,67 (m, 3H), 7,57 – 7,40 (m, 3H), 7,18 –	22	5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,6-dihidropirrolo[1,2-b]pirazol

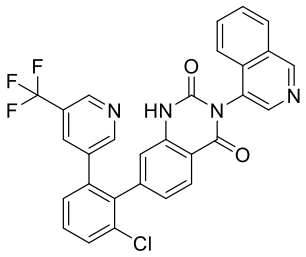
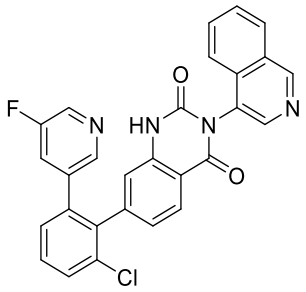
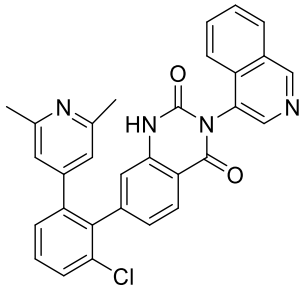
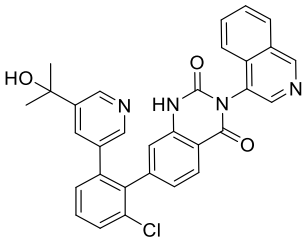
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			6,96 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,79 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 2,46 – 2,27 (m, 2H), 1,13 (d, J = 9,4 Hz, 6H)		
191		420,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,07 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,18 – 0,99 (m, 2H), 0,86 – 0,72 (m, 2H)	19	I-132
192		414,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,85 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 – 7,91 (m, 1H), 7,82 (dddd, J = 14,7, 8,2, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,46 – 7,19 (m, 4H), 2,39 (s, 3H)	4	ácido (2-cloro-4-metil-fenil)borónico
193		530,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,66 (s, 1H), 9,57 – 9,28 (m, 1H), 8,83 – 8,53 (m, 2H), 8,43 – 8,24 (m, 1H), 7,92 – 7,67 (m, 5H), 7,69 – 7,48 (m, 3H), 7,35 (td, J = 7,5, 5,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,10 (m, 2H), 6,84 – 6,63 (m, 1H), 4,54 – 4,02 (m, 2H)	22	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona

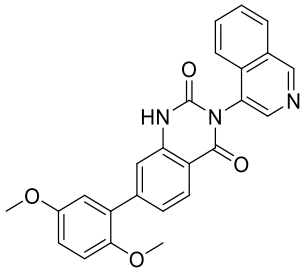
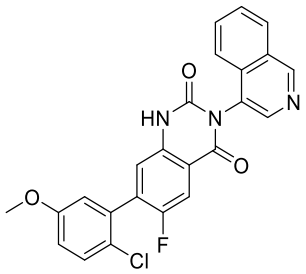
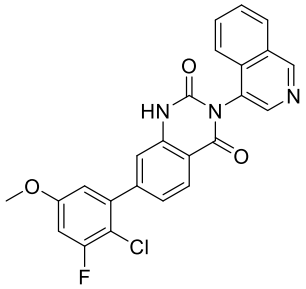
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
194		544,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,81 – 11,56 (m, 1H), 9,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,71 – 8,50 (m, 1H), 8,35 – 8,23 (m, 1H), 7,95 – 7,68 (m, 4H), 7,61 – 7,50 (m, 1H), 7,41 – 7,05 (m, 4H), 6,89 (d, J = 1,6 Hz, 0H), 3,45 – 3,03 (m, 2H), 2,90 – 2,53 (m, 1H)	22	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
195		561,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,78 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 9,49 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,62 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 8,37 – 8,23 (m, 1H), 7,98 – 7,68 (m, 6H), 7,63 – 7,42 (m, 2H), 7,31 – 7,03 (m, 3H), 4,75 (t, J = 3,8 Hz, 2H), 3,40 – 3,19 (m, 3H)	22	4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona
196		560,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,42 – 8,20 (m, 1H), 7,97 – 7,75 (m, 4H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 – 7,44 (m, 2H), 7,17 – 7,01 (m, 2H), 6,99 – 6,86 (m, 2H), 6,80 (ddd, J = 10,4, 8,2, 2,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,14 (s, 3H)	22	4-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-benzoxazin-3-ona

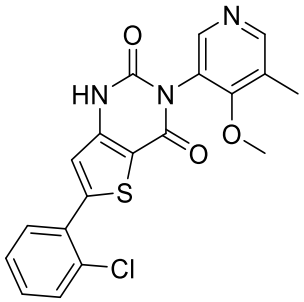
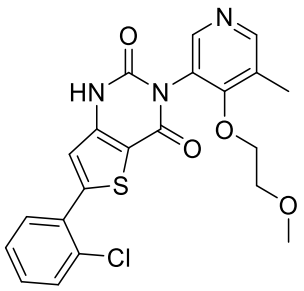
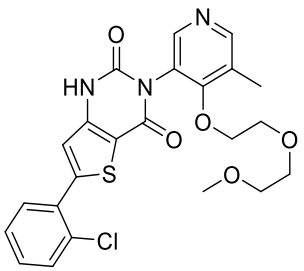
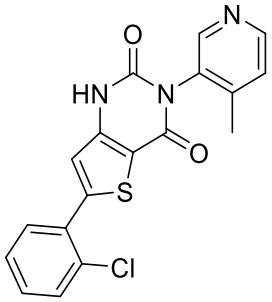
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
197		560,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,39 – 8,21 (m, 1H), 7,98 – 7,74 (m, 4H), 7,66 (dt, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,17 – 6,99 (m, 3H), 6,92 – 6,78 (m, 2H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 4,9 Hz, 3H)	22	4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-benzoxazin-3-ona
198		490,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 8,36 – 8,20 (m, 2H), 8,00 – 7,73 (m, 6H), 7,64 (td, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 7,7, 4,2, 1,2 Hz, 1H), 7,17 – 6,98 (m, 2H), 2,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H)	22	ácido (5-metil-3-piridil)borónico
199		506,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,63 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,36 – 8,14 (m, 2H), 8,06 – 7,68 (m, 6H), 7,66 – 7,48 (m, 2H), 7,39 – 7,28 (m, 1H), 7,22 – 6,98 (m, 2H), 3,77 (d, J = 5,2 Hz, 3H)	22	ácido (5-metoxi-3-piridil)borónico

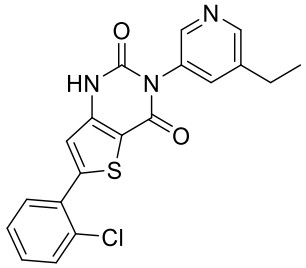
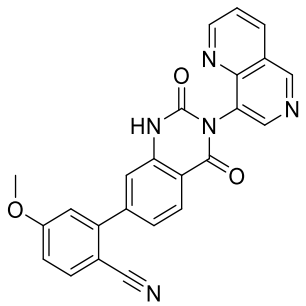
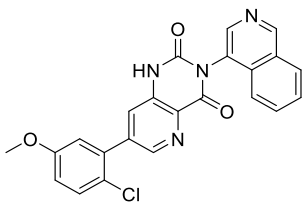
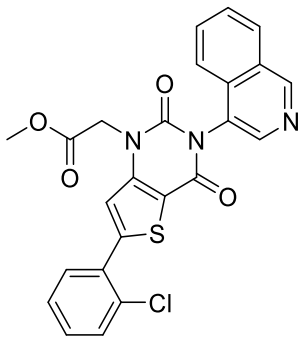
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
200		575,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,79 (s, 1H), 9,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 – 8,21 (m, 1H), 7,96 – 7,75 (m, 3H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 7,7, 4,1 Hz, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 2H), 4,08 – 4,00 (m, 2H), 1,65 (qd, J = 7,0, 4,0 Hz, 2H), 0,54 (td, J = 7,4, 5,0 Hz, 3H)	22	ácido [1-propil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]borónico
201		589,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,80 (s, 1H), 9,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (ddd, J = 12,1, 6,5, 2,4 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 17,9, 7,0, 2,3 Hz, 1H), 7,79 (dtd, J = 11,3, 7,3, 5,4 Hz, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 7,7, 4,0 Hz, 1H), 7,10 – 6,93 (m, 2H), 3,90 (dq, J = 15,8, 7,9 Hz, 2H), 1,93 (dh, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 0,73 – 0,52 (m, 6H)	22	ácido [1-isobutil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]borónico
202		456,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,99 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 18,1, 8,7 Hz, 2H), 7,80 (pd, J = 6,9, 1,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H)	5	I-3; I-102

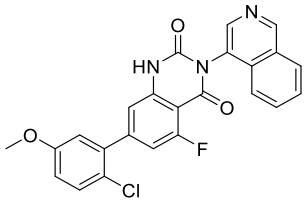
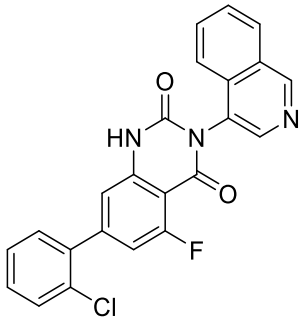
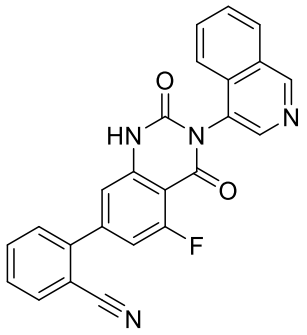
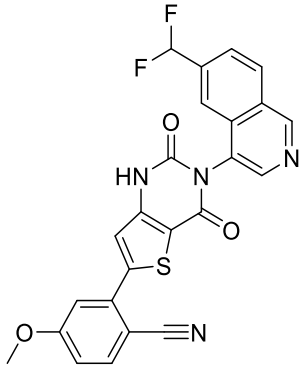
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
203		554,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,98 – 8,91 (m, 1H), 8,71 (dd, J = 48,4, 2,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,30 (dq, J = 8,4, 2,5, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 58,3, 2,2 Hz, 1H), 7,93 – 7,74 (m, 5H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,13 – 7,01 (m, 2H), 3,26 (d, J = 4,8 Hz, 3H)	22	ácido (5-metilsulfonil-3-piridil)borónico
204		554,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,78 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,73 – 8,54 (m, 2H), 8,36 – 8,25 (m, 1H), 8,06 – 7,74 (m, 7H), 7,67 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,7, 3,2, 1,3 Hz, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 2H), 3,28 (d, J = 4,3 Hz, 3H)	22	2-metilsulfonil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina
205		515,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,72 (dd, J = 59,7, 2,8 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,85 (t, J = 1,9 Hz, 2H), 8,66 – 8,56 (m, 2H), 8,49 – 8,39 (m, 2H), 8,34 – 8,26 (m, 2H), 7,91 – 7,74 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 11H), 7,46 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 2H), 7,33 – 7,12 (m, 2H), 6,94 – 6,76 (m, 2H), 2,36 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,31 (d, J = 8,4 Hz, 3H)	22	4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-3-carbonitrilo

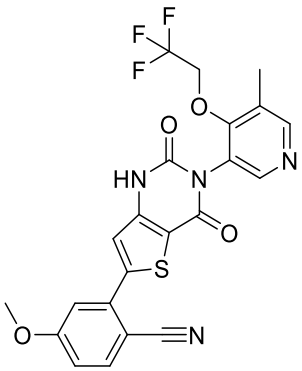
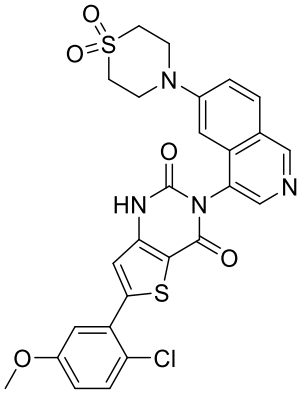
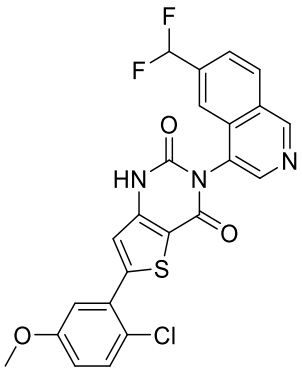
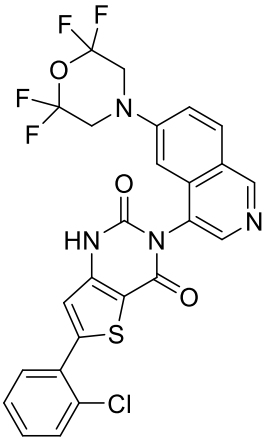
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
206		544,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 5,0, 2,1 Hz, 1H), 8,72 – 8,57 (m, 2H), 8,30 (ddd, J = 7,9, 5,9, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 46,6 Hz, 1H), 7,96 – 7,51 (m, 7H), 7,19 – 7,00 (m, 2H)	22	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina
207		494,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,65 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,26 – 8,16 (m, 1H), 8,01 – 7,73 (m, 5H), 7,72 – 7,61 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 2H)	22	ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico
208		504,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,57 (d, J = 24,9 Hz, 1H), 8,29 (td, J = 5,5, 3,2 Hz, 1H), 7,97 – 7,74 (m, 5H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 7,8, 4,1, 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,20 – 7,01 (m, 2H), 2,57 (d, J = 7,6 Hz, 6H)	22	ácido (2,6-dimetil-4-piridil)borónico
209		534,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 9,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,62 – 8,41 (m, 2H), 8,30 (ddd, J = 10,2, 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,96 – 7,75	22	2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridil]propan-2-ol:

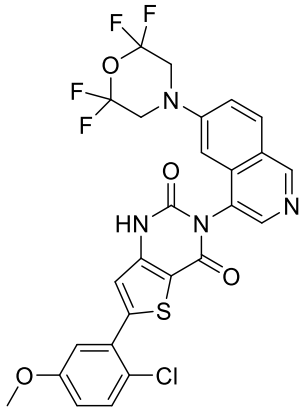
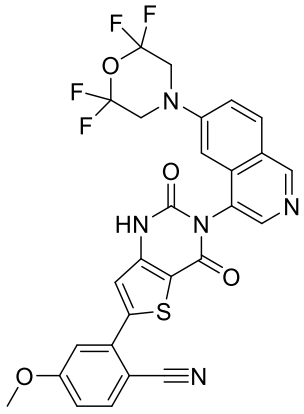
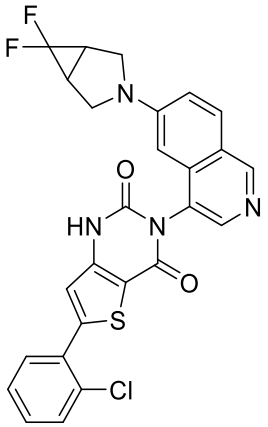
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			(m, 5H), 7,70 – 7,49 (m, 3H), 7,13 – 7,00 (m, 2H), 1,31 (dd, J = 9,5, 6,0 Hz, 6H)		
210		425,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,77 (s, 1H), 9,50 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (pd, J = 6,8, 1,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 7,2 Hz, 6H)	4	ácido (2,5-dimetoxifenil)borónico
211		447,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,92 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 – 8,26 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 – 7,72 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H)	4	I-3; ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico
212		447,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (dddd, J = 14,8, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,34	5	I-119

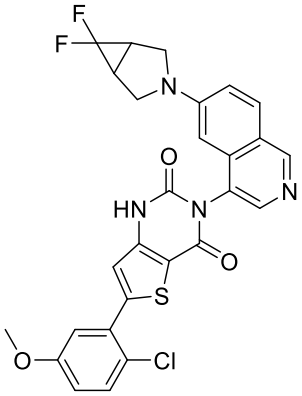
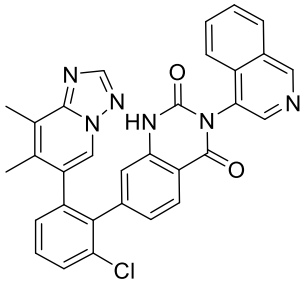
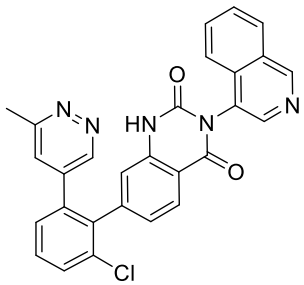
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			(d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 2,9, 1,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H)		
213		400,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,35 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).	13	4-metoxi-5-metilpiridin-3-amina (I-33)
214		444,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,05 (dd, 2H), 3,48 (td, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).	13	4-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-amina (I-34)
215		488,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 2H), 3,57 (dd, 2H), 3,43 – 3,37 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).	13	I-87
216		370,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 8,57 (d, 2H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).	13	4-metilpiridin-3-amina

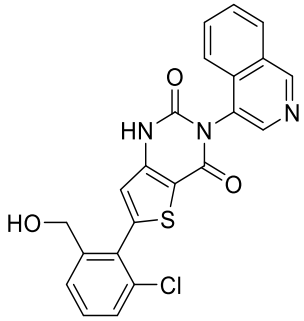
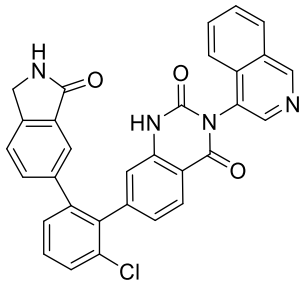
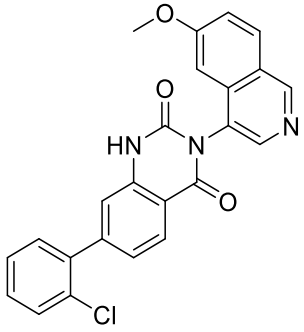
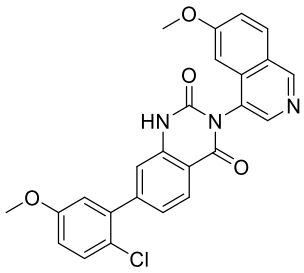
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
217		384,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 2,73 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).	13	5-etilpiridin-3-amina
218		422,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,95 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).	5	I-98; 2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo
219		431,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,64 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 8,04 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (ddd, J = 8,1, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).	6	I-99; 2-bromo-1-cloro-4-metoxi-benceno
220		478,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 – 7,68 (m, 5H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 5,02 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H).	35	Ejemplo 1; 2-bromoacetato de metilo

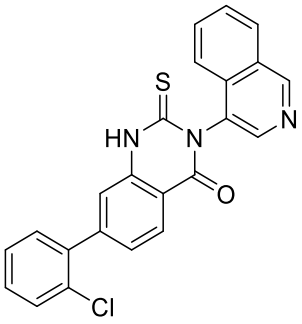
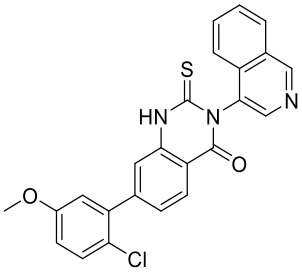
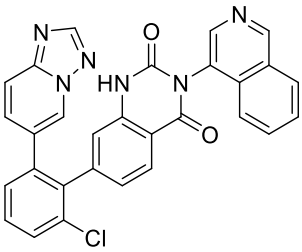
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
221		448,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,12 – 7,98 (m, 1H), 7,83 (dddd, J = 18,1, 8,1, 6,9, 1,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 – 6,96 (m, 4H), 3,84 (s, 3H)	1	I-100; ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico
222		418,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,01 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 8,11 – 7,98 (m, 1H), 7,83 (dddd, J = 18,3, 8,1, 6,9, 1,3 Hz, 2H), 7,67 (ddt, J = 6,6, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 3H), 7,16 (td, J = 6,0, 1,5 Hz, 2H).	1	I-100
223		409,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,10 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 – 8,26 (m, 1H), 8,12 – 7,99 (m, 2H), 7,95 – 7,77 (m, 3H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,43 – 7,21 (m, 2H).	1	I-100; ácido (2-ciano-fenil)borónico
224		476,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,38 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,02 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).	9	I-63; I-77

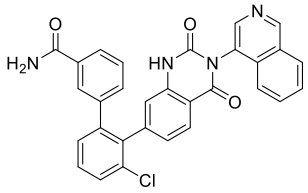
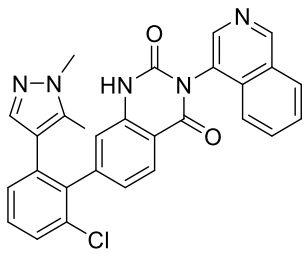
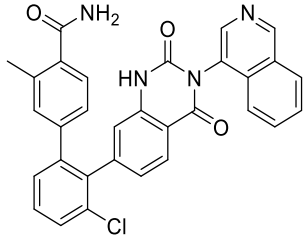
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
225		488,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,35 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 – 7,14 (m, 2H), 4,62 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	9	I-63; I-78
226		568,7		9	I-62; I-86
227		485,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 – 7,01 (m, 3H), 3,86 (s, 3H).	9	I-62; I-77
228		562,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,82 – 7,62 (m, 3H), 7,62 – 7,43 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 8,4 Hz, 4H).	9	I-83; I-30

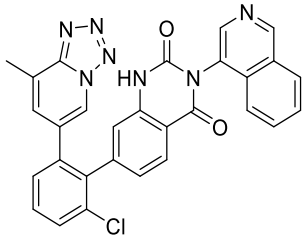
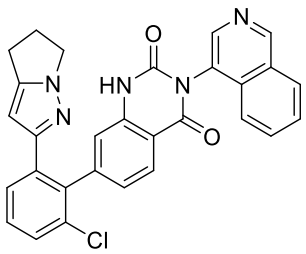
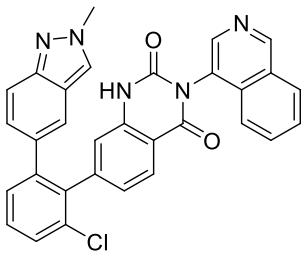
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
229		592,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,18 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 – 7,00 (m, 3H), 4,41 (d, J = 8,9 Hz, 4H), 3,85 (s, 3H).	9	I-83; I-62
230		583,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 – 7,19 (m, 3H), 4,43 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,95 (s, 3H).	9	I-83; I-63
231		522,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,82 – 7,66 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,93 – 3,73 (m, 4H), 2,79 (d, J = 11,6 Hz, 2H).	9	I-84; I-30

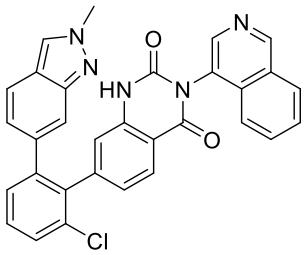
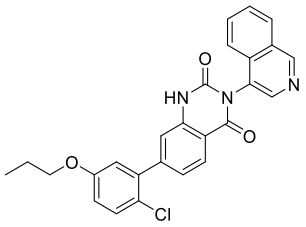
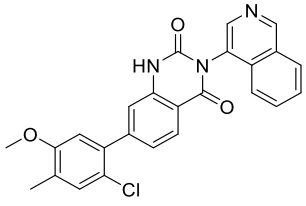
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
232		552,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,93 – 3,72 (m, 7H), 2,79 (dd, J = 11,2, 3,1 Hz, 2H).	9	I-84; I-62
233		545,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,80 – 11,61 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,76 – 8,63 (m, 1H), 8,57 – 8,51 (m, 1H), 8,38 (dd, J = 11,8, 2,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 7,87 – 7,69 (m, 4H), 7,62 (td, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 1H), 7,14 – 6,95 (m, 1H), 2,48 – 2,44 (m, 3H), 2,16 – 2,02 (m, 3H).	21	I-58
234		492,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 25,4, 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 6,7, 3,1 Hz, 1H), 7,98 – 7,74 (m, 5H), 7,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,19 – 7,00 (m, 2H), 2,61 (d, J = 3,1 Hz, 3H).	21	3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina

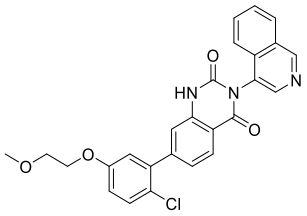
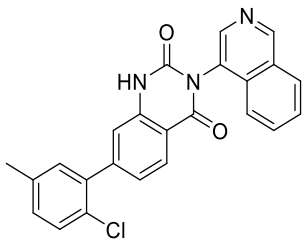
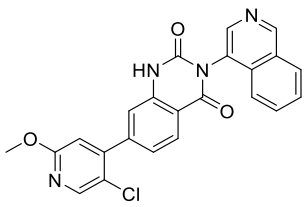
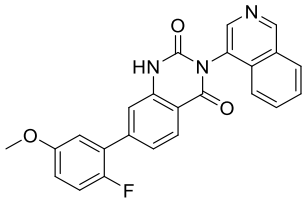
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
235		436,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 – 8,24 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (dddd, J = 20,2, 8,1, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 21,0, 4,6 Hz, 3H), 7,01 (s, 1H), 4,41 (s, 2H).	4	I-8; acetato de 3-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilo
236		531,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,72 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 9,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,65 – 8,51 (m, 2H), 8,37 – 8,19 (m, 1H), 7,93 – 7,68 (m, 5H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 3H), 7,35 (ddd, J = 7,8, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,16 – 7,03 (m, 2H), 4,35 (d, J = 3,9 Hz, 2H).	21	6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona
237		430,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,82 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 1H), 7,59 – 7,44 (m, 4H), 7,36 – 7,31 (m, 3H), 3,90 (s, 3H).	4	I-69; Pd(dppf)Cl2
238		460,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,83 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 7,10 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H),	4	I-69; ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico; Pd(dppf)Cl2

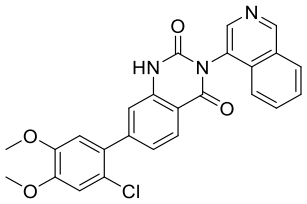
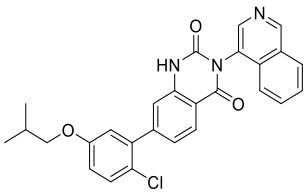
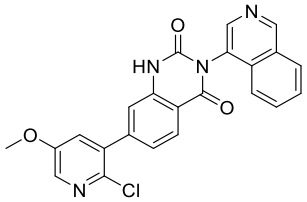
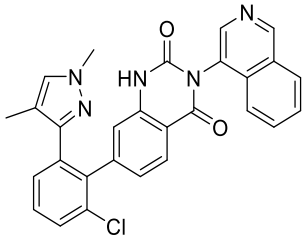
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			6,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).		
239		416,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,35 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 – 8,23 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 – 7,84 (m, 1H), 7,78 (tt, J = 7,0, 5,3 Hz, 2H), 7,72 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 4H), 7,45 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H).	9	I-70; isoquinolin-4-amina
240		446,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,35 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 – 8,26 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 1H), 7,90 – 7,71 (m, 2H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).	9	I-187; isoquinolin-4-amina
241		517,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,71 – 9,62 (m, 2H), 8,79 – 8,71 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,50 – 8,41 (m, 3H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 – 7,89 (m, 7H), 7,74 (dt, J = 6,7, 2,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,58 (m, 4H), 7,51 (ddd, J = 14,3, 9,2, 1,8 Hz, 2H), 7,32 – 7,14 (m, 5H), 7,05 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H).	21	6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

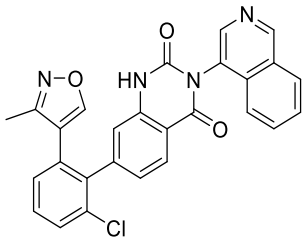
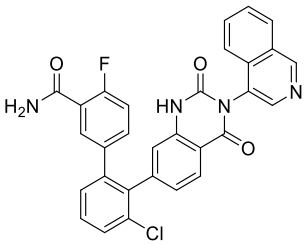
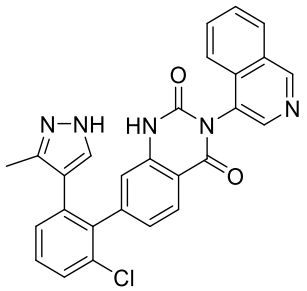
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
242		519,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,63 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 – 7,90 (m, 5H), 7,89 – 7,81 (m, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,56 (td, J = 7,8, 2,1 Hz, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,40 – 7,37 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,15 (ddd, J = 9,6, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 6,4, 1,4 Hz, 1H).	22	ácido (3-carbamoilfenil)borónico
243		494,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,55 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 – 7,85 (m, 4H), 7,58 (dt, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 19,8 Hz, 2H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 3,74 (d, J = 14,2 Hz, 3H), 2,05 (d, J = 3,6 Hz, 3H).	21	ácido (1,5-dimetilpirazol-4-il)borónico
244		533,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,65 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,11 – 7,91 (m, 6H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 3H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 15,5, 7,8 Hz, 2H), 7,21 – 6,99 (m, 6H), 2,40 (d, J = 9,6 Hz, 3H).	22	ácido (4-carbamoil-3-metil-fenil)borónico

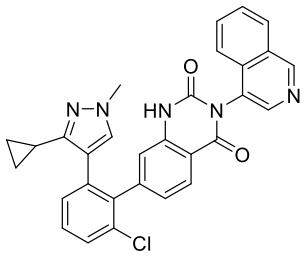
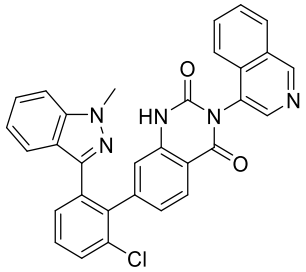
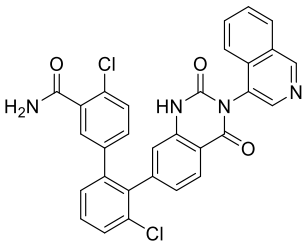
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
245		532,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 – 8,34 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,83 (m, 4H), 7,77 (dt, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,67 – 7,56 (m, 3H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,27 (ddd, J = 7,9, 5,9, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 12,3 Hz, 3H).	21	8-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tetrazolo[1,5-a]piridina
246		506,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,65 (s, 1H), 8,70 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,95 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 2H), 2,88 – 2,80 (m, 1H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,62 (dp, J = 14,6, 7,4 Hz, 2H), 1,31 (s, 1H).	21	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol
247		530,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 8,07 – 8,03 (m, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 2H), 7,66 – 7,38 (m, 6H), 7,18 (td, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,14 – 7,04 (m,	22	ácido (2-metilindazol-5-il)borónico

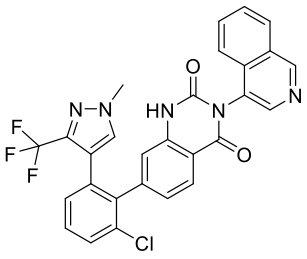
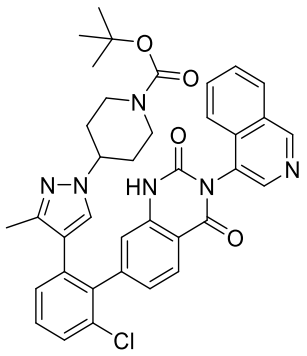
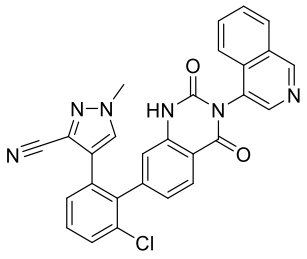
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			2H), 4,21 (d, J = 5,3 Hz, 3H).		
248		530,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,08 – 7,94 (m, 4H), 7,71 – 7,45 (m, 5H), 7,40 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 4,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H).	21	7-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
249		458,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07 – 7,96 (m, 2H), 7,93 (ddd, J = 8,2, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 4,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	3	ácido (2-cloro-5-propoxi-fenil)borónico
250		444,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,64 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,49 – 8,42 (m, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,05 (ddd, J = 8,0, 6,6, 1,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (ddd, J = 8,2, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,27 (d, J = 0,8 Hz, 3H).	3	ácido (2-cloro-5-metoxi-4-metil-fenil)borónico

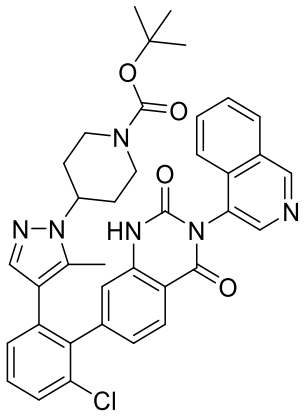
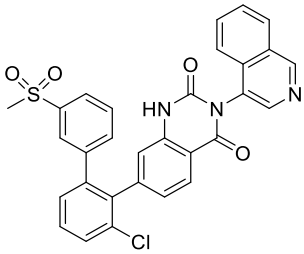
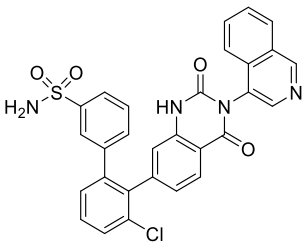
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
251		474,3	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,60 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (ddt, J = 24,0, 14,7, 7,6 Hz, 4H), 7,48 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 4,22 – 4,16 (m, 2H), 3,81 – 3,74 (m, 2H), 3,45 (s, 3H).	3	ácido [2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]borónico
252		414,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,61 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 – 7,85 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).	3	ácido (2-cloro-5-metil-fenil)borónico
253		431,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,64 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07 – 7,91 (m, 4H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).	3	ácido (5-cloro-2-metoxi-4-piridil)borónico
254		414,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,65 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 – 7,98 (m, 2H), 7,94 (ddd, J = 8,1, 6,5, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 7,1, 1,6 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 6,2,	3	ácido (2-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico

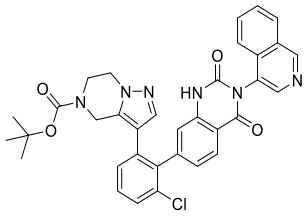
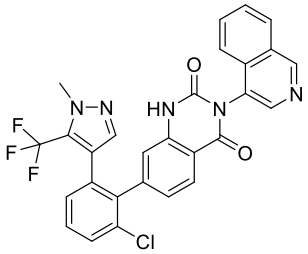
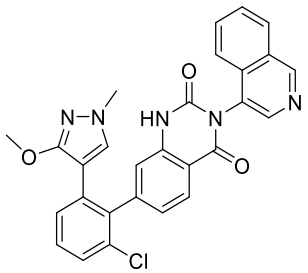
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			3,1 Hz, 1H), 7,05 (dt, J = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).		
255		460,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,67 (s, 3H), 8,72 (s, 3H), 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 8,11 – 7,89 (m, 14H), 7,88 (s, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 8H), 7,15 (s, 4H), 7,02 (s, 4H), 3,90 (d, J = 12,6 Hz, 22H).	3	ácido (2-cloro-4,5-dimetoxi-fenil)borónico
256		472,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,57 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,42 – 8,38 (m, 1H), 8,20 – 8,16 (m, 1H), 8,02 – 7,87 (m, 3H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 3,82 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,11 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	3	ácido (2-cloro-5-isobutoxi-fenil)borónico
257		431,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,68 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 – 8,44 (m, 2H), 8,26 – 8,18 (m, 2H), 8,10 – 7,93 (m, 4H), 7,56 (dd, J = 5,0, 3,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 3,98 (s, 3H).	3	ácido (2-cloro-5-metoxi-3-piridil)borónico
258		494,2	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,63 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 8,09 – 7,89 (m, 4H), 7,67 (dt, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,27	21	1,4-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

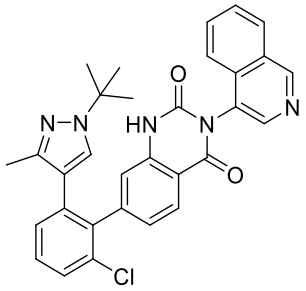
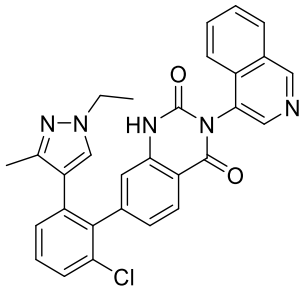
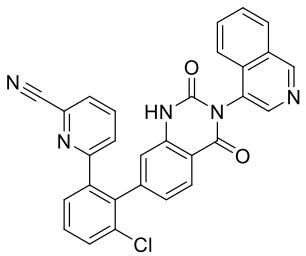
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			(d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 2H), 3,78 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 1,76 (d, J = 13,3 Hz, 3H).		
259		481,2	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,49 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (t, J = 14,2 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,51 – 7,36 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,15 (d, J = 11,7 Hz, 3H).	22	3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol
260		537,2	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,68 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,12 – 7,94 (m, 5H), 7,71 – 7,62 (m, 3H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,18 – 7,06 (m, 4H).	3	ácido (3-carbamoil-4-fluoro-fenil)borónico
261		480,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,71 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 – 8,46 (m, 1H), 8,15 – 7,94 (m, 4H), 7,59 (ddd, J = 8,1, 2,7, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 13,5 Hz, 3H).	21	3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

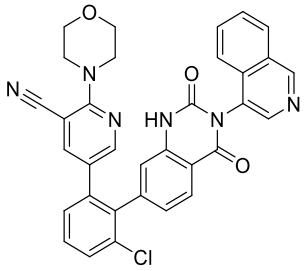
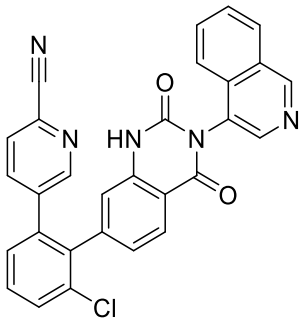
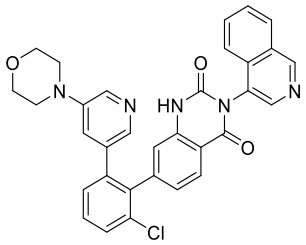
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
262		520,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,64 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,07 – 7,92 (m, 4H), 7,58 (ddd, J = 6,8, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,23 – 7,11 (m, 3H), 3,70 (d, J = 15,0 Hz, 3H), 1,60 (td, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 0,84 – 0,77 (m, 2H), 0,69 (dd, J = 5,2, 2,3 Hz, 2H).	21	3-ciclopropil-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol
263		530,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 – 7,87 (m, 4H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,55 – 7,34 (m, 4H), 7,22 – 7,06 (m, 3H), 4,02 (d, J = 10,8 Hz, 3H).	21	1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol
264		553,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,69 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 8,52 – 8,45 (m, 1H), 8,16 – 7,93 (m, 4H), 7,66 (ddd, J = 8,1, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (dt, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 1H), 7,17 (td, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H).	21	ácido (3-carbamoil-4-fluoro-fenil)borónico

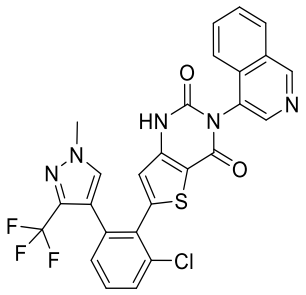
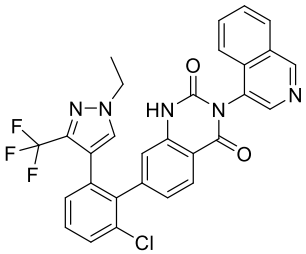
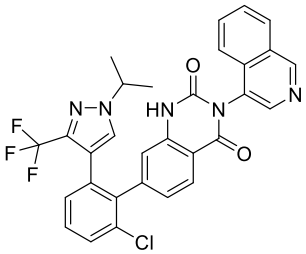
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
265		548,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 – 7,83 (m, 4H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 15,2 Hz, 3H).	21	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)pirazol
266		663,3	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08 – 7,84 (m, 5H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,7, 3,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,94 (s, 4H), 2,08 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 1,96 (s, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,78 (t, J = 13,1 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 17,8 Hz, 11H), 1,31 (s, 1H).	21	4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
267		505,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,63 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (dq, J = 13,1, 9,7, 8,8 Hz, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H),	21	4-(4,4-dimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo

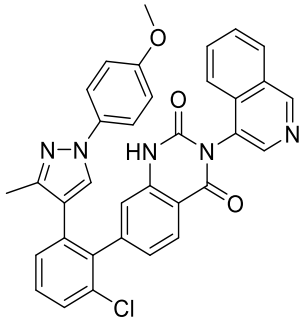
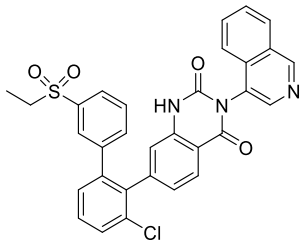
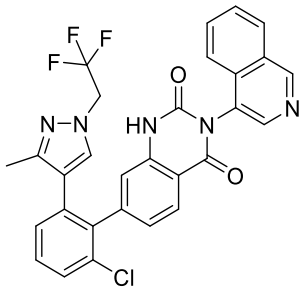
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			3,89 (d, J = 13,1 Hz, 3H).		
268		663,3	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,70 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 – 7,93 (m, 5H), 7,59 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 7,6, 3,7, 1,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 13,2, 8,1 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 1,82 (d, J = 12,5 Hz, 5H), 1,48 (d, J = 5,2 Hz, 9H).	21	4-[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
269		555,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,67 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 8,49 – 8,45 (m, 1H), 8,13 – 7,92 (m, 4H), 7,87 – 7,82 (m, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,66 – 7,52 (m, 4H), 7,20 – 7,00 (m, 2H), 3,05 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	22	ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico
270		557,1	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,50 – 8,41 (m, 1H), 8,12 – 7,91 (m, 4H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,61 – 7,47 (m, 3H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,17 – 7,00 (m, 2H).	22	ácido (3-sulfamoilfenil)borónico

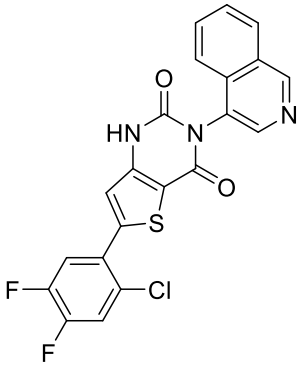
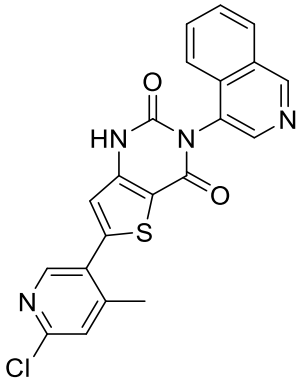
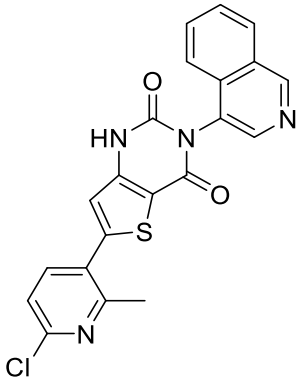
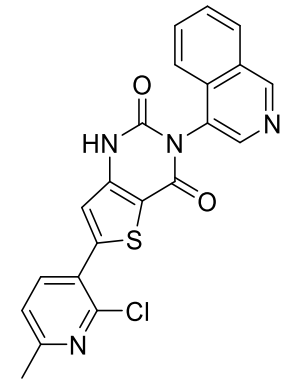
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
271		621,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,72 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,72 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 8,55 – 8,40 (m, 2H), 8,16 – 8,10 (m, 1H), 8,09 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,08 – 8,00 (m, 2H), 7,98 (ddd, J = 6,4, 3,7, 2,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,48 (m, 3H), 7,44 – 7,29 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 7,07 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 1,50 (d, J = 0,7 Hz, 7H).	22	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo
272		549,7	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,65 (s, 1H), 8,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 – 7,97 (m, 4H), 7,97 – 7,90 (m, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,1, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,10 (dtd, J = 11,5, 4,3, 3,5, 1,5 Hz, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 3H).	21	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)pirazol
273		509,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,69 – 8,66 (m, 1H), 8,45 – 8,42 (m, 1H), 8,13 – 7,88 (m, 6H), 7,56 – 7,37 (m, 6H), 7,15 (ddd, J = 3,6, 2,8, 1,4 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 3,64 (d, J = 14,5 Hz, 3H).	22	3-metoxi-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

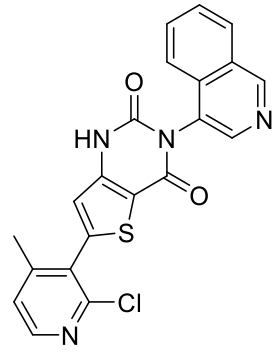
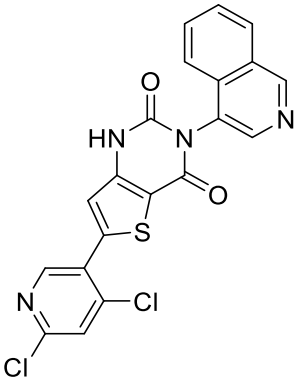
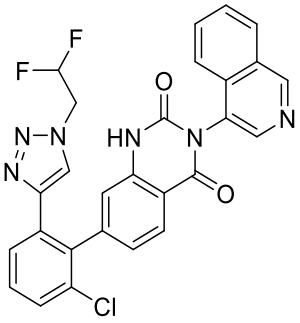
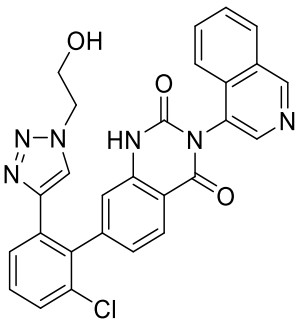
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
274		537,9	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,12 – 7,91 (m, 5H), 7,76 (dd, J = 8,3, 3,4 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,53 – 7,27 (m, 4H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 11,4, 1,4 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 23,5 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 5,1 Hz, 9H).	22	ácido (1-terc-butil-3-metil-pirazol-4-il)borónico
275		509,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 – 7,89 (m, 5H), 7,59 (dt, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,36 (m, 3H), 7,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 4,02 (dq, J = 14,4, 7,3 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 13,7 Hz, 3H), 1,34 (td, J = 7,3, 3,0 Hz, 3H).	22	1-etil-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,1-dioxaborolan-2-il)pirazol
276		501,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,68 – 8,58 (m, 1H), 8,40 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07 – 7,56 (m, 8H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 7,20 – 7,03 (m, 2H).	22	6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo

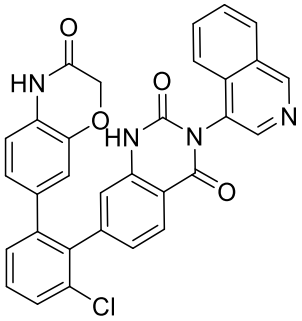
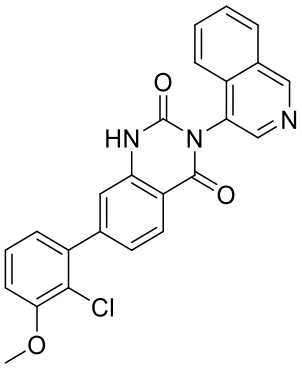
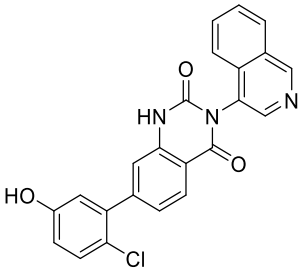
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
277		586,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,71 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,21 – 7,94 (m, 5H), 7,80 (dd, J = 18,7, 2,5 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 3,84 – 3,76 (m, 4H), 3,69 (ddd, J = 11,0, 5,6, 3,9 Hz, 4H).	22	2-morfolino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carbonitrilo
278		502,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 8,54 (ddd, J = 9,2, 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,47 – 8,40 (m, 1H), 8,09 – 7,96 (m, 3H), 7,96 – 7,72 (m, 4H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 2H).	22	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-carbonitrilo
279		561,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 38,3 Hz, 1H), 8,41 – 8,35 (m, 1H), 8,28 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 8,07 (ddd, J = 9,3, 4,9, 1,9 Hz, 2H), 8,02 – 7,72 (m, 6H), 7,64 (dtd, J = 18,8, 7,7, 1,4 Hz, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 3,83 (dq, J = 5,3, 2,9 Hz, 4H), 3,32 – 3,27 (m, 4H).	22	ácido (5-morfolino-3-piridil)borónico

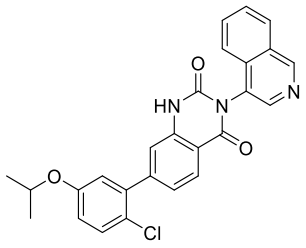
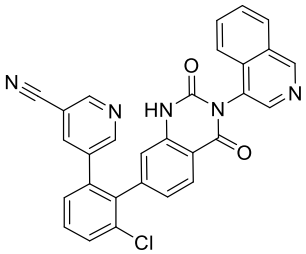
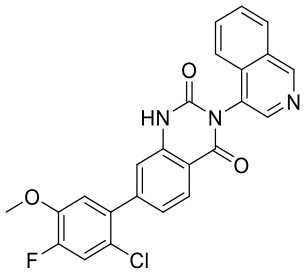
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
280		553,7	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,69 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (ddd, J = 8,2, 6,7, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 4,2, 1,2 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).	11	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)pirazol
281		561,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,62 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 – 7,87 (m, 4H), 7,64 (dt, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,14 (dq, J = 14,5, 7,3 Hz, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,38 (td, J = 7,3, 2,7 Hz, 3H).	22	ácido [1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]borónico
282		575,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,62 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08 – 7,88 (m, 4H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (dt, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 4,48 (dp, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,42 (ddd, J = 6,7, 4,4, 2,2 Hz, 6H).	22	ácido [1-isopropil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]borónico

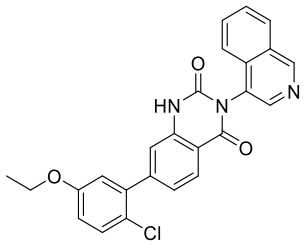
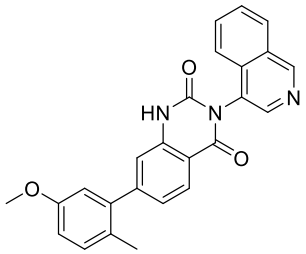
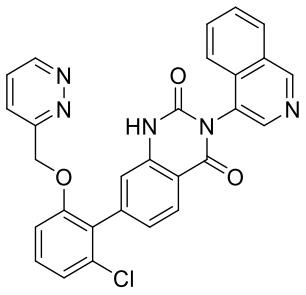
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
283		587,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,66 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 – 7,90 (m, 4H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 4,0, 1,5 Hz, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 2H), 3,89 – 3,81 (m, 3H), 2,13 (d, J = 16,3 Hz, 3H).	22	ácido [1-(4-metoxifenil)-3-metil-pirazol-4-il]borónico
284		567,3	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 23,6 Hz, 1H), 8,44 – 8,36 (m, 1H), 8,07 – 7,84 (m, 4H), 7,84 – 7,48 (m, 7H), 7,20 – 7,01 (m, 2H), 3,19 – 3,08 (m, 2H), 1,09 (dt, J = 9,4, 7,4 Hz, 3H).	22	2-(3-etilsulfonilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
285		561,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 44,9 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 – 7,84 (m, 2H), 7,61 (ddd, J = 8,1, 2,7, 1,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 6,98 (m, 3H), 4,75 (dt, J = 13,5, 8,7 Hz, 2H), 2,17 (d, J = 31,5 Hz, 3H).	22	3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol

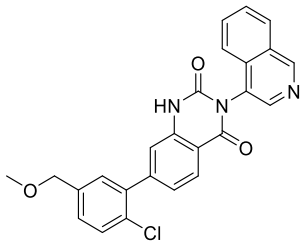
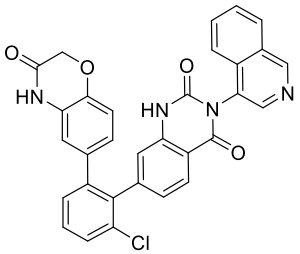
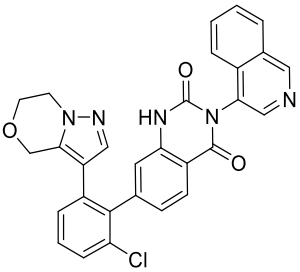
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
286		441,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (ddd, J = 11,4, 7,8, 3,5 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 18,4, 6,9 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H).	10	2-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
287		420,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,91 – 7,74 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).	10	ácido (6-cloro-4-metil-3-piridil)borónico
288		420,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,32 – 8,29 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 – 7,73 (m, 4H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,08 (s, 3H).	10	ácido (6-cloro-2-metil-3-piridil)borónico
289		420,7	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 13,13 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,75 – 8,56 (m, 4H), 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 3,36 (d, J = 1,4 Hz, 3H).	10	ácido (2-cloro-6-metil-3-piridil)borónico

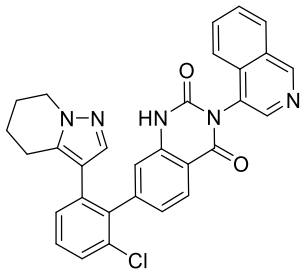
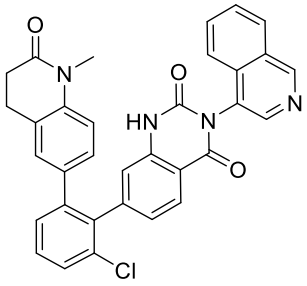
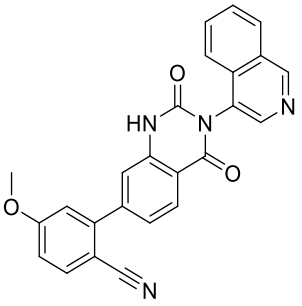
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
290		420,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,37 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (dddd, J = 22,9, 8,1, 6,8, 1,3 Hz, 3H), 7,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).	10	ácido (2-cloro-4-metil-3-piridil)borónico
291		443,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,38 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (dddd, J = 17,9, 8,1, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H).	10	ácido (4,6-dicloro-3-piridil)borónico
292		531,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 9,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,71 – 8,50 (m, 1H), 8,35 (td, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 8,09 – 7,57 (m, 7H), 7,23 – 7,02 (m, 3H), 6,71 – 6,12 (m, 1H), 4,99 – 4,82 (m, 2H).	28	2-azido-1,1-difluoro-etano
293		511,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,53 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,76 – 8,53 (m, 1H), 8,38 – 8,30 (m, 1H), 8,08 – 7,78 (m, 5H), 7,67 (dt, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 3H), 4,42 – 4,27 (m, 2H), 3,74 – 3,61 (m, 2H).	28	2-azidoetanol

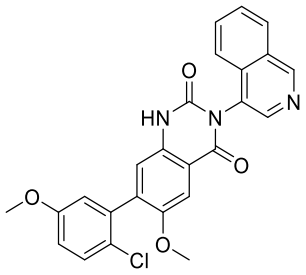
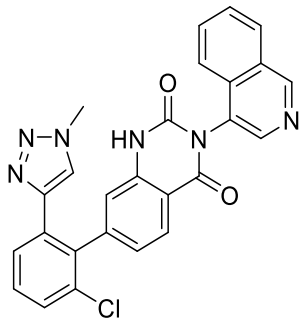
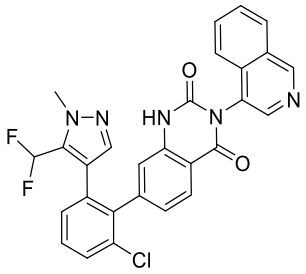
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
294		547,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 10,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,46 – 8,11 (m, 1H), 7,96 – 7,76 (m, 4H), 7,65 (ddd, J = 8,1, 2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,17 – 6,95 (m, 2H), 6,90 – 6,45 (m, 3H), 4,56 (d, J = 3,2 Hz, 2H).	21	7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H-1,4-benzoxazin-3-ona
295		430,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,86 (s, 1H), 9,50 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 – 8,27 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (dt, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,3, 7,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).	4	ácido (2-cloro-3-metoxi-fenil)borónico
296		416,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 – 8,29 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dddd, J = 15,0, 8,2, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,9 Hz, 1H).	5	3-bromo-4-cloro-fenol

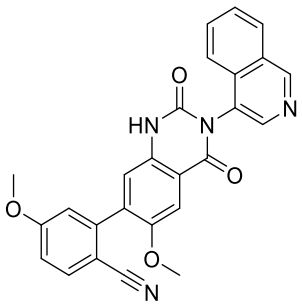
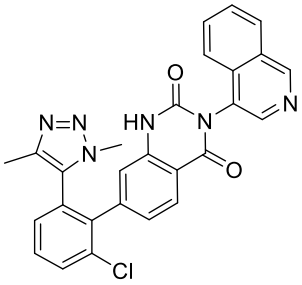
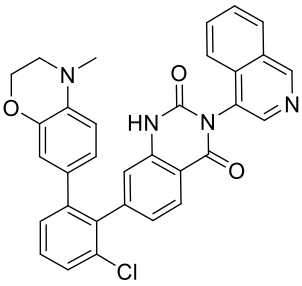
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
297		458,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,84 (dddd, J = 16,3, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,70 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	4	ácido (2-cloro-5-isopropoxi-fenil)borónico
298		502,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,78 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 9,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,94 (dd, J = 3,0, 2,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,62 – 8,54 (m, 1H), 8,36 – 8,25 (m, 2H), 7,98 – 7,75 (m, 5H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,7, 3,6, 1,3 Hz, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 2H).	21	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carbonitrilo
299		448,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 9,52 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dddd, J = 16,2, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).	4	ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico

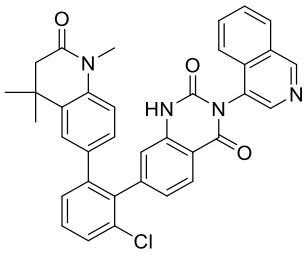
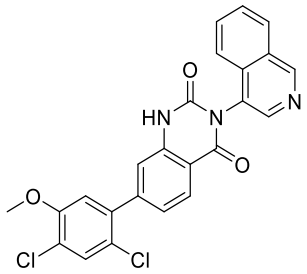
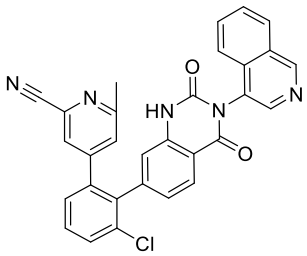
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
300		444,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dddd, J = 14,6, 8,2, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	4	ácido (2-cloro-5-etoxi-fenil)borónico
301		410,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 9,54 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,84 (dddd, J = 17,6, 8,0, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,33 – 7,22 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,51 (p, J = 1,9 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H).	4	ácido (5-metoxi-2-metil-fenil)borónico
302		508,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,21 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,07 – 7,98 (m, 2H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 4H), 5,48 (s, 2H).	5	I-135

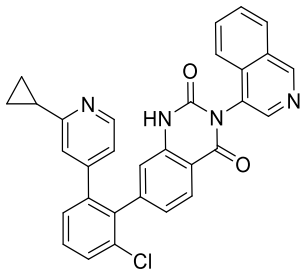
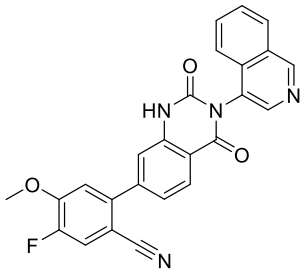
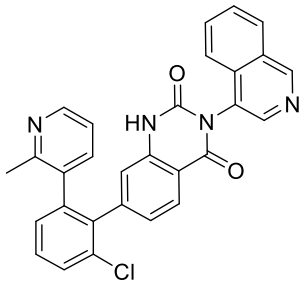
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
303		444,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 9,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,84 (dddd, J = 16,3, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).	4	ácido [2-cloro-5-(metoximetil)fenil]borónico
304		547,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,78 – 11,72 (m, 1H), 10,76 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 9,51 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 8,32 (ddd, J = 9,4, 3,8, 2,2 Hz, 1H), 7,96 – 7,75 (m, 4H), 7,66 (dt, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,12 – 6,95 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 15,2, 8,2 Hz, 1H), 6,77 – 6,61 (m, 2H), 4,57 (d, J = 0,9 Hz, 2H).	21	6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H-1,4-benzoxazin-3-ona
305		522,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,50 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 8,36 – 8,27 (m, 1H), 8,00 – 7,75 (m, 4H), 7,58 (ddd, J = 8,0, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,92 – 6,80 (m, 1H), 4,75	21	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacina

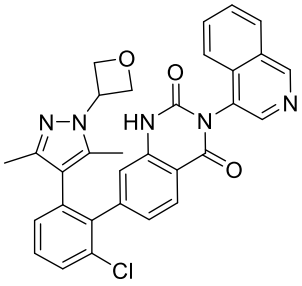
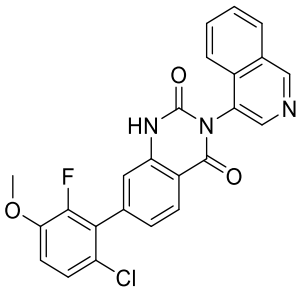
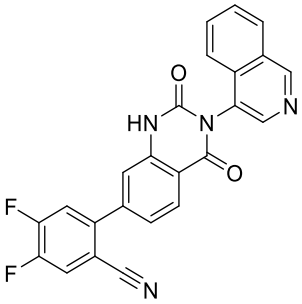
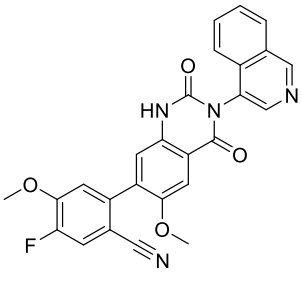
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			(s, 2H), 4,11 – 4,00 (m, 4H).		
306		520,2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,67 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 8,33 (dt, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 8,00 – 7,76 (m, 4H), 7,57 (ddd, J = 8,0, 3,0, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 2H), 6,88 – 6,78 (m, 1H), 4,02 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 2,69 (td, J = 6,2, 3,0 Hz, 2H), 1,95 (h, J = 6,4 Hz, 2H), 1,78 (dt, J = 9,7, 5,0 Hz, 2H).	21	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina
307		559,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,74 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,60 (t, J = 14,1 Hz, 1H), 8,32 (ddd, J = 6,7, 3,6, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,8, 7,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 2H), 7,70 – 7,50 (m, 3H), 7,44 (ddd, J = 7,7, 2,8, 1,3 Hz, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 7,07 – 6,90 (m, 3H), 3,34 – 3,18 (m, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,53 (d, J = 6,8 Hz, 2H).	21	1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2-ona
308		421,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,99 (s, 1H), 9,59 – 9,55 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 – 8,33 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 2H), 7,92 – 7,79 (m, 2H), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 7,28 –	5	2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo

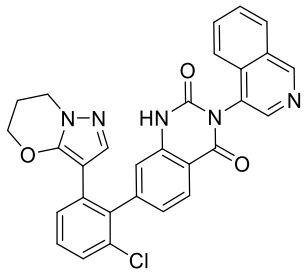
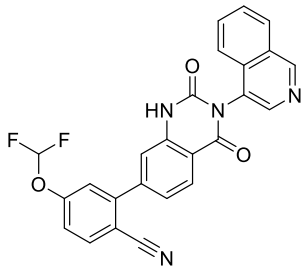
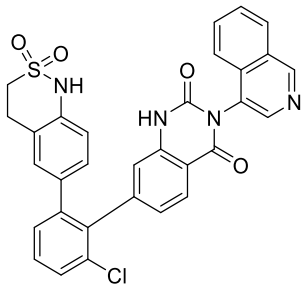
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			7,16 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).		
309		460,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,92 – 7,76 (m, 3H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	4	I-19, ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico
310		481,1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,69 – 8,51 (m, 1H), 8,29 (dt, J = 6,6, 2,4 Hz, 1H), 8,07 – 7,73 (m, 5H), 7,71 – 7,56 (m, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 2H), 3,97 (d, J = 9,7 Hz, 3H).	28	azidometil(trimetil)silano
311		529,9	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,98 – 7,76 (m, 4H), 7,69 (ddd, J = 8,1, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,20 – 6,96 (m, 4H), 3,90 (d, J = 6,2 Hz, 3H).	21	5-(difluorometil)-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

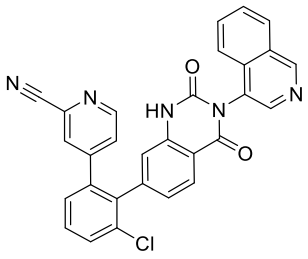
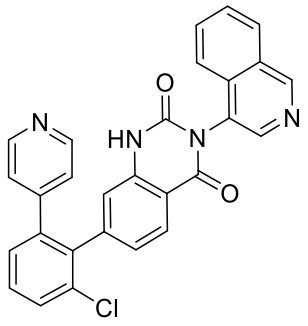
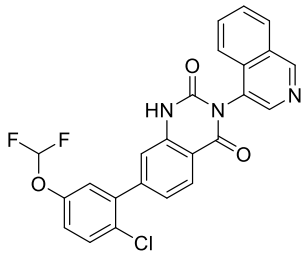
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
312		450,9	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 9,52 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,83 (dddd, J = 16,1, 8,2, 6,8, 1,5 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,93 – 3,78 (m, 6H).	5	2-bromo-4-metoxi-benzonitrilo
313		494,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (dt, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,96 – 7,70 (m, 5H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dt, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 7,7, 5,9, 1,5 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,09 (d, J = 3,9 Hz, 3H).	21	1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)triazol
314		546,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 7,98 – 7,76 (m, 4H), 7,58 (ddd, J = 8,0, 2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 7,7, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 8,1, 2,8, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,60 – 6,47 (m, 3H), 4,19 (td, J = 5,4, 3,5 Hz, 2H), 3,23 (q, J = 4,7 Hz,	21	4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina

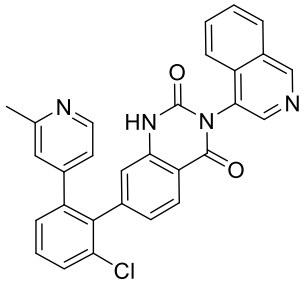
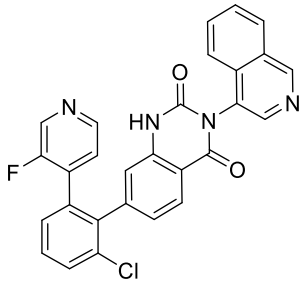
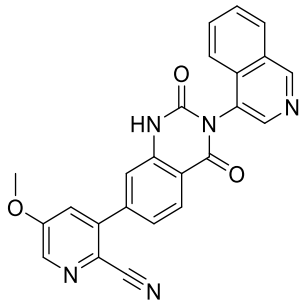
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			2H), 2,80 (d, J = 5,2 Hz, 3H).		
315		586,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,94 – 11,61 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,68 – 8,46 (m, 1H), 8,38 – 8,29 (m, 1H), 8,01 – 7,45 (m, 7H), 7,34 – 7,00 (m, 4H), 6,96 – 6,84 (m, 1H), 3,27 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,44 – 2,37 (m, 2H), 1,05 – 0,97 (m, 6H).	21	I-136
316		463,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 – 8,30 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 – 7,76 (m, 3H), 7,48 – 7,16 (m, 3H), 3,94 (s, 3H).	4	ácido (2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)borónico
317		515,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,75 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,67 – 8,58 (m, 1H), 8,37 – 8,28 (m, 1H), 7,97 – 7,76 (m, 5H), 7,76 – 7,61 (m, 2H), 7,54 (ddd, J = 8,9, 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 17,4, 1,6 Hz, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 3H).	21	6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo

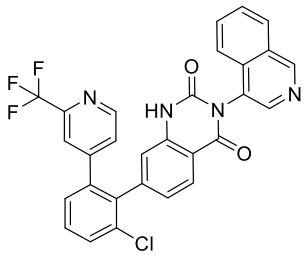
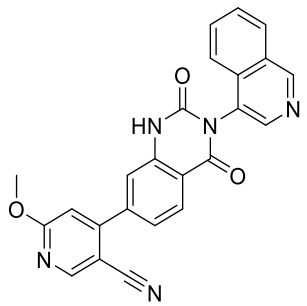
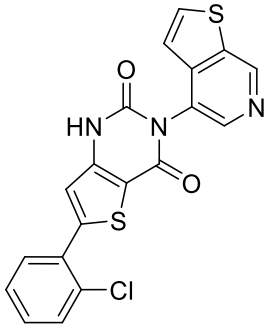
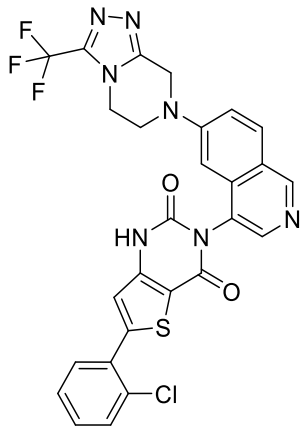
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
318		516,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,61 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 14,8, 5,6 Hz, 1H), 8,32 (ddd, J = 8,3, 6,3, 1,8 Hz, 1H), 7,97 – 7,74 (m, 5H), 7,66 (td, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 10,4, 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,03 (m, 4H), 2,17 (dtd, J = 12,8, 8,1, 4,8 Hz, 1H), 1,13 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 0,98 – 0,82 (m, 2H).	21	ácido (2-ciclopropil-4-piridil)borónico
319		438,9	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,98 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 8,15 – 8,02 (m, 2H), 7,95 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (dddd, J = 14,6, 8,2, 6,9, 1,5 Hz, 2H), 7,52 – 7,40 (m, 3H), 4,03 (s, 3H).	5	2-bromo-5-fluoro-4-metoxi-benzonitrilo
320		490,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,07 – 11,32 (m, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,63 – 8,56 (m, 2H), 8,33 – 8,25 (m, 1H), 8,01 – 7,74 (m, 6H), 7,69 – 7,43 (m, 3H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 1H), 2,40 (d, J = 14,8 Hz, 3H).	21	ácido (2-metil-3-piridil)borónico

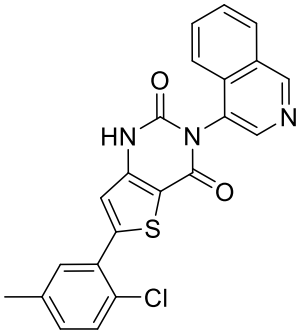
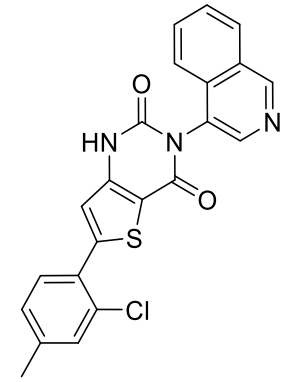
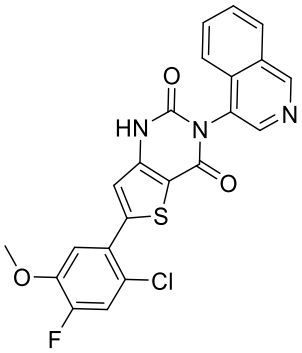
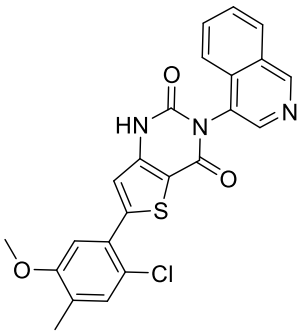
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
321		549,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,81 – 11,49 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,67 – 8,60 (m, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 7,99 – 7,73 (m, 4H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,15 – 6,86 (m, 2H), 5,44 (tdd, J = 13,9, 9,5, 6,5 Hz, 1H), 4,98 – 4,70 (m, 4H), 2,02 – 1,77 (m, 6H).	21	3,5-dimetil-1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol
322		447,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).	5	2-bromo-1-cloro-3-fluoro-4-metoxi-benceno
323		426,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 9,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 – 8,32 (m, 2H), 8,15 – 8,09 (m, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,82 (pd, J = 6,9, 1,5 Hz, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 2H).	5	2-bromo-4,5-difluoro-benzonitrilo
324		468,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 8,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,76 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25	5	2-bromo-5-fluoro-4-metoxi-benzonitrilo (I-102)

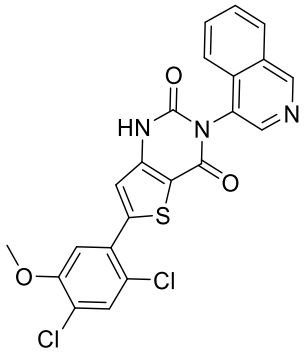
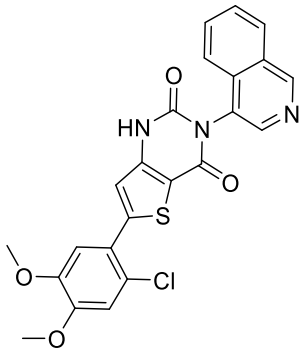
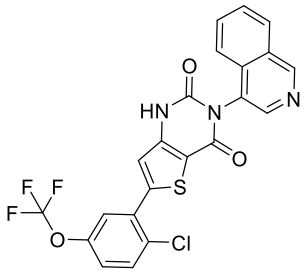
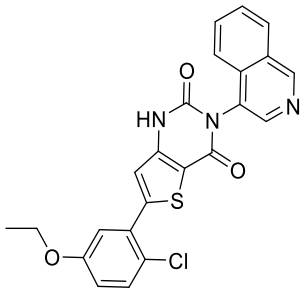
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			(s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).		
325		521,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,80 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,33 (dt, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 8,04 – 7,76 (m, 4H), 7,59 (dq, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 6,73 – 6,39 (m, 1H), 4,30 (td, J = 6,0, 4,4 Hz, 2H), 4,05 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 2,21 – 2,13 (m, 2H).	21	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxacina
326		456,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,00 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 – 8,27 (m, 1H), 8,19 – 8,10 (m, 2H), 8,04 – 7,97 (m, 1H), 7,91 – 7,72 (m, 2H), 7,61 – 7,35 (m, 5H).	5	2-bromo-4-(difluorometoxi)benzonitrilo
327		580,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,31 (dt, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 8,03 – 7,75 (m, 4H), 7,65 (dt, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 7,7, 5,4, 1,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,00 (m, 3H), 6,89 (ddd, J = 21,1, 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 20,0, 8,3 Hz, 1H), 3,42 – 3,19 (m, 4H).	21	I-137

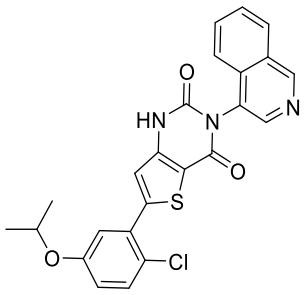
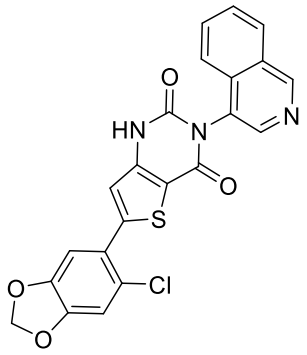
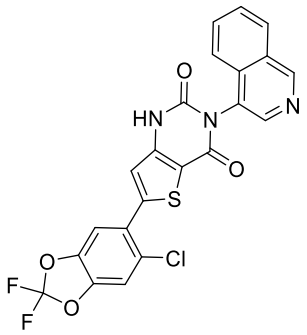
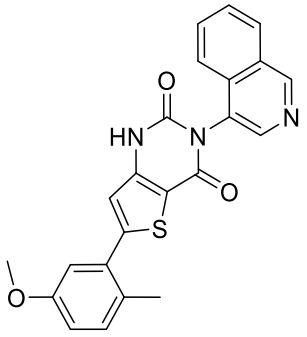
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
328		501,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,74 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,75 – 8,52 (m, 2H), 8,30 (ddd, J = 8,3, 4,0, 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 14,7, 1,7 Hz, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 2H), 7,87 – 7,75 (m, 4H), 7,67 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,9, 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,7, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 17,6, 1,5 Hz, 1H).	21	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo
329		476,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,77 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,75 – 8,54 (m, 3H), 8,31 (ddd, J = 8,3, 4,4, 1,8 Hz, 1H), 7,96 – 7,74 (m, 5H), 7,68 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,20 – 6,90 (m, 2H).	21	ácido 4-piridilborónico
330		465,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,90 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (dddd, J = 16,0, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 – 7,11 (m, 5H).	5	2-bromo-1-cloro-4-(difluorometoxi)benceno

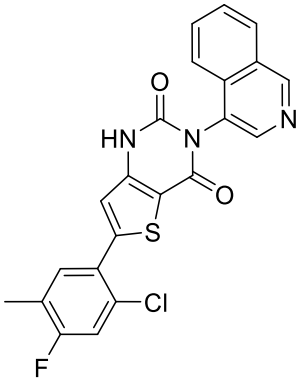
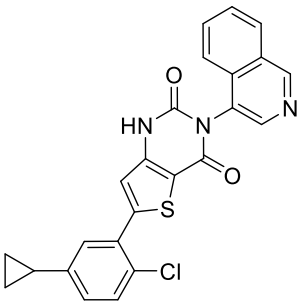
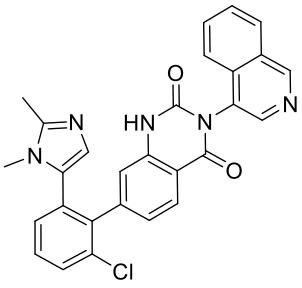
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
331		490,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,66 – 8,55 (m, 1H), 8,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,34 – 8,25 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 7,87 – 7,73 (m, 3H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 7,56 (ddd, J = 7,6, 6,0, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 2,59 (d, J = 6,1 Hz, 3H).	21	ácido (2-metil-4-piridil)borónico
332		494,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,43 – 8,36 (m, 1H), 8,30 (dd, J = 6,8, 3,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,73 (m, 5H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 6,4, 4,8, 3,3 Hz, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 2H).	21	3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina
333		421,9	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 9,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 1H), 8,06 – 7,94 (m, 1H), 7,82 (dddd, J = 14,6, 8,2, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 2H), 4,03 (s, 3H).	5	3-bromo-5-metoxi-piridina-2-carbonitrilo

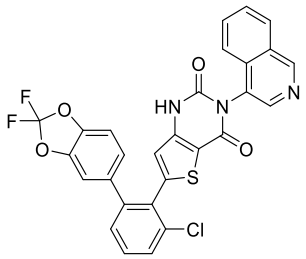
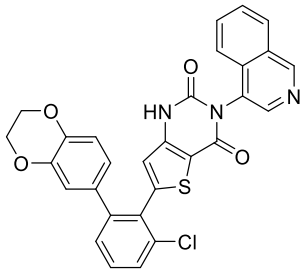
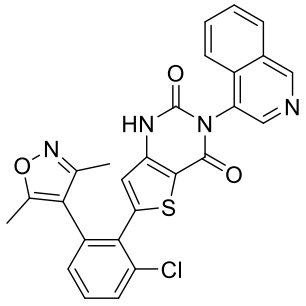
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
334		544,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,03 – 11,68 (m, 1H), 9,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,72 – 8,55 (m, 2H), 8,31 (ddd, J = 8,1, 6,3, 2,2 Hz, 1H), 8,19 – 7,58 (m, 8H), 7,56 – 7,37 (m, 1H), 7,33 – 6,96 (m, 2H).	21	ácido [2-(trifluorometil)-4-piridil]borónico
335		421,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 9,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 – 8,27 (m, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).	5	4-bromo-6-metoxi-piridin-3-carbonitrilo
336		411,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,25 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 3H), 7,32 (s, 1H).	9	I-138; DIPEA
337		595,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,25 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 2H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,34 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 5,5 Hz, 2H).	9	I-139; DIPEA

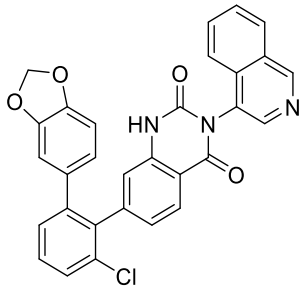
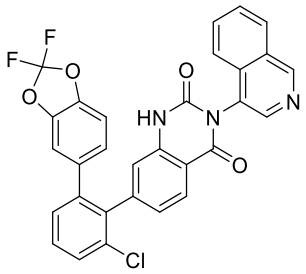
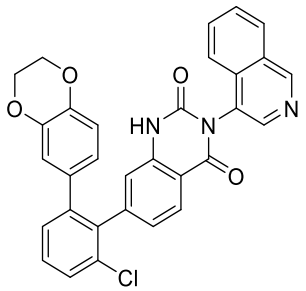
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
338		420,0	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,61 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 – 7,88 (m, 3H), 7,61 – 7,45 (m, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).	1	ácido (2-cloro-5-metil-fenil)borónico
339		420,0	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,74 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H) 7,63-7,33 (m, 5h), 2,68 (s, 3H)	1	ácido (2-cloro-4-metil-fenil)borónico
340		453,7	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,58 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 7,44 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).	1	ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico
341		449,8	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 – 7,89 (m, 3H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,27 (d, J = 0,8 Hz, 3H).	1	ácido (2-cloro-5-metoxi-4-metil-fenil)borónico

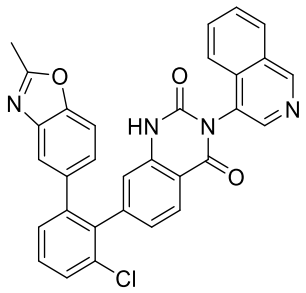
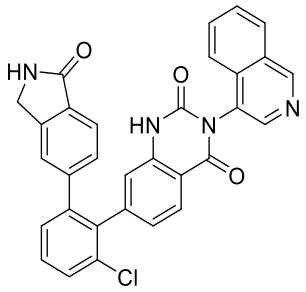
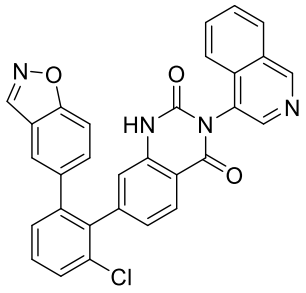
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
342		470,7	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,61 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (ddd, J = 8,0, 6,6, 1,2 Hz, 1H), 8,01 – 7,88 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,36 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H).	1	ácido (2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)borónico
343		465,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,91 – 7,75 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).	1	ácido (2-cloro-4,5-dimetoxi-fenil)borónico
344		489,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,93 – 7,74 (m, 5H), 7,60 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H).	1	ácido [2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil] borónico
345		449,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,34 – 8,27 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (dddd, J = 18,3, 8,0, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	1	ácido (2-cloro-5-etoxi-fenil)borónico

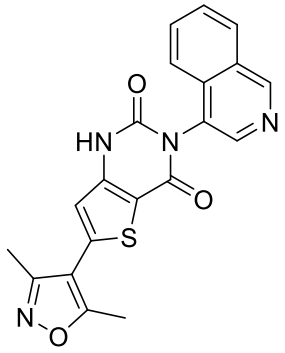
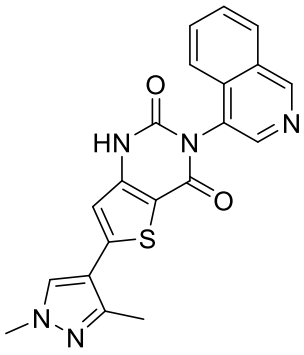
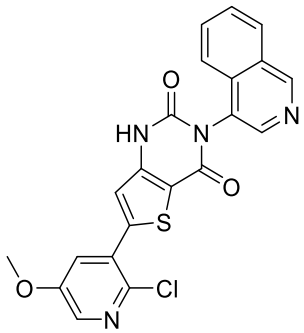
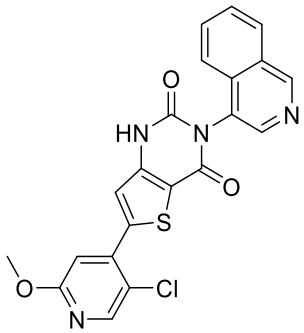
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
346		463,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,93 – 7,74 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,74 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	1	ácido (2-cloro-5-isopropoxi-fenil)borónico
347		449,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,92 – 7,73 (m, 3H), 7,33 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,20 (s, 2H).	1	ácido (6-cloro-1,3-benzodioxol-5-il)borónico
348		485,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,34 – 8,26 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,94 – 7,74 (m, 4H), 7,30 (s, 1H).	1	ácido (6-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)borónico
349		415,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,93 – 7,75 (m, 3H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).	1	ácido (5-metoxi-2-metil-fenil)borónico

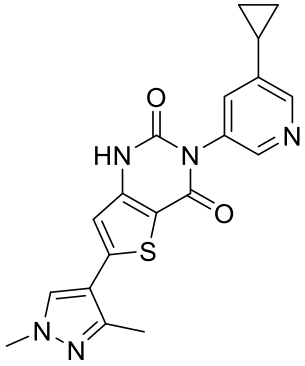
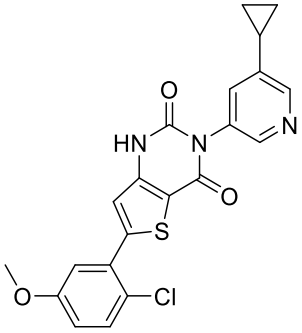
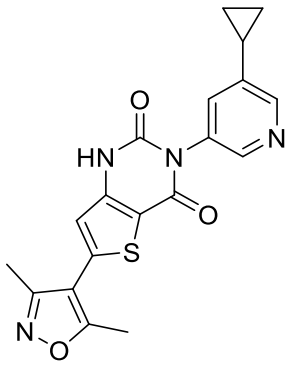
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
350		437,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,92 – 7,70 (m, 5H), 7,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 2,32 (d, J = 1,9 Hz, 3H).	1	ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metil-fenil)borónico
351		445,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,93 – 7,75 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 2,06 (tt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 2H), 0,83 – 0,74 (m, 2H).	1	2-(2-cloro-5-ciclopropil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
352		494,2	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) d 9,50 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 – 7,80 (m, 4H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 3,54 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 2,62 (d, J = 10,0 Hz, 3H).	21	1,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazol

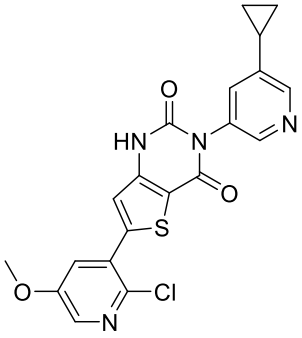
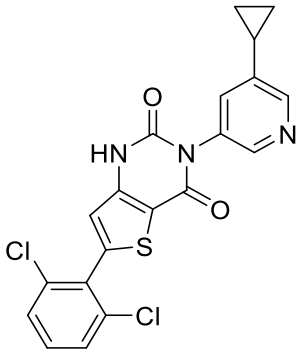
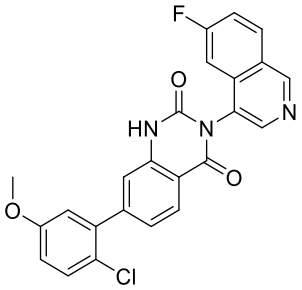
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
353		562,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 – 8,24 (m, 1H), 7,83 – 7,70 (m, 4H), 7,68 – 7,59 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H).	11	ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)borónico
354		540,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,21 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 3H), 7,67 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 4,26 (s, 4H).	11	ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico
355		501,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 – 8,22 (m, 1H), 7,93 – 7,72 (m, 4H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,02 (d, J = 4,3 Hz, 3H).	11	ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)borónico

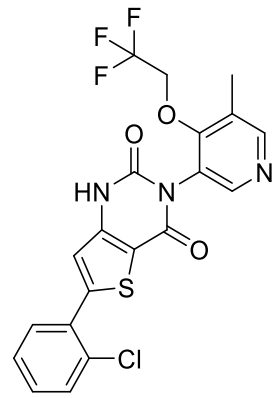
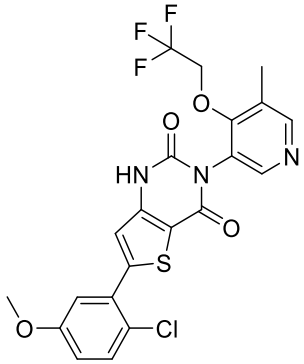
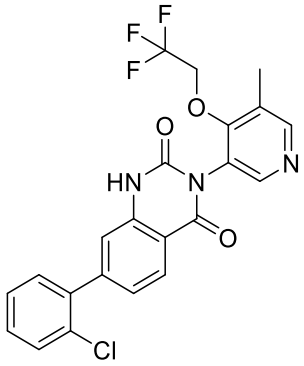
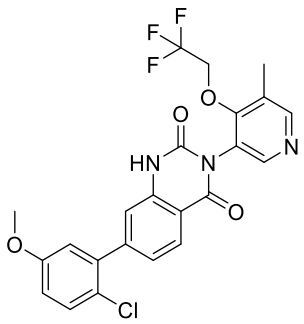
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
356		520,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,74 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 – 8,25 (m, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,82 – 7,73 (m, 2H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,16 – 6,99 (m, 2H), 6,84-6,77 (m, 2H), 6,62-6,58 (m, 1H), 6,05 – 5,97 (m, 2H).	22	ácido 1,3-benzodioxol-5-ilborónico
357		556,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,73 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 2H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,47 (dd, J = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 3,7, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H).	22	ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)borónico
358		534,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,74 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,36 – 8,27 (m, 1H), 7,94 – 7,75 (m, 4H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,13 – 7,00 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,78 – 6,68 (m, 2H), 6,54 (ddd, J = 10,5, 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,25-4,19 (m, 4H).	22	ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico

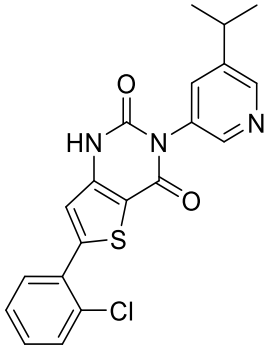
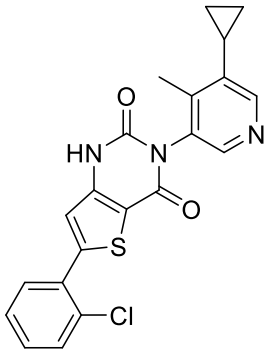
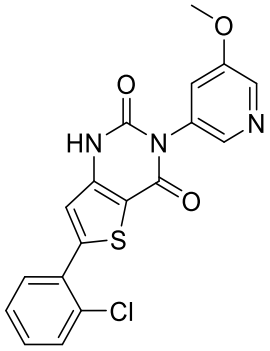
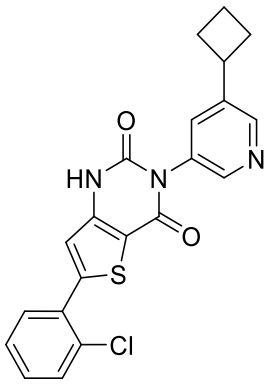
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
359		531,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 13,4, 3,5 Hz, 1H), 8,39 – 8,18 (m, 1H), 7,95 – 7,72 (m, 3H), 7,73 – 7,44 (m,4H), 7,17 – 7,00 (m, 4H), 6,72 – 6,51 (m, 1H), 2,60 (s, 3H).	22	ácido (2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)borónico
360		531,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,71 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,66 – 8,54 (m, 2H), 8,35 – 8,27 (m, 1H), 7,95 – 7,76 (m, 4H), 7,72 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 4,33 (d, J = 5,8 Hz, 2H).	22	ácido (1-oxoisoindolin-5-il)borónico
361		517,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,74 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 11,21 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,30 (ddd, J = 6,4, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 7,68 (dt, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,20 (ddd, J = 16,0, 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,13 – 6,99 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 15,2, 8,7 Hz, 1H).	22	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-bezoxazol, DME, H2O

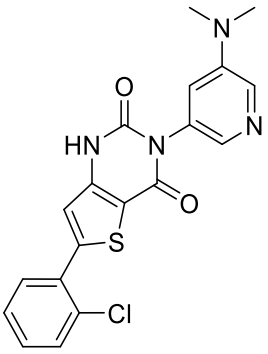
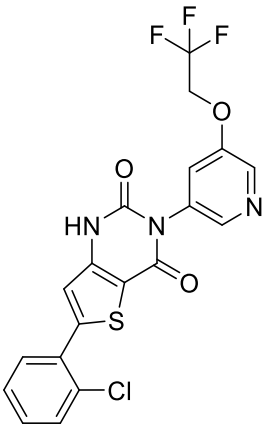
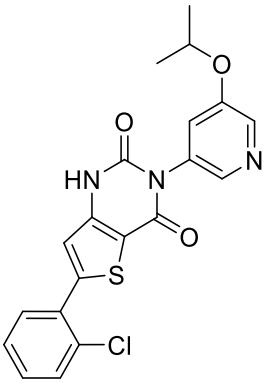
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
362		391,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 2H), 7,79 (ddd, J = 10,0, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	1	ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico
363		390,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33 – 8,28 (m, 2H), 7,86 – 7,82 (m, 2H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).	1	Ácido (1,3-dimetilpirazol-4-il)borónico
364		437,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 – 8,24 (m, 2H), 7,90 – 7,74 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).	1	ácido (2-cloro-5-metoxi-3-piridil)borónico
365		437,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,35 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 – 8,23 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 – 7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).	1	ácido (5-cloro-2-metoxi-4-piridil)borónico

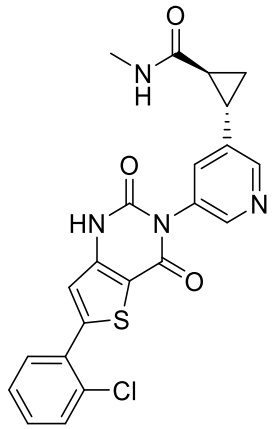
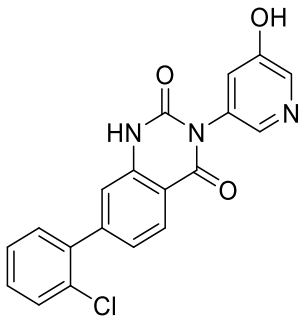
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
366		380,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,06 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,51 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,04 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,09 – 1,01 (m, 2H), 0,81 – 0,74 (m, 2H).	1	I-155; ácido (1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)borónico
367		426,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,15 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,03 (td, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 1,10 – 0,99 (m, 2H), 0,80 – 0,72 (m, 2H).	1	I-155; ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico
368		381,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,15 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,04 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,10 – 1,00 (m, 2H), 0,77 (dt, J = 6,7, 4,5 Hz, 2H).	1	I-155; ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
369		427,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,21 (s, 1H), 8,59 – 8,40 (m, 1H), 8,38 – 8,11 (m, 2H), 7,84 – 7,71 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,12 – 1,00 (m, 2H), 0,81 – 0,71 (m, 2H).	1	I-155; ácido (2-cloro-5-metoxi-3-piridil)borónico
370		430,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,22 (s, 1H), 8,43 (d, J = 32,5 Hz, 2H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 2,05 (tt, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 1,11 – 1,02 (m, 2H), 0,82 – 0,71 (m, 2H).	1	I-155; ácido (2,6-diclorofenil)borónico
371		448,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,80 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).	18	I-132; cloruro de hidrógeno de 6-fluoroisoquinolin-4-amina

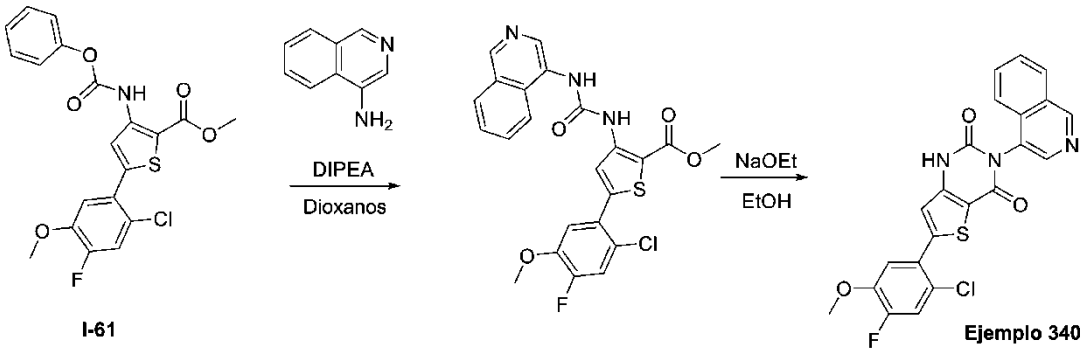
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
372		468,1	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 8,55-8,46 (m, 2H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,61 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).	1	I-156
373		498,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 8,58-8,49 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 4,63 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).	1	I-156; ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico
374		462,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 8,59-8,52 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 7,37 – 7,27 (m, 2H), 4,67-4,60 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).	2	I-157
375		492,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,70 – 4,55 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).	2	I-157; ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
376		397,90	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,16 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 2H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 3,03 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	9	I-170; I-30
377		409,88	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (ddd, J = 13,9, 8,5, 5,4 Hz, 1H), 1,06 – 0,97 (m, 2H), 0,79 (td, J = 5,8, 3,8 Hz, 2H).	9	I-171; I-30
378		385,80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,16 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).	9	5-metoxipiridin-3-amina; I-30
379		409,90	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,15 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 3,69 – 3,56 (m, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 2H), 2,23 – 2,07 (m, 2H), 2,07 – 1,95 (m, 1H),	9	5-ciclobutilpiridin-3-amina; I-30

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
			1,92 – 1,81 (m, 1H).		
380		398,87	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,18 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,57 – 7,43 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 3,00 (s, 6H).	9	N3,N3-dimetilpiridin-3,5-diamina
381		453,90	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,20 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,92 (q, J = 8,8 Hz, 2H).	9	I-173; I-30
382		413,83	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,15 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,45 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 4,68 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	9	I-172; I-30

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida
383		452,80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,17 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,60 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 2,62 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,34 (ddd, J = 9,4, 6,1, 4,2 Hz, 1H), 1,89 (ddd, J = 8,4, 5,4, 4,1 Hz, 1H), 1,42 (ddd, J = 9,3, 5,5, 4,2 Hz, 1H), 1,32 (ddd, J = 8,3, 6,1, 4,1 Hz, 1H).	9	I-175; I-30
384		395,95	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,15 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,10 – 1,00 (m, 2H), 0,80 – 0,70 (m, 2H).	9	5-hidroxilpiridin-3-amina; I-30

Ejemplo 340:



5-(2-Cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolilcarbamoilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo: A una solución de 5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-61**) (5,00 g, 11,5 mmol) en dioxanos (50 ml) se le añadió isoquinolin-4-amina (1,99 g, 13,8 mmol) y DIPEA (4,00 ml). La mezcla resultante después se agitó a 95 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida en donde se le añadió MeCN (100 ml) al residuo crudo, lo que da como resultado la formación de un precipitado. El sólido se filtró y se lavó con MeCN (3 x 100 ml) para producir el producto.

ES/MS: 485,8 (M^+).

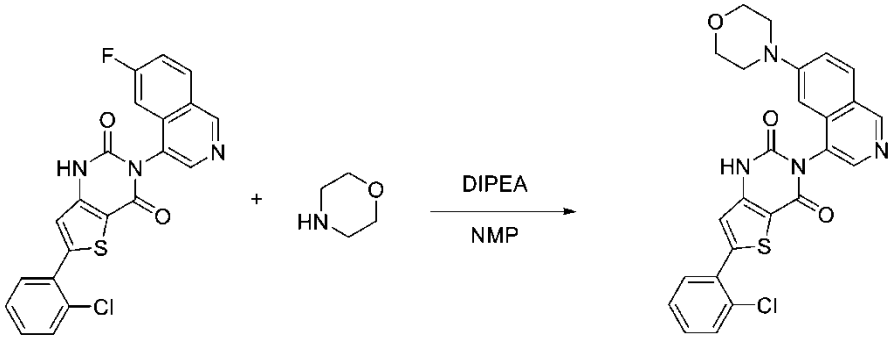
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,09 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 – 8,08 (m, 2H), 7,88 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,0, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 340): A una suspensión de 5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolilcarbamoilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (5,00 g, 10,3 mmol) en EtOH (32,4 ml) se le añadió NaOEt (21 % en EtOH, 5,76 ml, 15,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante una hora. Después, la mezcla de reacción se inactivó con 30 % v/v de NH_4Cl (32,4 ml) y agua (32,4 ml), lo que da como resultado la formación de un precipitado. Después, el sólido se filtró y se lavó con agua (3 x 100 ml) para producir el producto (**Ejemplo 340**).

ES/MS: 453,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 – 8,25 (m, 1H), 7,87 – 7,74 (m, 3H), 7,72 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

Procedimiento 37: Ejemplo 385



Ejemplo 622 Ejemplo 385

6-(2-clorofenil)-3-(6-morfolinoisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona: A un vial de microondas con 6-(2-clorofenil)-3-(6-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 622**) (sal de HCl) (30 mg, 0,07 mmol), morfolina (25 mg, 0,28 mmol) y NMP (0,4 ml), se añadió DIPEA (0,05 ml, 0,28 mmol). La solución se calentó en condiciones de microondas a 150 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (0,2 ml) y TFA (0,5 ml), y la mezcla se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 385** como una sal de trifluoroacetato.

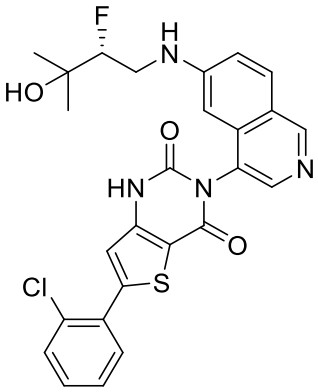
ES/MS: 491,1 (M^+).

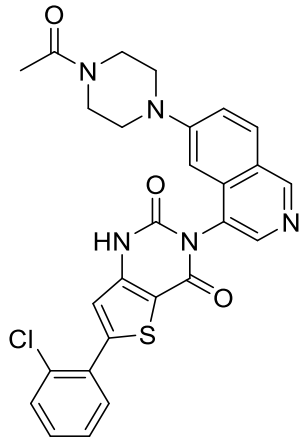
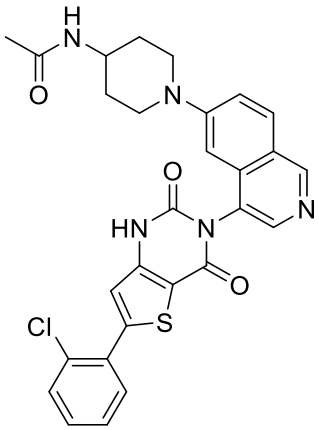
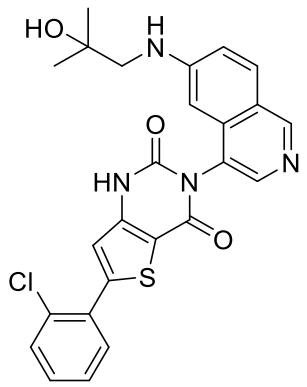
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,84 – 7,65 (m, 3H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,56 (t, J = 4,9 Hz, 4H).

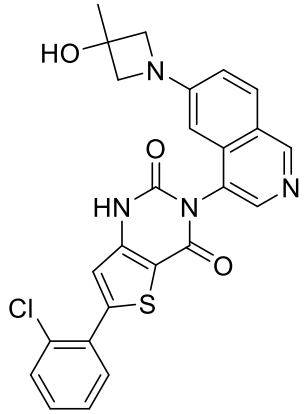
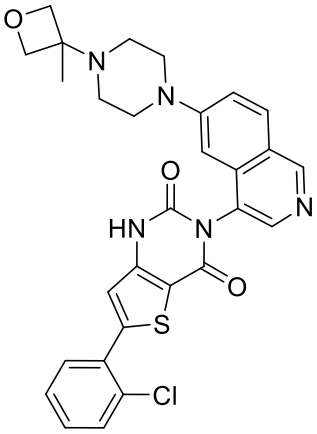
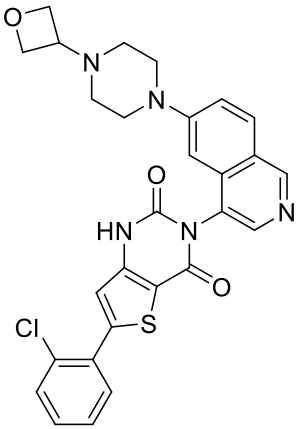
Ejemplos 386-427:

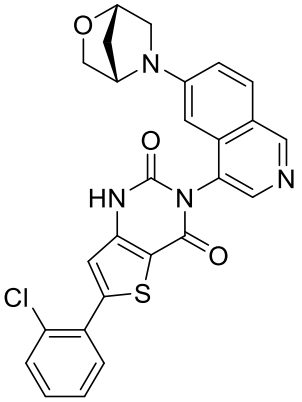
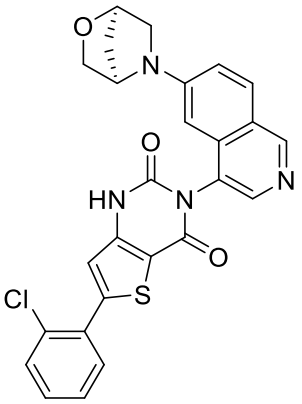
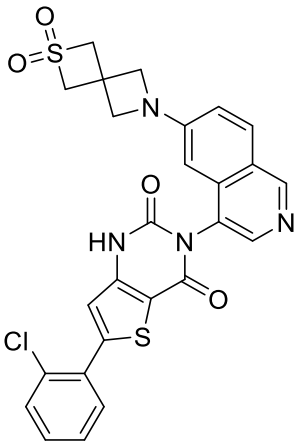
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 37 y se muestran a continuación en la Tabla 19. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 37 se indican en la última columna de la Tabla 19 – "Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida".

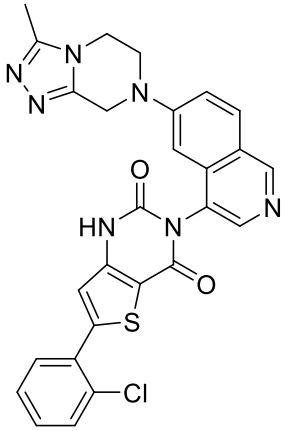
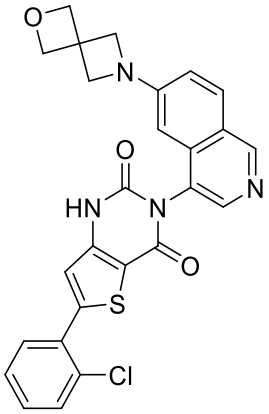
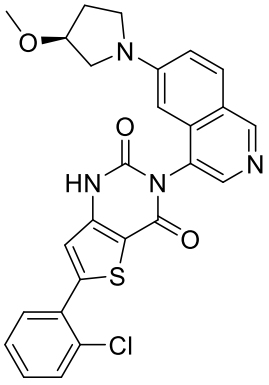
Tabla 19: Ejemplos 386-427

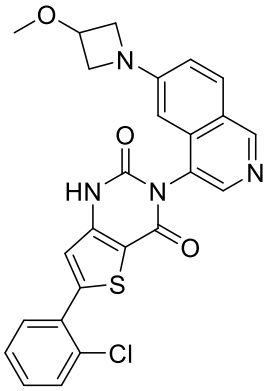
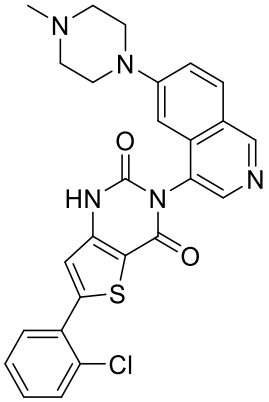
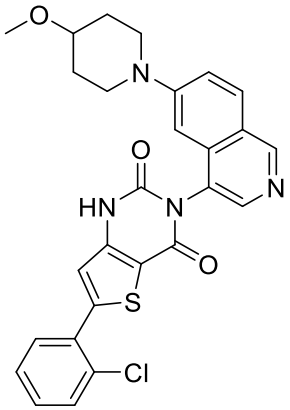
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
386		525,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,37 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,12 – 7,95 (m, 1H), 7,80 – 7,65 (m, 2H), 7,55 (td, J = 6,8, 5,7, 3,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,67 – 6,27 (m, 1H), 5,05 – 4,72 (m, 1H), 4,28 (dt, J = 49,5, 10,1 Hz, 1H), 3,84 – 3,53 (m, 1H), 1,17 – 0,99 (m, 6H).	(3R)-4-amino-3-fluoro-2-metil-butan-2-ol

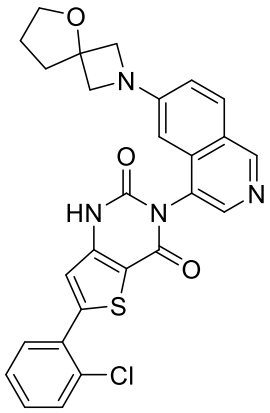
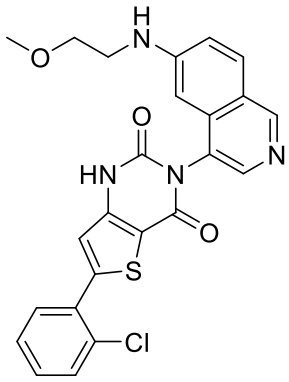
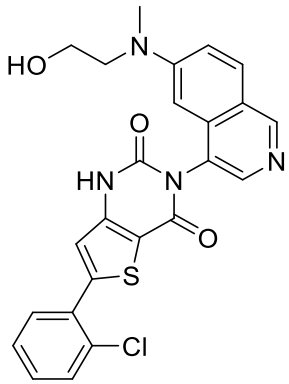
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
387		532,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,82 – 7,62 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 6,8, 3,3 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 4H), 3,66 – 3,60 (m, 4H), 2,04 (s, 3H).	1-piperazin-1-iletanona
388		546,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,89 – 7,65 (m, 4H), 7,54 (dt, J = 5,9, 2,4 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,23 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,38 (d, J = 12,7 Hz, 2H).	N-(4-piperidil)acetamida
389		493,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 – 7,65 (m, 2H), 7,60 – 7,46 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 3,22 (s, 2H), 1,14 (d, J = 3,8 Hz, 6H).	1-amino-2-metil-propan-2-ol

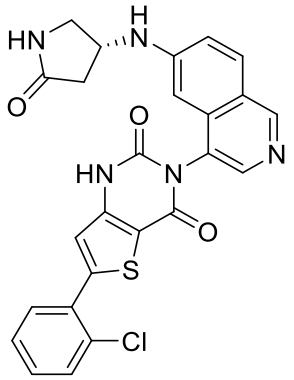
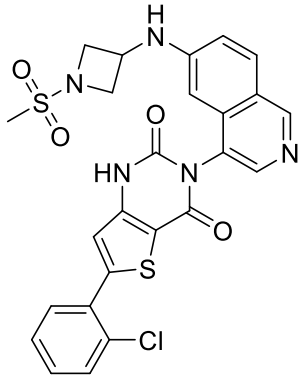
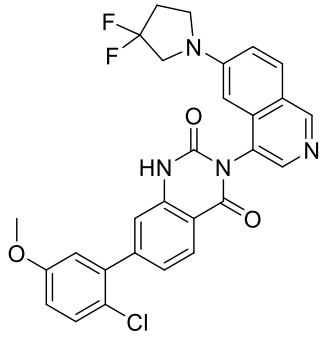
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
390		491,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,81 – 7,66 (m, 2H), 7,61 – 7,46 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,07 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,44 (s, 3H).	3-metilazetidin-3-ol
391		559,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,83 – 7,66 (m, 3H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,70-3,50 (m, 8H), 1,49 (s, 3H).	1-(3-metiloxetan-3-il)piperazina
392		545,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,82 – 7,62 (m, 3H), 7,61 – 7,46 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,78 – 4,58 (m, 4H), 3,49 – 3,40 (m, 9H).	1-(oxetan-3-il)piperazina

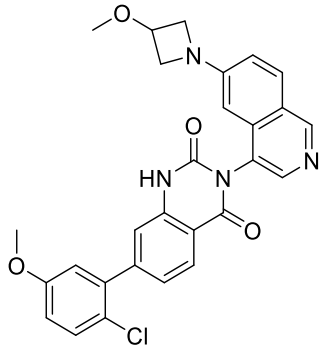
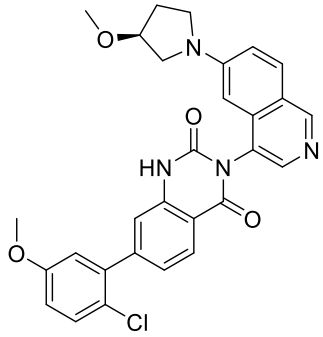
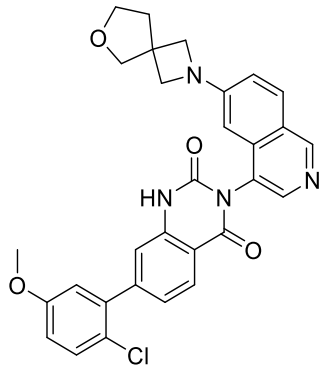
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
393		502,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,62 (m, 2H), 7,60 – 7,44 (m, 4H), 7,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,68 – 3,60 (m, 2H), 2,01 – 1,83 (m, 2H).	(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano
394		502,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,80 – 7,66 (m, 2H), 7,64 – 7,48 (m, 4H), 7,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,66 – 3,59 (m, 2H), 2,02 – 1,87 (m, 2H).	(1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano
395		550,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,82 – 7,62 (m, 2H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,27 – 7,05 (m, 1H), 6,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,39 (s, 4H).	2,2-dióxido de 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano

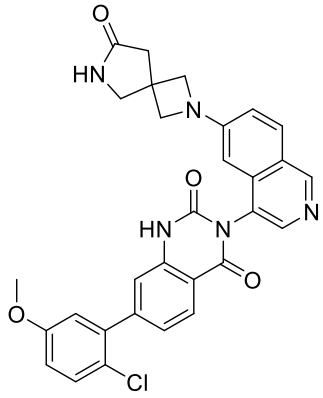
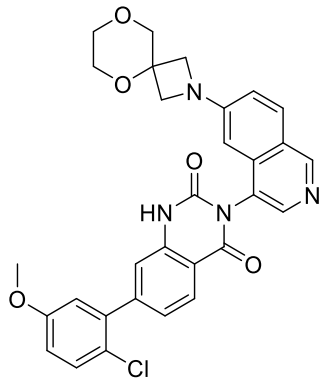
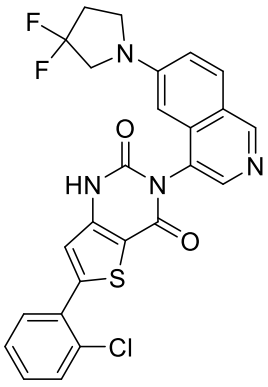
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
396		541,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,26 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 2H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,18 – 4,10 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).	3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina
397		503,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,82 – 7,67 (m, 2H), 7,63 – 7,45 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 4H), 4,32 (s, 4H).	2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano
398		505,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 3,59-3,44 (s, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,23 – 2,01 (m, 2H).	(3S)-3-metoxipirrolidina

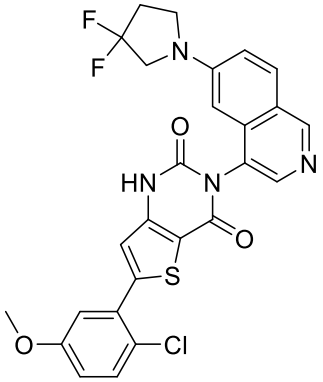
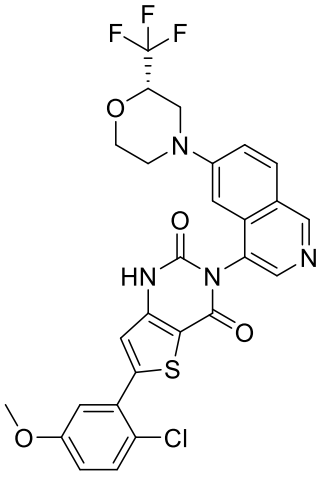
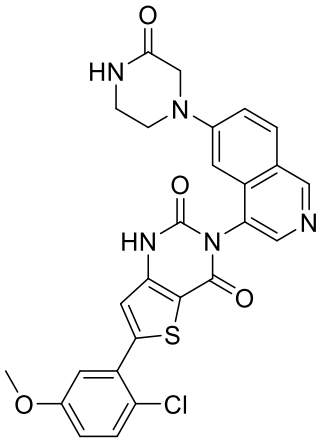
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
399		503,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,82 – 7,67 (m, 2H), 7,63 – 7,45 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 4H), 4,32 (s, 4H).	Clorhidrato de 3-metoxiazetidina
400		504,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,21 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 3H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,87 (s, 3H).	1-metilpiperazina
401		519,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H).	4-metoxipiperidina

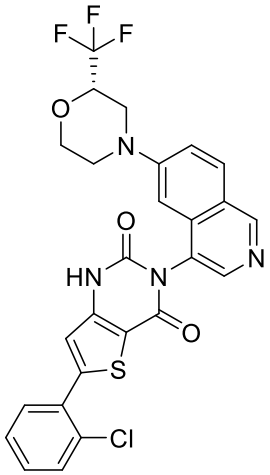
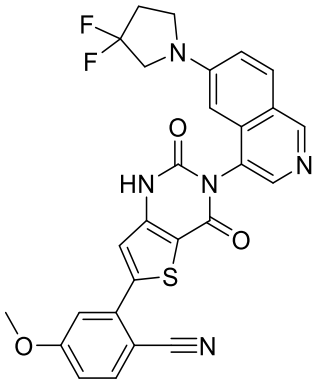
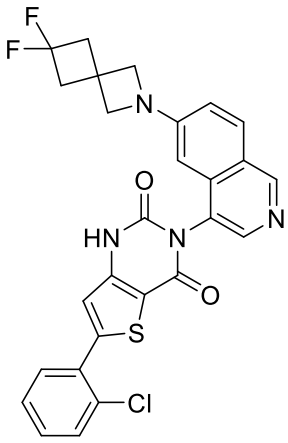
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
402		517,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 9,8, 3,1 Hz, 2H), 4,10 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,12 (dd, J = 8,0, 6,5 Hz, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H).	5-oxa-2-azaespiro[3,4]octano
403		479,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87 – 7,66 (m, 3H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,50 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,25 (s, 3H).	2-metoxietanamina
404		479,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 3,61 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H).	2-(metilamino)etanol

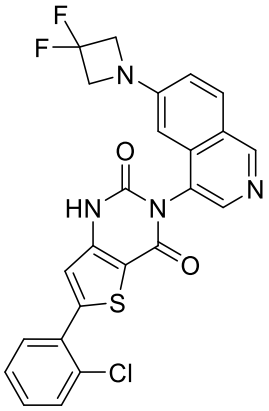
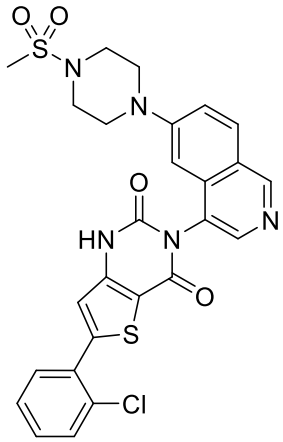
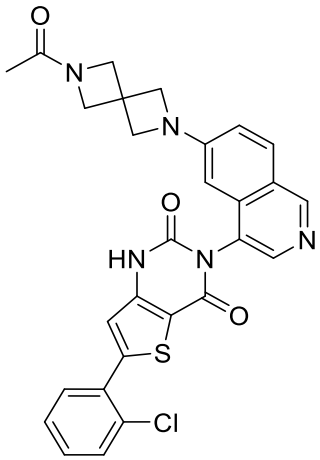
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
405		504,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,79 – 7,68 (m, 3H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,70 – 3,53 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,75 – 2,57 (m, 2H), 2,07 (ddd, J = 16,7, 7,5, 4,9 Hz, 1H).	clorhidrato de(4R)-4-aminopirrolidin-2-ona
406		554,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,32 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,43 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,82 – 7,65 (m, 3H), 7,62 – 7,45 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 2H), 3,83 – 3,68 (m, 2H), 3,02 (s, 3H).	clorhidrato de 1-metilsulfonilazetidin-3-amina
407		535,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,80 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,76 – 6,70 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74-3,70 m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H).	Ejemplo 371; 3,3-difluoropirrolidina

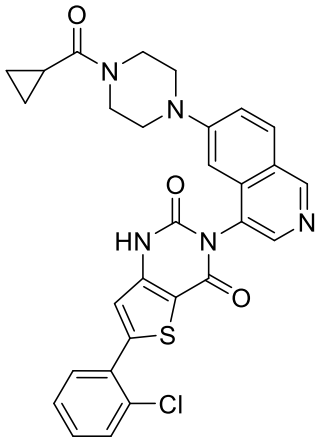
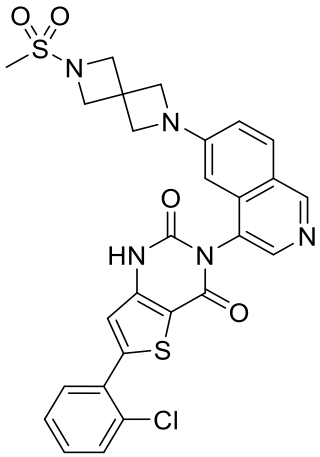
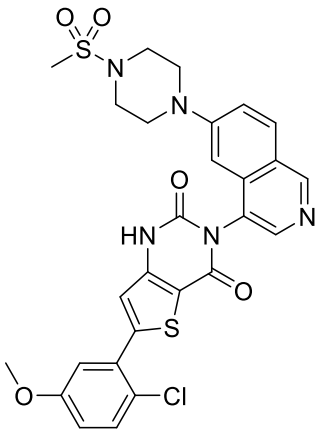
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
408		515,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,83 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,12 (ddd, J = 20,1, 8,9, 2,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 2H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 2H).	Ejemplo 371; 3-metoxiazetidina
409		529,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,09 – 8,01 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,13-4,12 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58-3,43 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,14-2,04 (m, 2H).	Ejemplo 371; (3S)-3-metoxipirrolidina
410		541,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,83 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,11 – 7,98 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,17 (t, J = 7,0 Hz, 2H).	Ejemplo 371; 5-oxa-2-azaespiro[3,4]octano

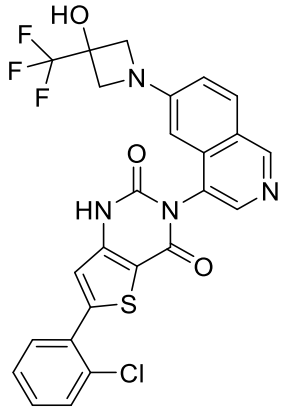
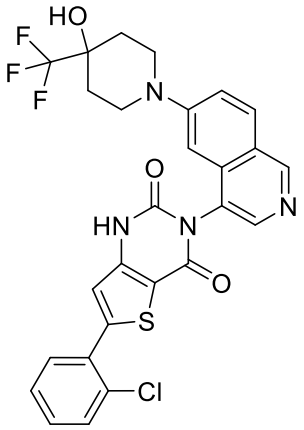
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
411		554,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,84 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,08 – 7,99 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,49-3,46 (m, 4H).	Ejemplo 371; 2,6-diazaespiro[3,4]octan-7-ona
412		557,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,82 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,09 – 8,01 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 9,8, 5,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 5,9, 2,9 Hz, 2H), 3,59 (dd, J = 6,0, 2,9 Hz, 2H).	Ejemplo 371; 2,6-diazaespiro[3,4]octan-7-ona
413		511,2	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,27 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 6,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,85-3,82 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H).	3,3-difluoropirrolidina

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
414		541,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H).	Ejemplo 623; 3,3-difluoropirrolidina
415		589,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,22 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,21 – 3,91 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 3H).	Ejemplo 623; (S)-2-(trifluorometil)morfolina
416		534,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H).	Ejemplo 623; piperazin-2-ona

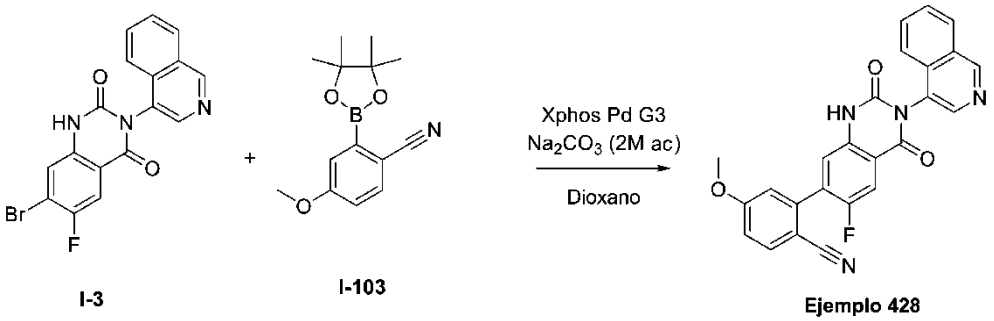
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
417		559,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,25 – 3,95 (m, 3H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 2H).	(S)-2-(trifluorometil)morfolina
418		532,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,48 – 8,36 (m, 2H), 8,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 5H), 3,71 (s, 2H), 2,71 – 2,53 (m, 2H).	Ejemplo 589; 3,3-difluoropirrolidina
419		536,80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,36 (s, 0H), 12,26 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,47 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 – 7,66 (m, 2H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,41 (s, 0H), 7,34 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,67 (s, 0H), 6,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 0H), 4,25 (s, 3H), 3,82 (d, J = 19,2 Hz, 0H), 2,90 (t, J = 12,4 Hz, 3H).	6,6-difluoro-2-azaespiro[3.3]heptano;clorhidrato

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
420			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 13,9, 10,7 Hz, 4H).	Clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina
421		567,80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,73 – 3,67 (m, 4H), 3,28 – 3,22 (m, 4H), 2,91 (s, 3H).	1-metilsulfonilpiperazina
422		544,00	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,36 – 4,21 (m, 6H), 4,05 – 3,97 (m, 2H), 1,73 (s, 3H).	1-(2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il)etanona;clorhidrato

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
423		558,00	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,64 (m, 3H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,94 – 3,78 (m, 2H), 3,72 – 3,56 (m, 6H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 0,78 – 0,65 (m, 4H).	ciclopropil(piperazin-1-il)metanona
424		579,80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,32 – 4,19 (m, 4H), 4,12 – 3,99 (m, 4H), 2,98 (s, 3H).	2-metilsulfonil-2,6-diazaespiro[3,3]heptano
425		597,80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,20 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,64 – 3,57 (m, 4H), 3,28 – 3,23 (m, 4H), 2,91 (s, 3H).	Ejemplo 623; 1-metilsulfonilpiperazina; 6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-(6-fluoro-4-isoquinolilo)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/materiales de partida
426		544,80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 2H), 4,13 – 4,04 (m, 2H).	3-(trifluorometil)azetidin-3-ol;clorhidrato
427		572,80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,27 – 4,18 (m, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 1,81 – 1,66 (m, 4H).	4-(trifluorometil)piperidin-4-ol

Procedimiento 38: Ejemplo 428:



2-(6-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 428): A un vial de microondas con 7-bromo-6-

fluoro-3-(isoquinolin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (**I-3**) (100 mg, 0,26 mmol) se añadió 4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (**I-103**) (101 mg, 0,388 mmol) y XPhos Pd G3 (20 mg, 0,026 mmol). Se añadieron dioxano (2 ml) y carbonato de sodio (2M ac., 0,26 ml, 0,52 mmol), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió DMF (1 ml), acetonitrilo (0,4 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y el filtrado se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el compuesto del título del **Ejemplo 110** como una sal de trifluoroacetato.

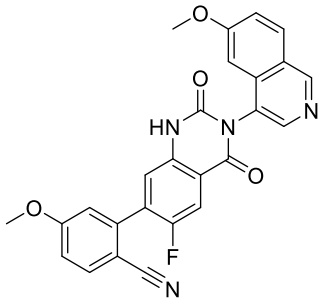
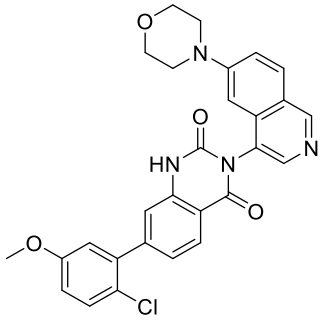
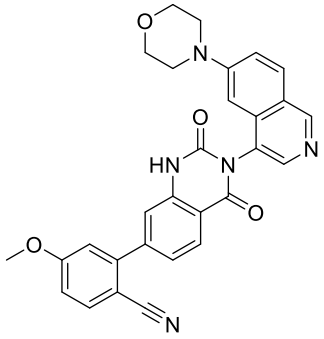
ES/MS: 439,1 ($M+H^+$).

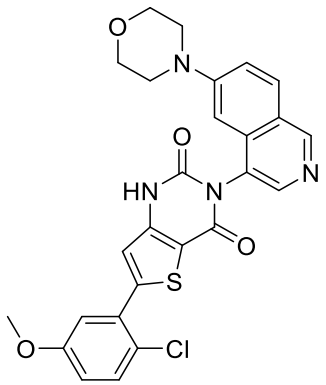
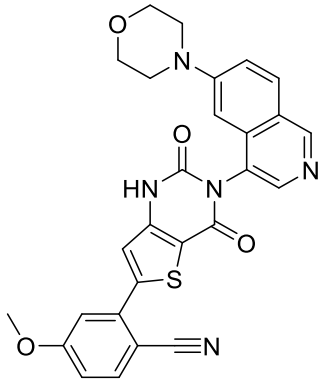
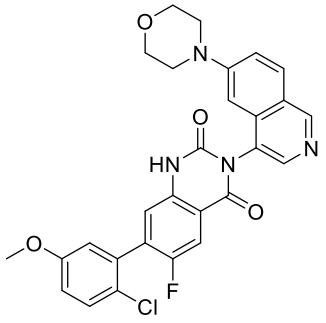
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,98 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 15,3, 8,3 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

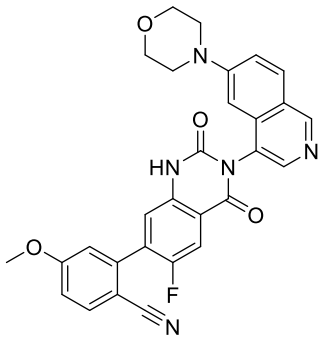
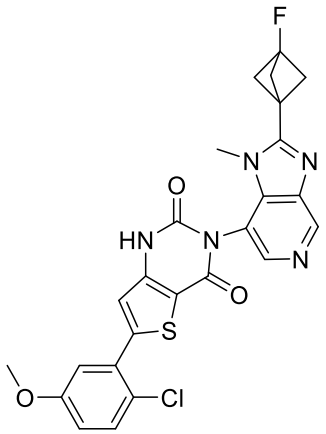
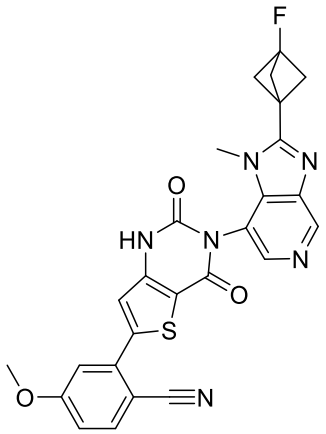
Ejemplos 429-437:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 38 y se muestran a continuación en la Tabla 20. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 38 se indican en la última columna de la Tabla 20 – “Cambios en el Procedimiento 38: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

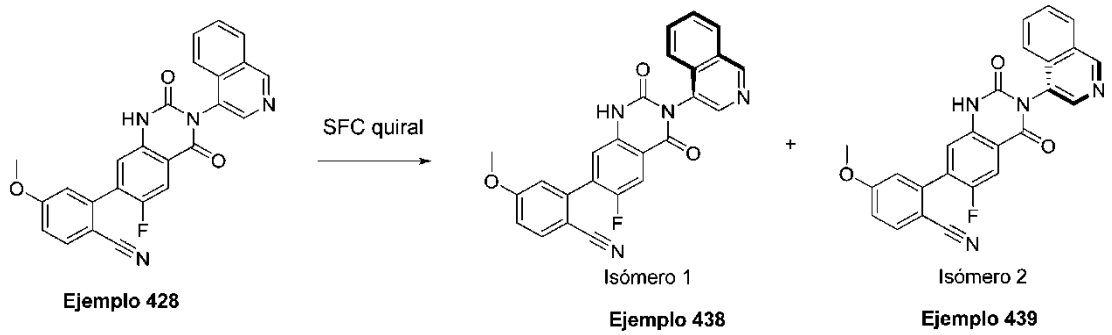
Tabla 20: Ejemplos 429-437

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 38: Diferentes reactivos/materiales de partida
429		468,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,94 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).	I-71
430		514,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,81 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 – 3,65 (m, 4H), 3,61 – 3,49 (m, 4H).	I-73; ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico
431		505,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,90 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 – 7,65 (m, 1H), 7,46 (dq, J = 4,0, 1,7 Hz, 2H), 7,40 – 7,24 (m, 1H), 7,24 – 7,01 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,57 (t, J = 4,9 Hz, 4H).	I-73

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 38: Diferentes reactivos/materiales de partida
432		520,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,81 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 – 3,65 (m, 4H), 3,61 – 3,49 (m, 4H).	I-75; ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico
433		511,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,30 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 2H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 5,8, 3,8 Hz, 4H), 3,56 (d, J = 5,6 Hz, 4H).	I-75
434		532,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,57 (t, J = 4,7 Hz, 4H).	I-76; ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 38: Diferentes reactivos/materiales de partida
435		523,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,93 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 5,7, 3,9 Hz, 4H), 3,56 (t, J = 4,7 Hz, 4H).	I-76
436		523,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,47 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,72 – 2,69 (m, 6H).	I-82; ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico
437		514,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,53 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 – 7,22 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,70 (d, J = 2,4 Hz, 6H).	I-82

Procedimiento 39: Ejemplo 438 y Ejemplo 439:



Ejemplo 428 | Ejemplo 438 | Ejemplo 439

2-(6-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 438 y Ejemplo 439): 2-(6-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metoxibenzonitrilo (**Ejemplo 428**) como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna de IB 5um 21 x 250 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La configuración absoluta del Ejemplo 438 (Isómero 1) se confirmó por una estructura de rayos X obtenida del Ejemplo 438 unido a la proteína Mpro.

Isómero 1:

2-(6-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 438)

ES/MS: 438,9 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,98 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 – 8,21 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,89 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 7,4, 1,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

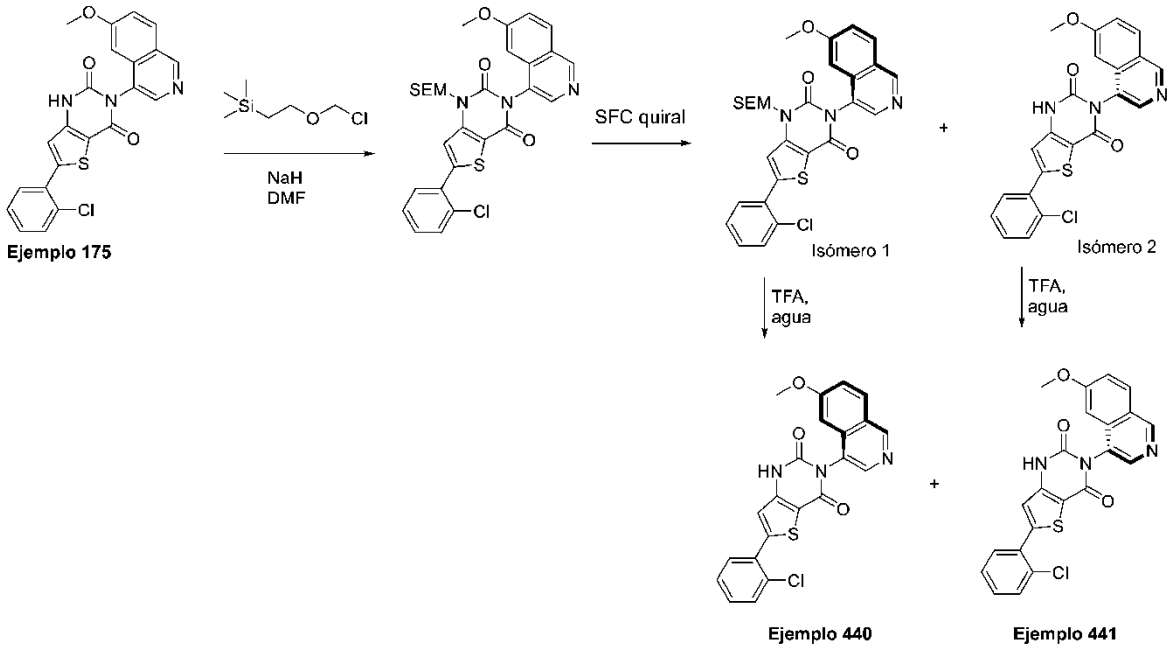
Isómero 2:

2-(6-fluoro-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 439)

ES/MS: 438,8 (M+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,98 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 16,4, 8,1 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,81 (pd, J = 7,0, 1,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Procedimiento 40: Ejemplo 440 y Ejemplo 441:



6-(2-clorofenil)-3-(6-metoxiisoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución en agitación de 6-(2-clorofenil)-3-(6-metoxiisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 175**) (2,0 g, 4,59 mmol, 1 equiv.) en DMF (15 ml) a 0 °C se le añadió NaH al 60 % (0,264 g, 6,88 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó durante 45 minutos, después de lo cual se añadió 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (0,89 ml, 5,05 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añadió $NaHCO_3$ (10 ml) seguido de EtOAc (100 ml). Las particiones se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

6-(2-clorofenil)-3-(6-metoxiisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 440 y Ejemplo 441):

6-(2-clorofenil)-3-(6-metoxiisoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna AD-H 5um 21 x 250 mm con cosolvente de MeOH al 25 %). Estos dos isómeros se hicieron reaccionar por separado de acuerdo con las condiciones en el **Procedimiento 69** para proporcionar los dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2: La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 440 el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-clorofenil)-3-(6-metoxiisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 440)

ES/MS: 435,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,80 – 7,66 (m, 2H), 7,58 – 7,44 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

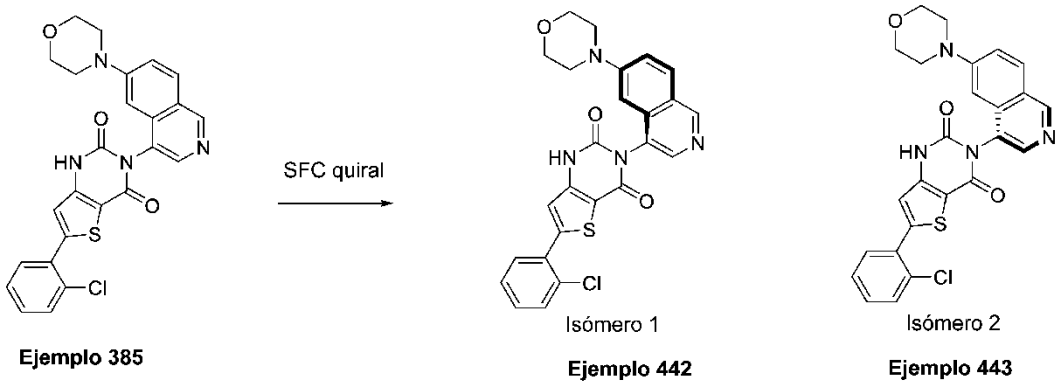
Isómero 2:

6-(2-clorofenil)-3-(6-metoxiisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 441)

ES/MS: 435,8 (M+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 2H), 7,59 – 7,44 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Procedimiento 41: Ejemplo 442 y Ejemplo 443:



Ejemplo 385 **Ejemplo 442** **Ejemplo 443**

6-(2-clorofenil)-3-(6-morfolinoisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 442 y Ejemplo 443): 6-(2-clorofenil)-3-(6-morfolinoisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 385**) como una mezcla de 2 estereoisómeros se separó mediante SFC quiral (columna de IB 5um 4,6 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 442 el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-clorofenil)-3-(6-morfolinoisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 442)

ES/MS: 490,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,80 – 7,65 (m, 3H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,77 – 3,68 (m, 4H), 3,59 – 3,53 (m, 4H).

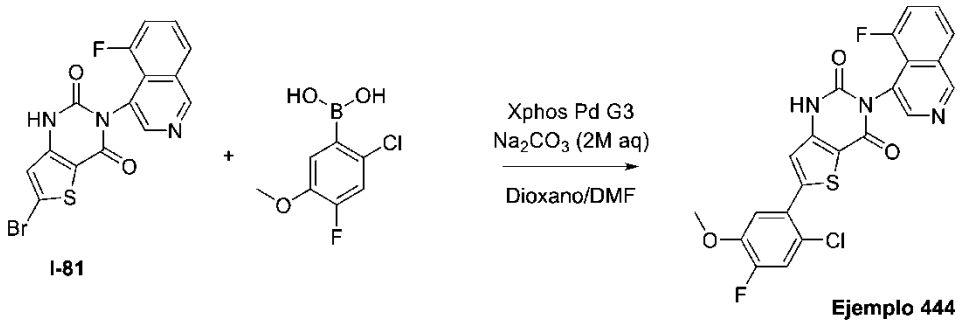
Isómero 2:

6-(2-clorofenil)-3-(6-morfolinoisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 443)

ES/MS: 490,8 (M+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 20,9 Hz, 3H), 7,64 – 7,43 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,77 – 3,68 (m, 4H), 3,59 – 3,55 (m, 4H).

Procedimiento 42: Ejemplo 444:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 444): A un vial de microondas con 6-bromo-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona(1H,3H)-diona (**I-81**) (50 mg, 0,127 mmol) se añadió ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)borónico (34 mg, 0,166 mmol) y XPhos Pd G3 (9,6 mg, 0,013 mmol). Se añadieron dioxano (0,75 ml), DMF (0,75 ML) y carbonato de sodio (2M ac., 0,19 ml, 0,38 mmol), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió acetonitrilo (1 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250

x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 110** como una sal de trifluoroacetato.

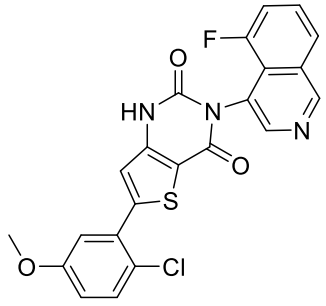
ES/MS: 471,7 (M^+).

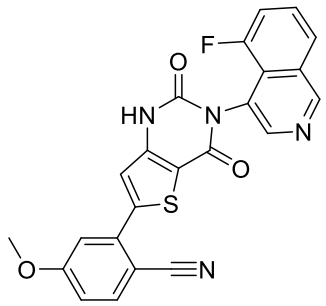
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (s, 1H), 9,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,86 – 7,57 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

Ejemplos 445-446:

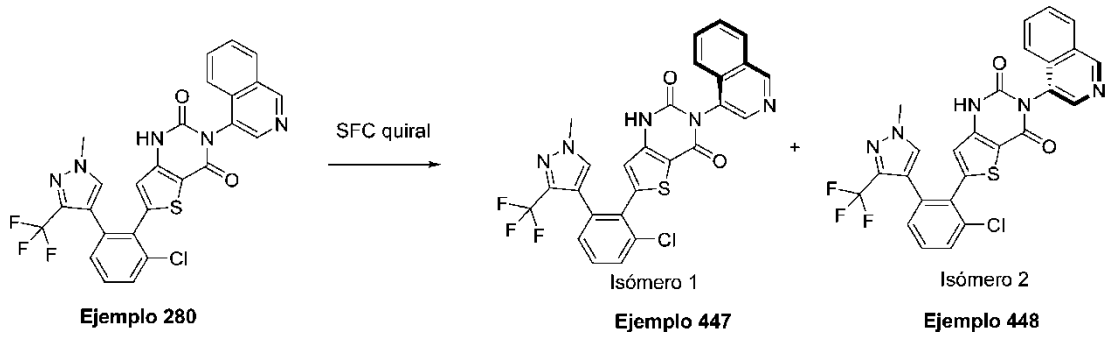
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 42 y se muestran a continuación en la Tabla 21. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 42 se indican en la última columna de la Tabla 21 – "Cambios en el Procedimiento 42: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 21: Ejemplos 445-446

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 42: Diferentes reactivos/materiales de partida
445		453,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 12,3, 5,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,49 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 14,6, 3,3 Hz, 2H), 7,13 (dt, J = 6,5, 3,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 3,8 Hz, 3H).	ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 42: Diferentes reactivos/materiales de partida
446		444,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,39 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).	4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

Procedimiento 43: Ejemplo 447 y Ejemplo 448:



Ejemplo 280 — Ejemplo 447 — Ejemplo 448

6-(2-cloro-6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 447 y Ejemplo 448): 6-(2-cloro-6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 280) como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna de IB 5um 4,6 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 447 el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-cloro-6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 447)

ES/MS: 553,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,20 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 – 7,70 (m, 3H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

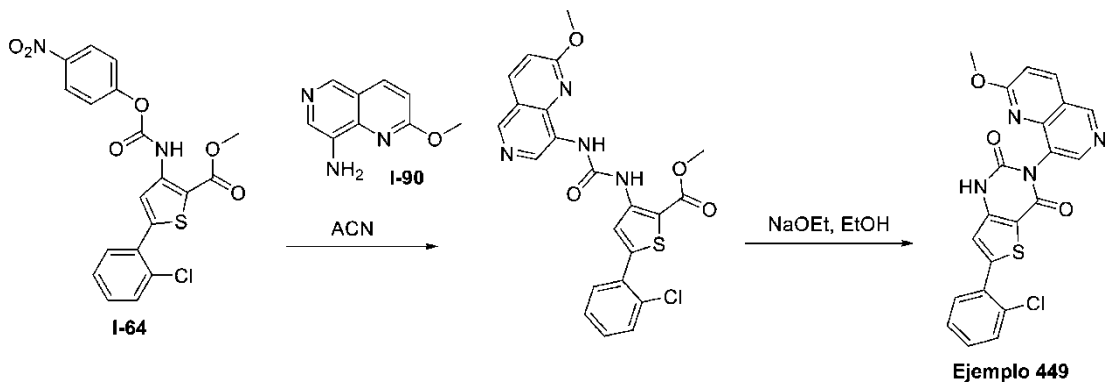
Isómero 2:

6-(2-cloro-6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 448)

ES/MS: 553,7 (M+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,21 (s, 1H), 9,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 3H), 7,60 (td, J = 8,2, 3,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,04 – 3,82 (m, 3H).

Procedimiento 44: Ejemplo 449:



5-(2-clorofenil)-3-(3-(2-metoxi-1,6-naftiridin-8-il)ureido)tiofeno-2-carboxilato de metilo: A una solución de 5-(2-clorofenil)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-64**) (50 mg, 0,12 mmol) en ACN (2 ml), se añadió 2-metoxi-1,6-naftiridin-8-amina (**I-90**) (40 mg, 0,23 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se filtró directamente y los sólidos se enjuagaron con ACN. El sólido se secó al vacío y se llevó a la siguiente etapa.

ES/MS: 469,0 (M^+).

6-(2-clorofenil)-3-(2-metoxi-1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 449): A una solución de 5-(2-clorofenil)-3-(3-(2-metoxi-1,6-naftiridin-8-il)ureido)tiofeno-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,12 mmol) en etanol (1 ml) se le añadió etóxido de sodio (0,1 ml, 20 % en etanol). La reacción se agitó durante 2 horas y se concentró. El residuo se disolvió en DMF 1 ml y 1:2 TFA:agua 0,5 ml, y se filtró a través de un acrodisc y se purificó +mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 110** como una sal de trifluoroacetato.

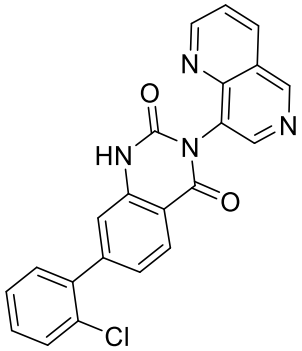
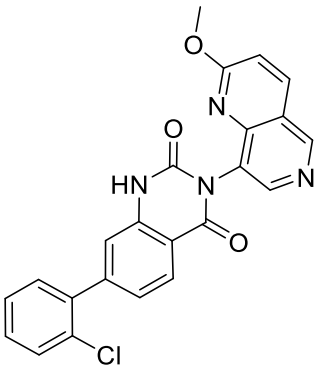
ES/MS: 437,2 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 3,84 (s, 3H).

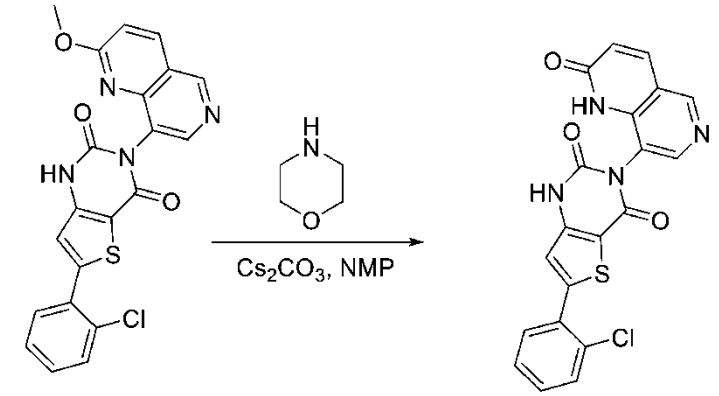
Ejemplos 450-451:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 44 y se muestran a continuación en la Tabla 22. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 44 se indican en la última columna de la Tabla 22 – "Cambios en el Procedimiento 44: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 22: Ejemplos 450-451

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 44: Diferentes reactivos/materiales de partida
450		401,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,52 (dd, 3H), 7,37 – 7,30 (m, 2H).	I-68; I-36
451		437,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 3,84 (s, 3H).	I-68

Procedimiento 45: Ejemplo 452:



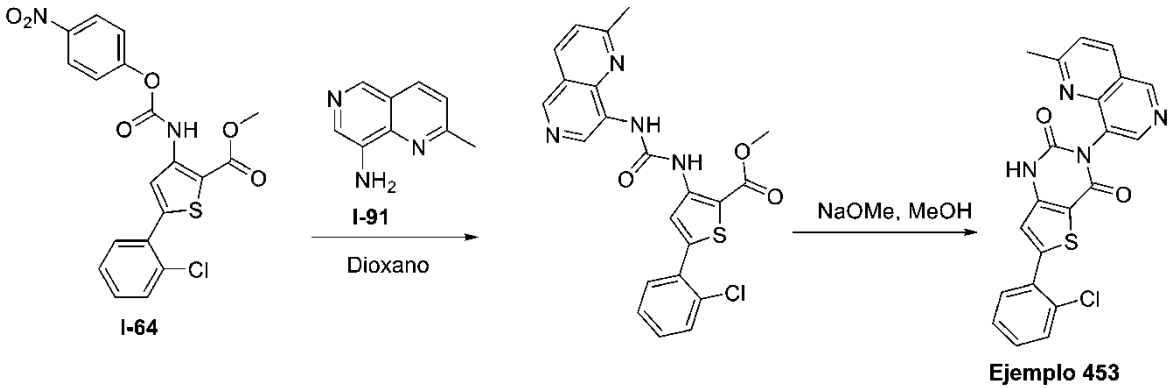
Ejemplo 449 **Ejemplo 452**

6-(2-clorofenil)-3-(2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 452): A una solución 6-(2-clorofenil)-3-(2-metoxi-1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 449) (50 mg, 0,11 mmol) en NMP (1 ml) se le añadió carbonato de cesio (112 mg, 0,34 mmol) y morfolina (100 mg, 1,15 mmol). La reacción se agitó durante 24 horas a 120 °C y después se enfrió a TA. La reacción se diluyó con 1 ml de DMF y 0,5 ml de 1:2 de TFA:agua, se filtró y se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 452** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 423,0 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 2H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,66 (dd, 1H).

Procedimiento 46: Ejemplo 453:



5-(2-clorofenil)-3-(3-(2-metil-1,6-naftiridin-8-il)ureido)tiofeno-2-carboxilato de metilo: A una solución de 5-(2-clorofenil)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-64**) (117 mg, 0,27 mmol) en dioxano (2 ml), se le añadió 2-metil-1,6-naftiridin-8-amina (**I-91**) (43 mg, 0,27 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora (hasta que se realizó por LC/MS). La reacción se enfrió a TA y se diluyó con 2 ml de ACN, después se filtró, se enjuagó con ACN. Los sólidos se secaron al vacío y se usaron en la siguiente reacción.

ES/MS: 453,0 ($M+H^+$).

6-(2-clorofenil)-3-(2-metil-1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 453): A una solución de 5-(2-clorofenil)-3-(3-(2-metil-1,6-naftiridin-8-il)ureido)tiofeno-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió metóxido de sodio (0,5 ml, 25 % en metanol). La reacción se agitó durante 2 horas (hasta que se completó LC/MS) y se concentró. El residuo se disolvió en 1 ml de DMF y 0,5 ml de 1:2 de TFA:agua, se filtró y se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5

uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 453** como una sal de trifluoroacetato.

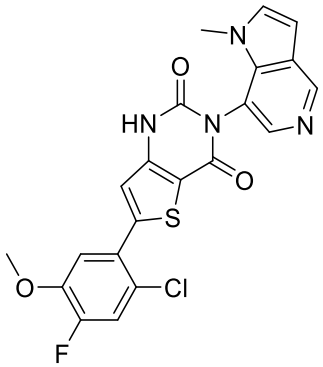
ES/MS: 421,1 (M^+).

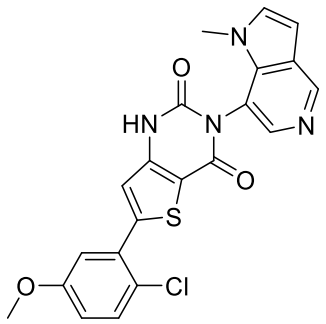
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 2,66 (s, 3H).

Ejemplos 454-455:

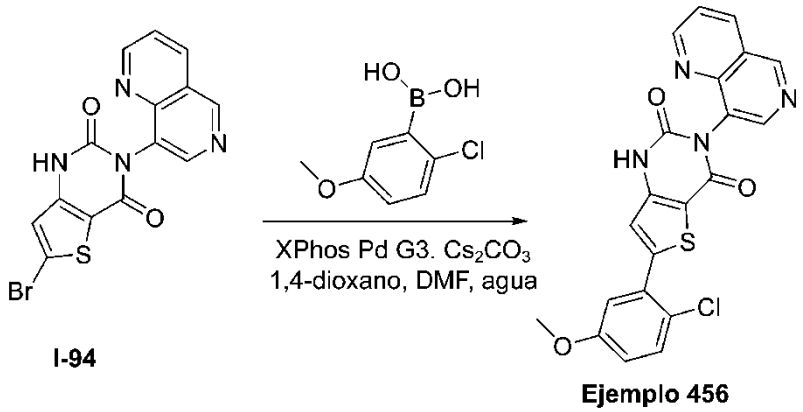
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 46 y se muestran a continuación en la Tabla 23. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 46 se indican en la última columna de la Tabla 23 – "Cambios en el Procedimiento 46: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 23: Ejemplos 454-455

Ejemplo	**Estructura**	**ES/MS m/z**	**^{1}H-NMR**	**Cambios en el Procedimiento 46: Diferentes reactivos/materiales de partida**
454		456,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,13 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).	I-85; I-66

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 46: Diferentes reactivos/materiales de partida
455		438,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,56 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 3,85 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,80 (s, 3H).	I-85; I-65

Procedimiento 47: Ejemplo 456:



6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 456): A un vial de microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-bromo-3-(1,6-naftiridin-8-il) tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**I-94**) (76 mg, 0,20 mmol), ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico (45 mg, 0,24 mmol), XPhos Pd G3 (15 mg, 0,02 mmol), y Cs_2CO_3 (199 mg, 0,61 mmol). Después, se añadieron 1,4-dioxano (3 ml), DMF (0,5 ml) y H_2O (0,3 ml) después de lo cual la mezcla de reacción se selló con Teflon, se desgasificó bajo Ar (5 min) y se calentó a 100 °C durante 2 horas. El producto en

bruto se diluyó en ácido DMF/agua/trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %) para dar el compuesto del título.

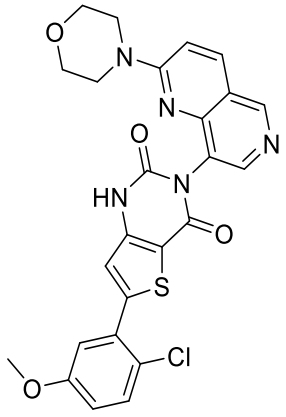
ES/MS: 437,01 (M^+).

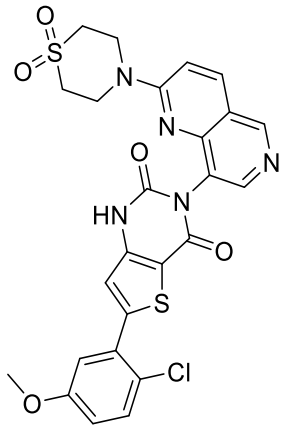
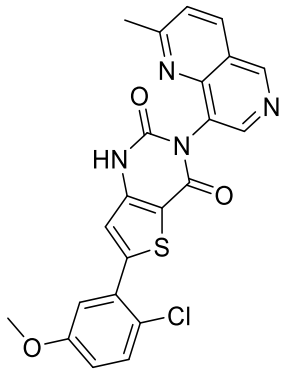
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H).

Ejemplos 457-459:

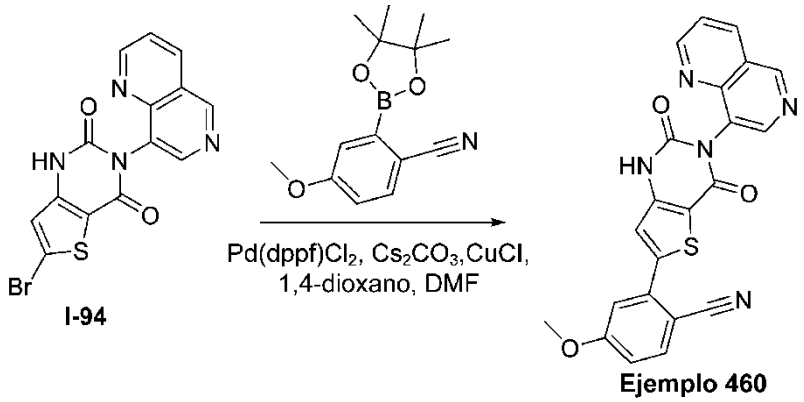
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 47 y se muestran a continuación en la Tabla 24. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 47 se indican en la última columna de la Tabla 24 – "Cambios en el Procedimiento 47: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 24: Ejemplos 457-459

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 47: Diferentes reactivos/materiales de partida
457		522,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 – 8,29 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 – 3,69 (m, 4H), 3,65 (t, 4H).	I-96

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 47: Diferentes reactivos/materiales de partida
458		570,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,14 (d, 4H).	I-97
459		451,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,21 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).	I-95

Procedimiento 48: Ejemplo 460:



2-(3-(1,6-naftiridin-8-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 460): A un vial de microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-bromo-3-(1,6-naftiridin-8-il) tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**I-94**) (100 mg, 0,27 mmol), 4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (138 mg, 0,53 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (28 mg, 0,04 mmol), Cs_2CO_3 (347 mg, 1,1 mmol) y CuCl (26 mg, 27 mmol). Después se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y DMF (1 ml), después de lo cual la mezcla de reacción se selló con Teflon, se desgasificó bajo Ar (5 min) y se calentó a 100 °C durante 2 horas. El producto en bruto se diluyó en ácido DMF/agua/trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %) para dar el producto.

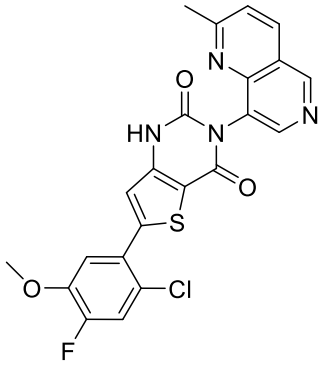
ES/MS: 428,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,13 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H).

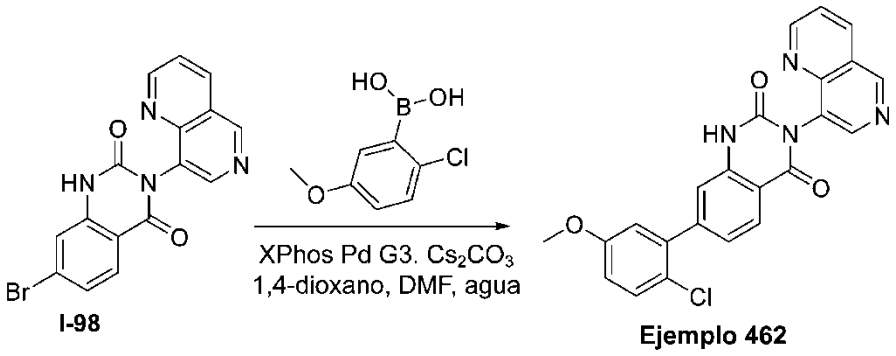
Ejemplo 461:

El siguiente ejemplo se preparó de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 48 y se muestra a continuación en la Tabla 25. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 48 se indican en la última columna de la Tabla 25 – “Cambios en el Procedimiento 48: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 25: Ejemplo 461

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 48: Diferentes reactivos/materiales de partida
461		469,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).	I-95; ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico

Procedimiento 49: Ejemplo 462:



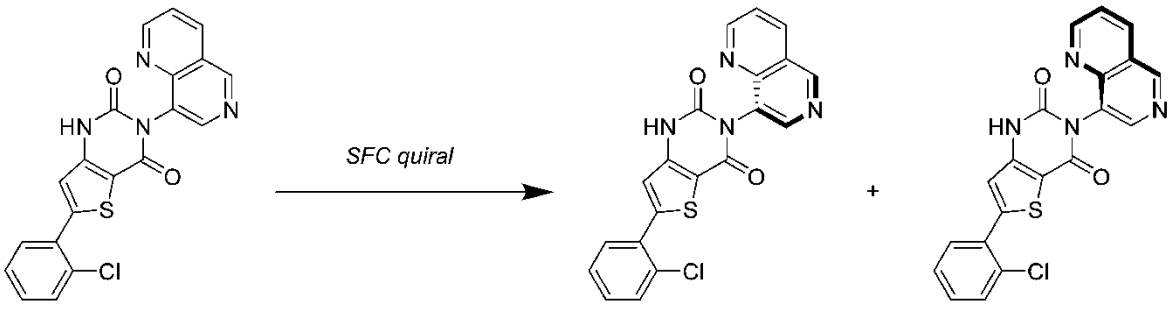
7-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 462): A un vial de microondas de 5 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 7-bromo-3-(1,6-naftiridin-8-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (**I-98**) (75 mg, 0,20 mmol), 4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (45,4 mg, 0,24 mmol), XPhos Pd G3 (15 mg, 0,02 mmol), y Cs_2CO_3 (199 mg, 0,61 mmol). Después se añadieron 1,4-dioxano (3 ml), DMF (0,5 ml) y

agua (0,3 ml), después de lo cual la mezcla de reacción se selló con Teflon, se desgasificó bajo Ar (5 min) y se calentó a 100 °C durante 10 horas. El producto en bruto se diluyó en ácido DMF/agua/trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %) para dar el producto.

ES/MS: 431,2 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,11 (dd, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,84 (s, 3H).

Procedimiento 50: Ejemplo 463 y Ejemplo 464:



6-(2-clorofenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 463 y Ejemplo 464**): 6-(2-clorofenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 133**) como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna de 4,6 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 464 el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-clorofenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 463)

ES/MS: 407,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (dd, 1H), 7,82 – 7,79 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 1H).

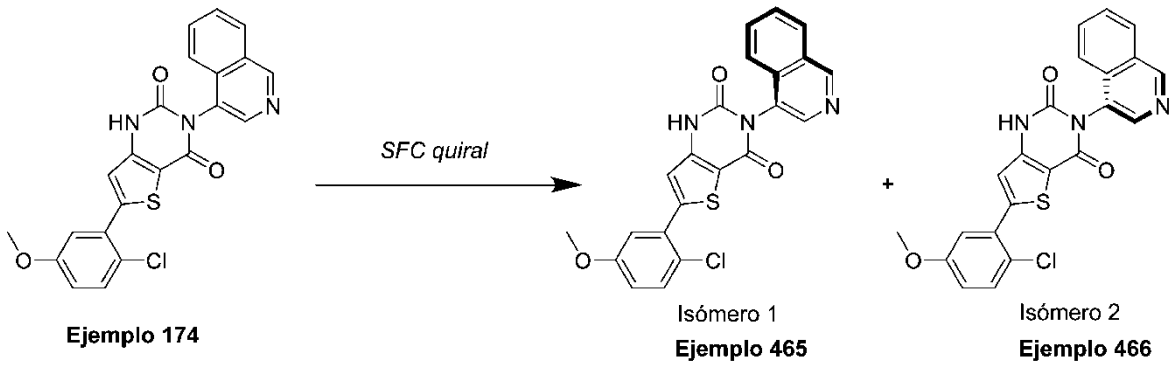
Isómero 2:

6-(2-clorofenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 464)

ES/MS: 407,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (dd, 1H), 7,82 – 7,79 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 1H).

Procedimiento 51: Ejemplo 465 y Ejemplo 466:



6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 465 y Ejemplo 466): 6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 174) como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna de 4,6 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 465 el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-dionediona (Ejemplo 465)

ES/MS: 436,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,91 – 7,86 (m, 1H), 7,81 (dddd, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H).

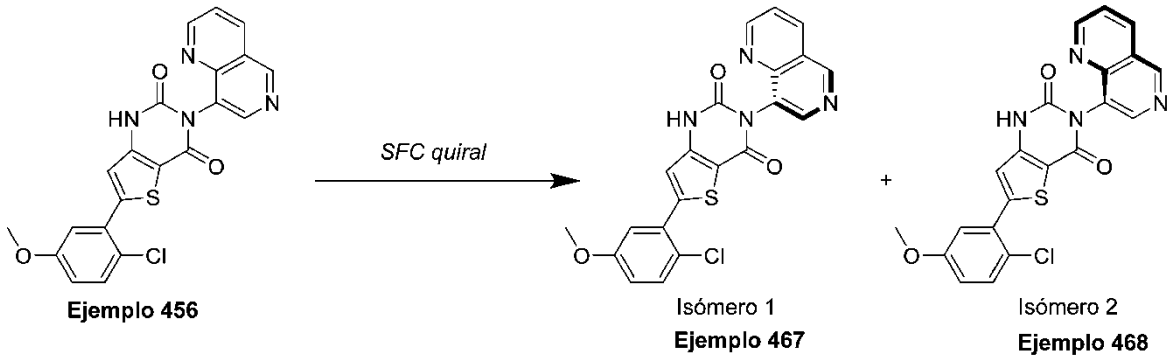
Isómero 2:

6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 466)

ES/MS: 436,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,91 – 7,86 (m, 1H), 7,81 (dddd, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H).

Procedimiento 52: Ejemplo 467 y Ejemplo 468:



6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 467 y Ejemplo 468): 6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 456) como una mezcla de 2 enantiómeros se separó mediante SFC quiral (columna de 4,6 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 468 el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 467)

ES/MS: 437,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H).

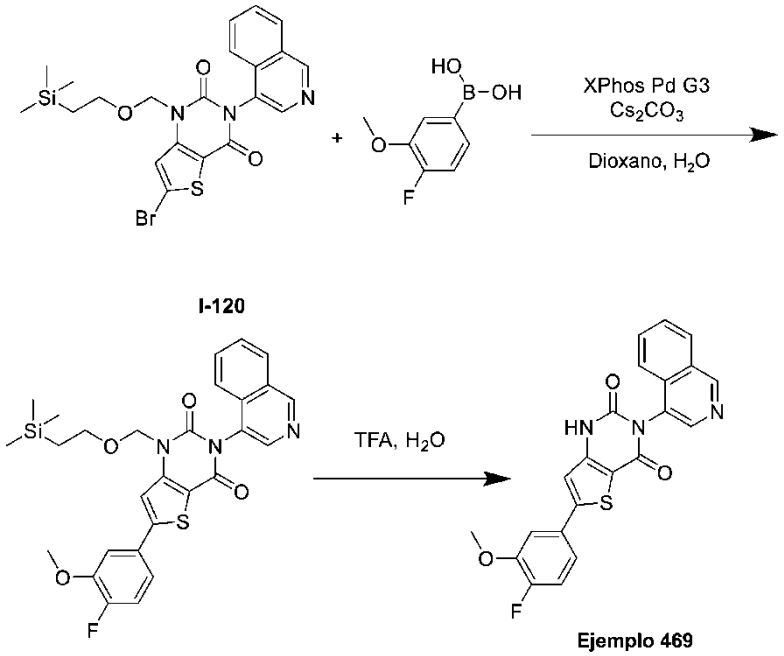
Isómero 2:

6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 468)

ES/MS: 437,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H).

Procedimiento 53: Ejemplo 469:



6-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona: A un vial de microondas de 10 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-bromo-3-(4-isoquinolil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**I-120**) (30 mg,

0,06 mmol, 1,0 equiv.) seguido de dioxano (1 ml), ácido (4-fluoro-3-metoxi-fenil)borónico (15 mg, 0,09 mmol), XPhos Pd G3 (4,5 mg, 10 % molar), y Cs_2CO_3 (58 mg, 0,17 mmol). Después se le añadió H_2O (0,17 ml) después de lo cual la mezcla de reacción se selló con teflón, se desgasificó bajo Ar (5 min) y se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 15 minutos. El producto en bruto se diluyó en acetonitrilo filtrado a través de celite y se concentró para dar el compuesto del título en bruto.

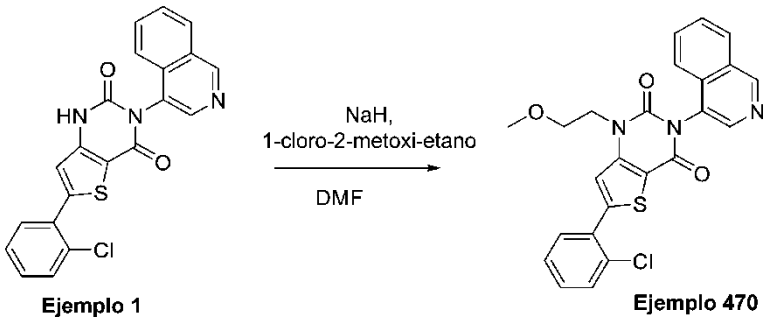
ES/MS: 550,1 ($M+H^+$).

6-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 469): A 6-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona se le añadió TFA (0,5 ml) y agua (0,1 ml), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. A la mezcla en bruto se le añadió ACN (0,5 ml) y agua (0,4 ml), y la mezcla se filtró a través de un acrodisc. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 110** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 420,1 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,36 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,97 – 7,73 (m, 3H), 7,56 (ddd, J = 9,2, 6,6, 1,8 Hz, 2H), 7,49 – 7,28 (m, 3H), 3,99 (s, 3H).

Procedimiento 54: Ejemplo 470:



Ejemplo 1 Ejemplo 470

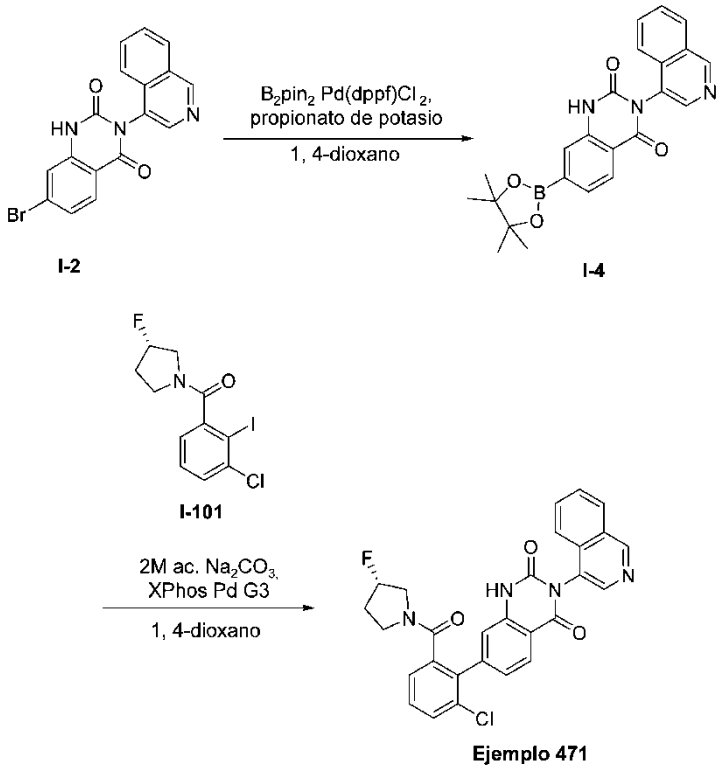
6-(2-clorofenil)-3-(4-isoquinolil)-1-(2-metoxietil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 470):

Una solución de DMF de 6-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(^{1H},3H)-diona (**Ejemplo 1**) (50 mg, 0,12 mmol) se enfrió a 0 °C seguido de la adición de hidruro de sodio (14 mg, 0,37 mmol). Después de 30 min se añadió 1-cloro-2-metoxi-etano (23 mg, 0,25 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a 0 °C y 16 horas adicionales a temperatura ambiente. A la mezcla en bruto se le añadió ACN (0,5 ml) y agua (0,4 ml), y la mezcla se filtró a través de un acrodisc. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 470** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 464,0 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 – 7,83 (m, 4H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 4,42 (td, J = 5,0, 2,1 Hz, 2H), 3,81 (td, J = 5,2, 1,7 Hz, 2H), 3,33 (p, J = 1,7 Hz, 2H).

Procedimiento 55: Ejemplo 471:



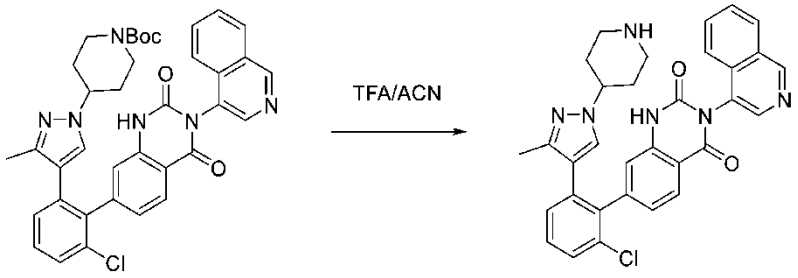
7-[2-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)fenil]-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 471): A un vial de microondas de 5 ml con **I-2** (75 mg, 0,2 mmol) se añadieron bis(pinacolato)diboro (103 mg, 0,4 mmol), propionato de potasio (68 mg, 0,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 10 % molar) y 1,4-dioxano (8,00 ml). Después, el vial de microondas se selló, se desgasificó con argón durante 30 segundos, después se hizo reaccionar en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos para proporcionar **I-4**. Después, a la mezcla en bruto se añadió una solución de Na_2CO_3 (0,30 ml), que después se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de **I-101** (76 mg, 0,2 mmol) y XPhos Pd G3 (10 mg, 10 % molar). Después, el vial del microondas se selló, se desgasificó con argón durante 30 segundos y se hizo reaccionar en irradiación de microondas

a 120 °C durante 15 minutos. La mezcla en bruto se filtró y se concentró a presión reducida seguido de la adición de MeCN (2 ml), agua (0,4 ml) y TFA (0,08 ml). Después, la mezcla homogénea se filtró a través de un acrodisc, y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 471** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 515,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,56 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (dt, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 – 7,82 (m, 3H), 7,72 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 9,1, 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 5,23 (dd, J = 52,5, 21,5 Hz, 1H), 3,77 – 3,40 (m, 4H), 2,35 – 1,78 (m, 2H).

Procedimiento 56: Ejemplo 472:



Ejemplo 266 Ejemplo 472

7-[2-cloro-6-[3-metil-1-(4-piperidil)pirazol-4-il] fenil]-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 472): A un vial con 4-[4-[3-cloro-2-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]fenil]-3-metil-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**Ejemplo 266**) (40 mg, 0,073 mmol) se le añadió

acetonitrilo (0,5 ml) y TFA (0,3 ml). La mezcla se calentó para producir una mezcla homogénea, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título como una sal de trifluoroacetato.

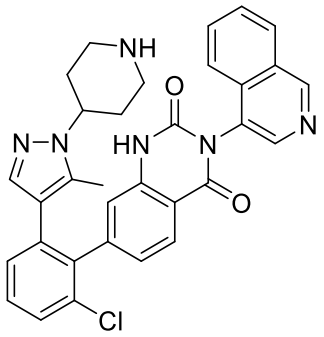
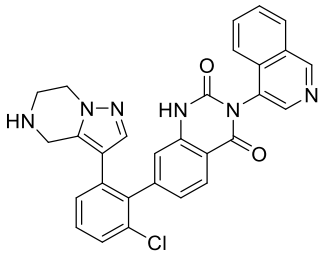
ES/MS: 563,2 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 11,7, 8,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,88 – 7,85 (m, 1H), 7,85 – 7,75 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 4,34 (tt, J = 10,1, 5,1 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,24 – 2,00 (m, 8H).

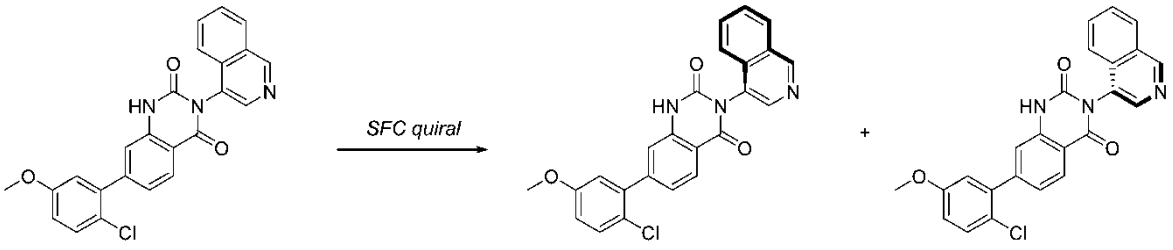
Ejemplos 473-474:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 56 y se muestran a continuación en la Tabla 26. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 56 se indican en la última columna de la Tabla 26 – “Cambios en el Procedimiento 56: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 26: Ejemplos 473-474

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 56: Diferentes reactivos/materiales de partida
473		562,9	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,54 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 30,7 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 13,6, 8,2 Hz, 1H), 8,05 – 7,82 (m, 4H), 7,60 (dt, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,17 – 7,04 (m, 3H), 4,50 (s, 1H), 3,56 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 2,22 (d, J = 18,1 Hz, 5H), 2,10 (t, J = 12,9 Hz, 2H).	Ejemplo 268
474		522,8	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 8,44 – 8,36 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 8,1, 3,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,84 (m, 3H), 7,64 (ddd, J = 8,1, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 4,55 – 4,30 (m, 4H), 3,88 – 3,72 (m, 2H).	Ejemplo 271

Procedimiento 57: Ejemplo 475 y Ejemplo 476:



Ejemplo 92

Isómero 1
Ejemplo 475

Isómero 2
Ejemplo 476

7-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona

(**Ejemplo 475 y Ejemplo 476):** 7-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (**Ejemplo 92**) como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 475 el isómero más activo.

Isómero 1:

7-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona

(Ejemplo 475)

ES/MS: 429,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 – 8,28 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 – 7,76 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Isómero 2:

7-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona

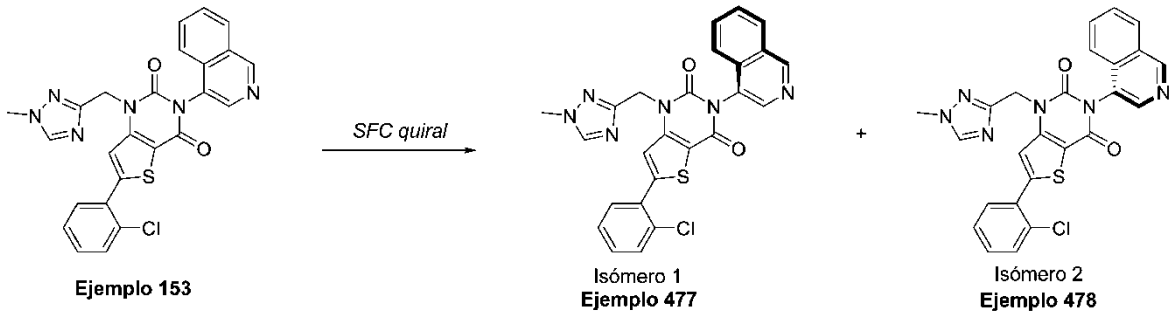
(Ejemplo 476)

ES/MS: 429,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 – 8,26 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 – 7,74 (m,

2H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 2H), 7,09 (dt, J = 9,2, 3,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Procedimiento 58: Ejemplo 477 y Ejemplo 478:



6-(2-clorofenil)-3-(4-isoquinolil)-1-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 477 y Ejemplo 478): 6-(2-clorofenil)-3-(4-isoquinolil)-1-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona **(Ejemplo 153)** como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna OD-H 4,6 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 477 el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-clorofenil)-3-(4-isoquinolil)-1-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 477)

ES/MS: 500,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,51 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 7,91 – 7,76 (m, 5H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 5,49 – 5,32 (m, 2H), 3,84 (s, 3H).

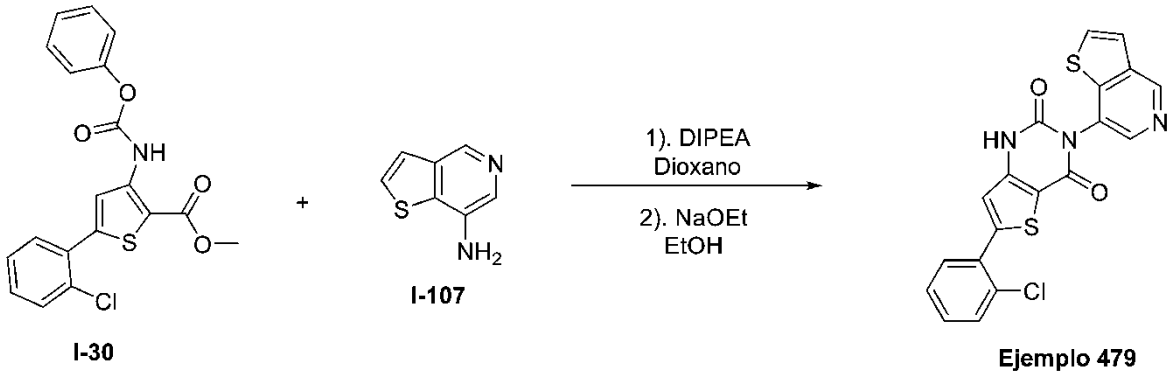
Isómero 2:

6-(2-clorofenil)-3-(4-isoquinolil)-1-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 478)

ES/MS: 500,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,51 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 – 7,74 (m, 5H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 5,40 (q, J = 16,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

Procedimiento 59: Ejemplo 479:



6-(2-clorofenil)-3-tieno[3,2-c]piridin-7-il-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 479): A un vial de dracma con 5-(2-clorofenil)-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-30)** (100 mg, 0,258 mmol) y tieno[3,2-c]piridin-7-amina (**I-107**) (46,5 mg, 0,309 mmol) se añadió DIPEA (67,4 µl,

0,387 mmol) y dioxano (1,30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo en bruto resultante se añadió después EtOH (0,58 ml) y NaOEt (21 % en EtOH, 0,104 ml). La mezcla de reacción se agitó, después, a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (2 ml), agua (0,4 ml) y TFA (0,08 ml). La solución resultante después se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 479** como una sal de trifluoroacetato.

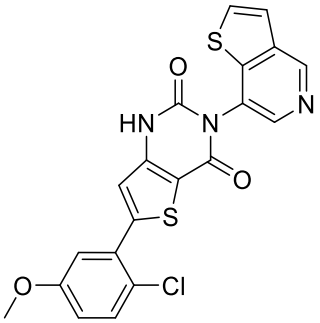
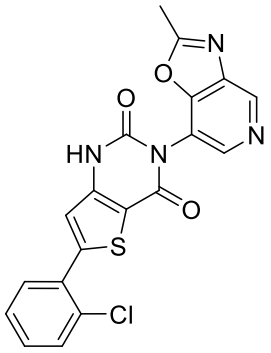
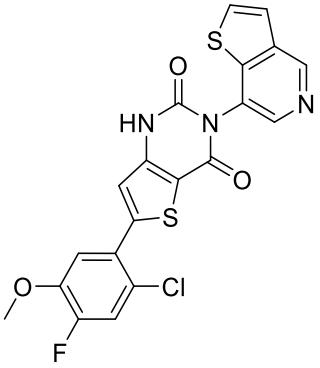
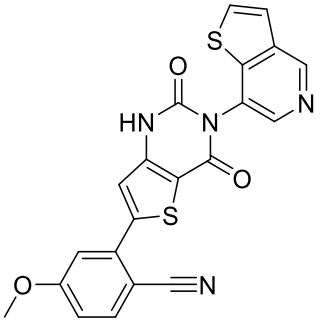
ES/MS: 411,7 (M^+).

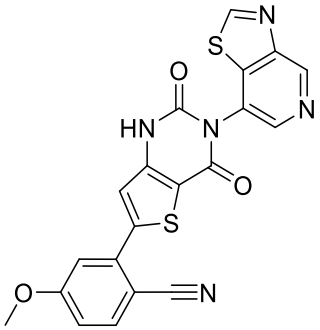
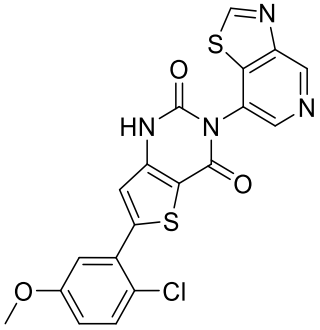
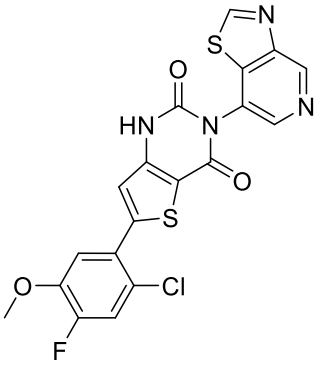
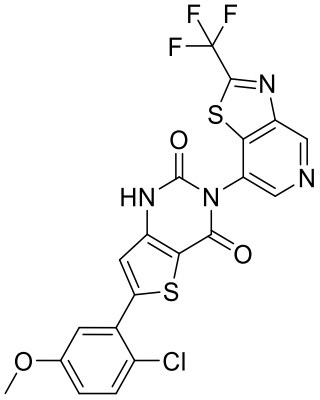
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,86 – 7,73 (m, 2H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,60 – 7,46 (m, 2H), 7,32 (s, 1H).

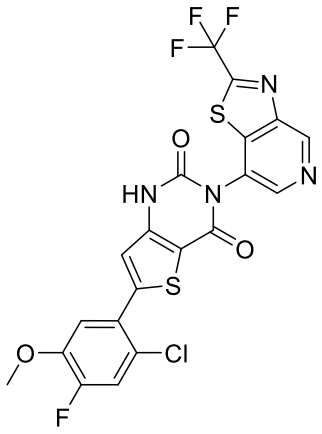
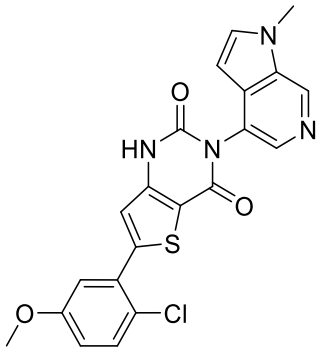
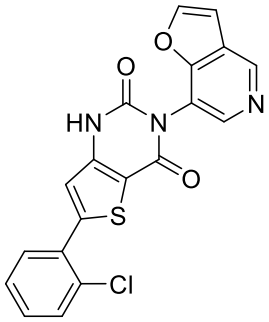
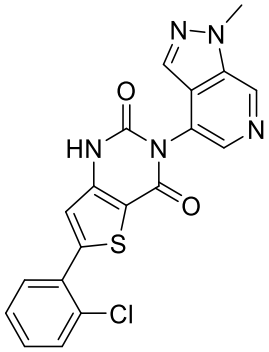
Ejemplos 480-509:

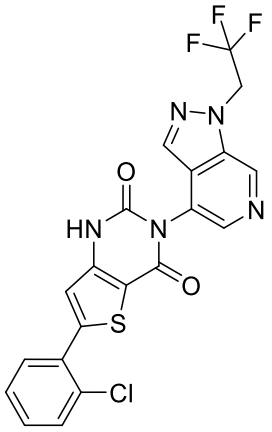
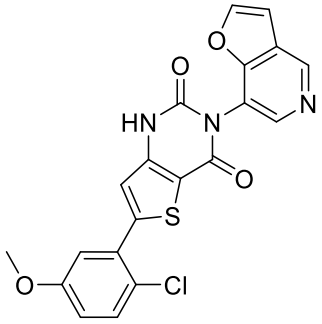
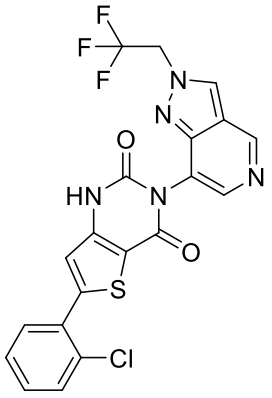
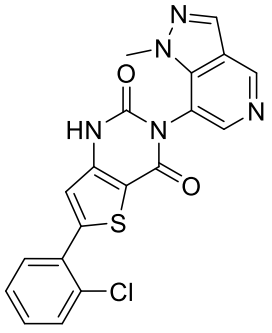
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 59 y se muestran a continuación en la Tabla 27. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 59 se indican en la última columna de la Tabla 27 – “Cambios en el Procedimiento 59: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

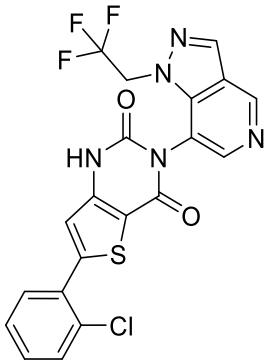
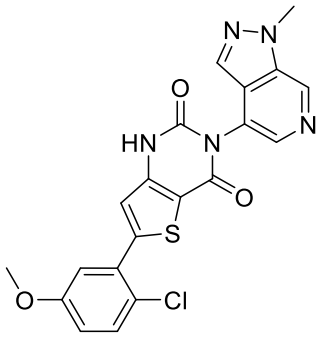
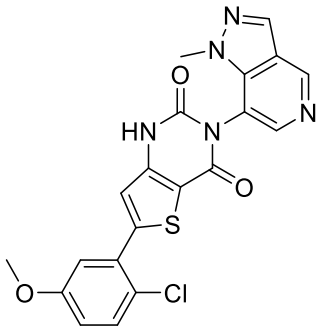
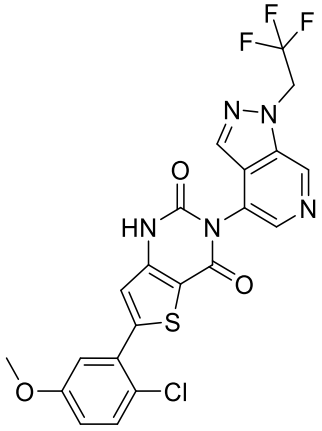
Tabla 27: Ejemplos 480-509

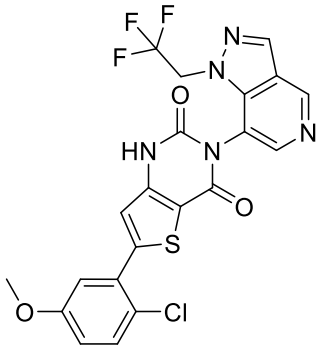
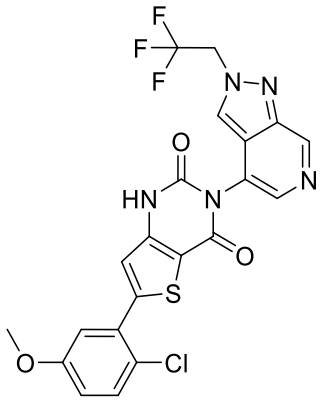
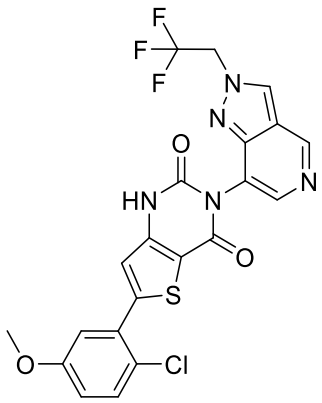
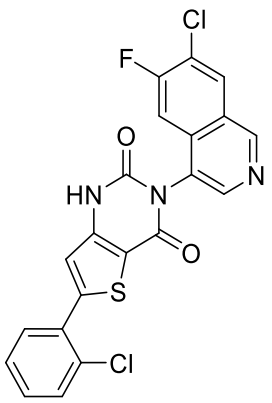
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 59: Diferentes reactivos/materiales de partida
480		441,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,38 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H)	I-62
481		436,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 3,74 (s, 3H)	I-108
482		459,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,44 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,94 (s, 3H)	I-61
483		432,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,44 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 – 7,94 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H)	I-63

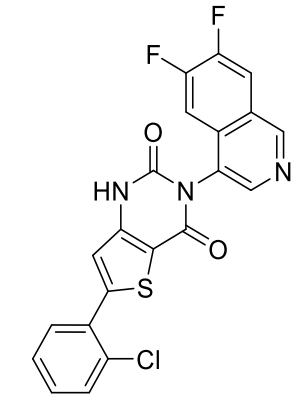
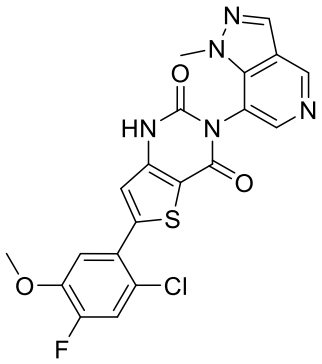
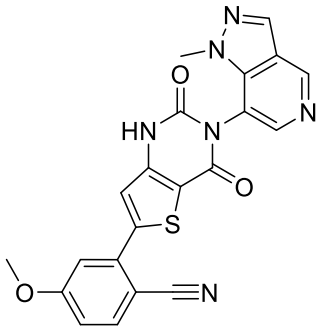
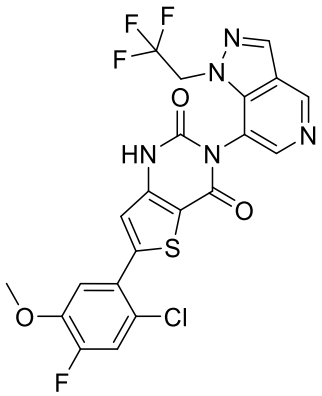
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 59: Diferentes reactivos/materiales de partida
484		433,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,43 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H)	I-63; I-110
485		442,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,37 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H)	I-62; I-110
486		460,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,40 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,95 (s, 3H)	I-61; I-110
487		510,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,40 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (ddd, J = 12,4, 9,4, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H)	I-62; I-115

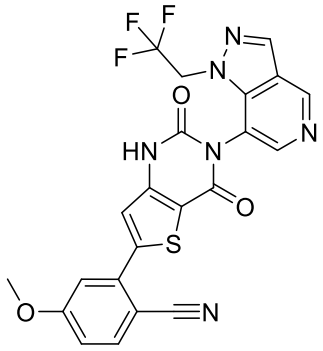
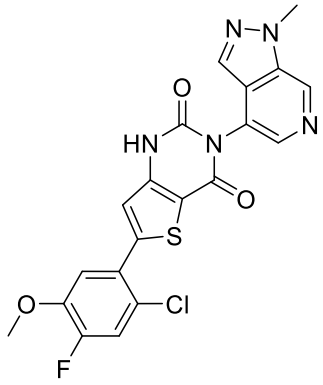
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 59: Diferentes reactivos/materiales de partida
488		528,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,43 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,94 (s, 3H)	I-61; I-115
489		438,3	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,30 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 3,0, 0,8 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).	I-184; I-62
490		395,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,37 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H).	I-176
491		410,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,20 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,27 – 8,20 (m, 2H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,23 (s, 3H).	1-metilpirazolo[3,4-c]piridin-4-amina

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 59: Diferentes reactivos/materiales de partida
492		477,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,47 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 5,70 (qd, J = 9,3, 8,7, 1,5 Hz, 2H).	I-178
493		425,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,39 (s, 1H), 9,16 – 9,04 (m, 1H), 8,65 – 8,52 (m, 1H), 8,25 – 8,15 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).	I-176; I-62
494		477,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 5,68 (q, J = 8,9 Hz, 2H).	I-181
495		409,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,51 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).	I-183

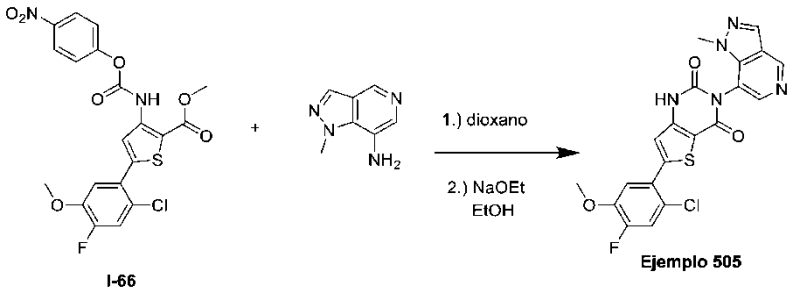
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 59: Diferentes reactivos/materiales de partida
496		477,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,45 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 5,11 (tdd, J = 16,2, 13,0, 8,1 Hz, 2H).	I-184
497		439,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,22 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).	1-metilpirazolo[3,4-c]piridin-4-amina; I-62
498		439,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,48 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).	I-183; I-62
499		507,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,47 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 5,70 (qd, J = 9,1, 8,6, 1,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H).	I-178; I-62

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 59: Diferentes reactivos/materiales de partida
500		507,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,45 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 5,23 – 5,00 (m, 2H), 3,85 (s, 3H).	I-182; I-62
501		507,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,21 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 5,66 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H).	2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina; I-62
502		507,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 5,66 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H).	I-181; I-62
503		487,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,22 (s, 1H), 9,41 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,19 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).	I-185

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 59: Diferentes reactivos/materiales de partida
504		471,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,22 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 10,6, 8,0 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).	I-186
505		457,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,48 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).	I-183; I-61
506		430,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,55 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).	I-183; I-63
507		525,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,47 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,21 – 4,98 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).	I-182; I-61

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	Cambios en el Procedimiento 59: Diferentes reactivos/materiales de partida
508		498,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,51 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 5,22 – 5,00 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).	I-182; I-63
509		487,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 2H), 9,27 (s, 2H), 8,26 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,30 (s, 2H), 4,25 (s, 5H), 3,95 (s, 5H), 1,29 – 1,22 (m, 1H), 0,08 (s, 1H).	1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina; I-62

Ejemplo 505:



I-66 Ejemplo 505

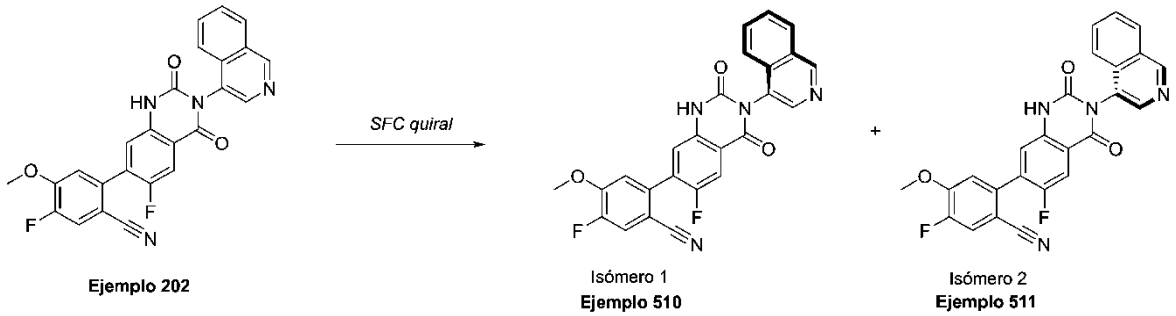
6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-ciclopropilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 505): A una suspensión de 5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[(4-nitrofenoxi)carbonilamino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (I-66) (1,0 g, 2,08 mmol) en dioxano (9,43 ml, 0,2 M) se le añadió 1-

metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (370 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió secuencialmente hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. se le añadió etanol (6,5 ml, 0,32 M) y a la suspensión se le añadió etóxido de sodio (21 % en peso en EtOH; 1,56 ml, 3,12 mmol) a temperatura ambiente gota a gota, y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Aproximadamente la mitad del solvente se eliminó a presión reducida y se le añadió HCl (1N, 4 ml). La mezcla se dejó reposar a 0 °C, después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se recogió a través de filtración y se secó sobre aire para dar el compuesto del título Ejemplo 505 como una sal de HCl.

ES/MS: 457,8 [M^+].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,48 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

Procedimiento 60: Ejemplo 510 y Ejemplo 511:



5-fluoro-2-[6-fluoro-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 510 y Ejemplo 511): 5-fluoro-2-[6-fluoro-3-(4-

isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo **(Ejemplo 202)** como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 510 el isómero más activo.

Isómero 1:

5-fluoro-2-[6-fluoro-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 510)

ES/MS: 456,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,99 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 17,6, 8,7 Hz, 2H), 7,80 (pd, J = 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H)

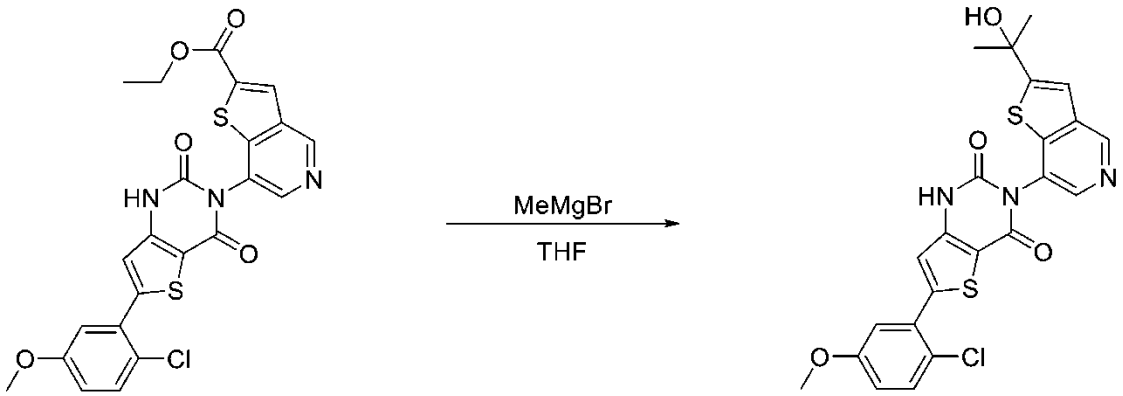
Isómero 2:

5-fluoro-2-[6-fluoro-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 511)

ES/MS: 456,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,99 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 – 8,26 (m, 1H), 8,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 21,2, 8,7 Hz, 2H), 7,81 (dddd, J = 14,8, 8,3, 7,0, 1,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Procedimiento 61: Ejemplo 512:



I-116 **Ejemplo 512**

6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)tieno[3,2-c]piridin-7-il]-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 512): Un vial de dracma que contenía 7-[6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]tieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo (**I-116**) (12,5 mg, 0,024 mmol) se evacuó y se volvió a llenar con argón tres veces. Se añadió THF (0,243 ml) después y la suspensión resultante se enfrió hasta -78 °C. A la mezcla enfriada se le añadió después bromuro de metilmagnesio (0,03 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se calentó después a temperatura ambiente y se inactivó con solución acuosa 1 M de HCl. La mezcla resultante se diluyó después con acetonitrilo, se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 512** como una sal de trifluoroacetato.

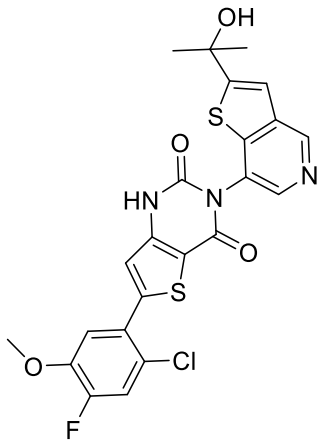
ES/MS: 499,7 (M^+).

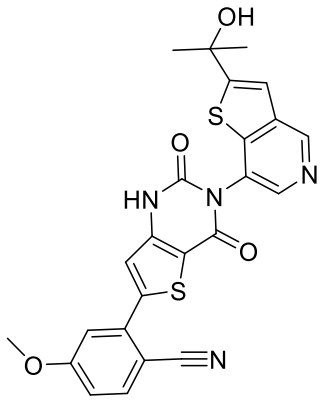
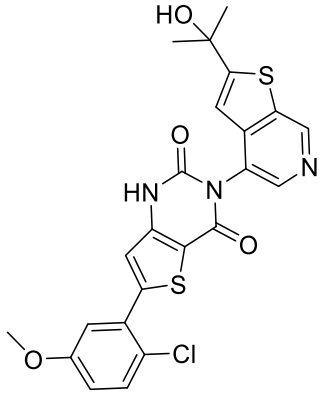
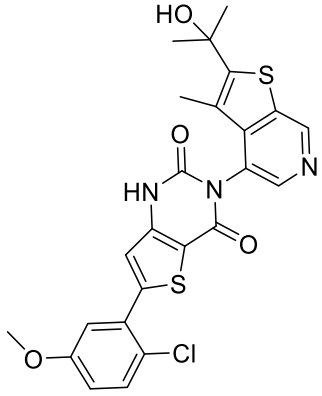
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,36 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).

Ejemplos 513-516:

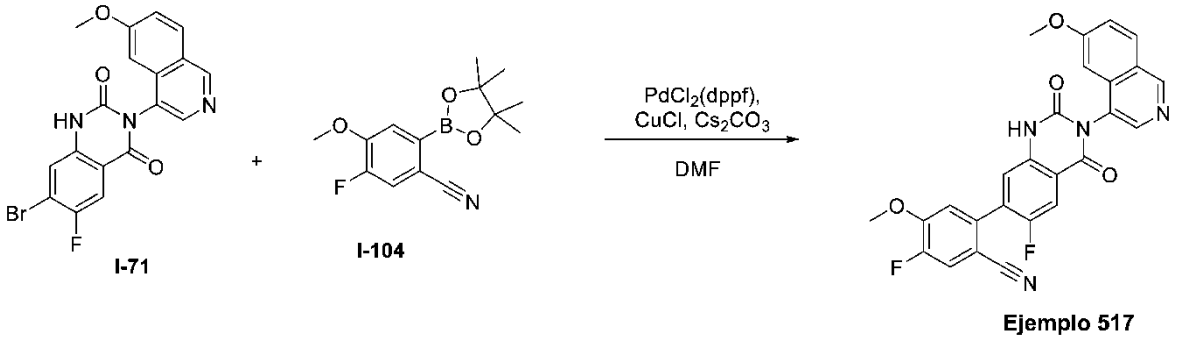
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 61 y se muestran a continuación en la Tabla 28. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 61 se indican en la última columna de la Tabla 28 – "Cambios en el Procedimiento 61: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 28: Ejemplos 513-516

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 61: Diferentes reactivos/materiales de partida
513		517,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,39 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,58 (s, 6H)	I-117

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 61: Diferentes reactivos/materiales de partida
514		490,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,43 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,58 (s, 6H)	I-118
515		499,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,24 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,57 (d, J = 2,1 Hz, 6H).	I-146
516		514,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,38 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,60 (d, J = 2,1 Hz, 6H).	I-154

Procedimiento 62: Ejemplo 517:

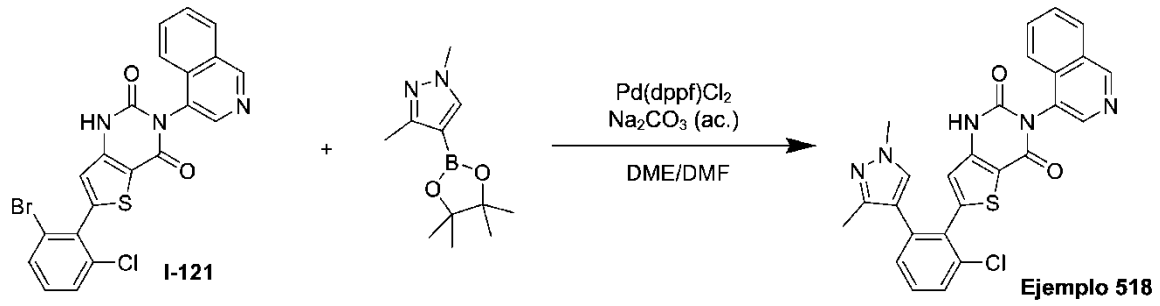


5-fluoro-2-[6-fluoro-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 517): A un vial de microondas que contenía 7-bromo-6-fluoro-3-(6-metoxi-4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (**I-71**) (50,0 mg, 0,12 mmol) se añadió 5-fluoro-4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (**I-104**) (66,6 mg, 0,24 mmol), [1,1'-Bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (13,4 mg, 0,02 mmol), cloruro de cobre(I) (11,9 mg, 0,12 mmol), carbonato de cesio (157 mg, 0,48 mmol) y DMF (2,00 ml). La mezcla de reacción se desgasificó después con argón durante 30 segundos, se selló y se hizo reaccionar en irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se filtró a través de un acrodisc, y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 517** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 486,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,96 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

Procedimiento 63: Ejemplo 518:



6-[2-cloro-6-(1,3-dimetilpirazol-4-il) fenil]-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 518): A un vial de microondas de 10 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-(2-bromo-6-cloro-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (sal de HCl (**I-121**) (19 mg, 0,036 mmol, 1,0 equiv) y $Pd(dppf)Cl_2$ (5,4 mg, 15 mol %) seguido de DMF/DME (0,6 ml, 0,06 M). Se añadió NA_2CO_3 (0,05 ml, solución 2 N) después de lo cual la mezcla de reacción se selló con Teflon, se desgasificó bajo Ar (5 min), y se calentó a 100 °C en irradiación de microondas durante 15 min. El producto en bruto se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

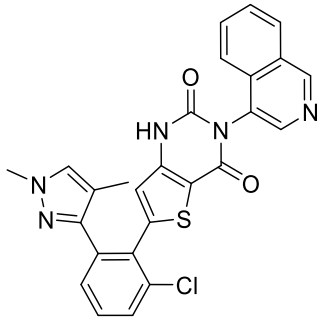
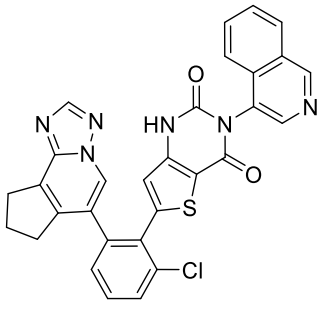
ES/MS: 500,10 (M^+).

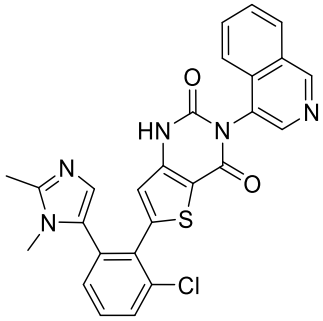
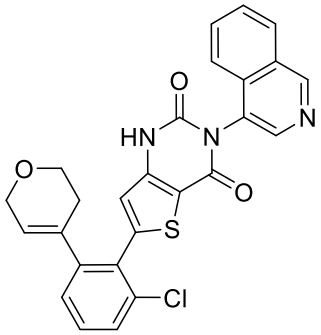
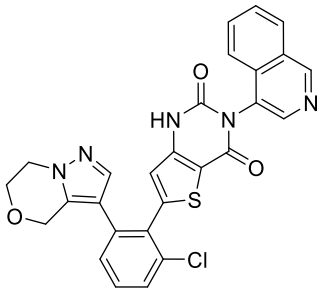
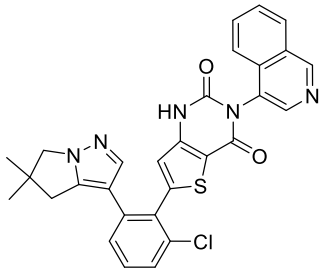
^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,64 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 – 8,41 (m, 1H), 8,13 – 7,91 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

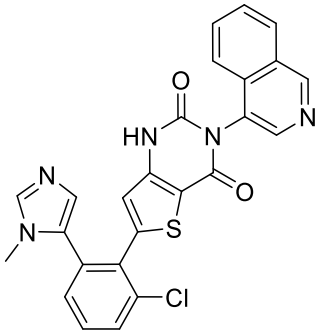
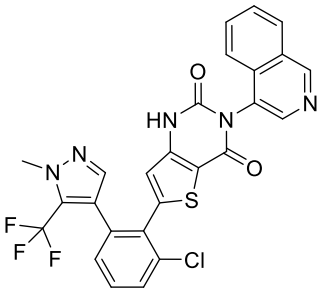
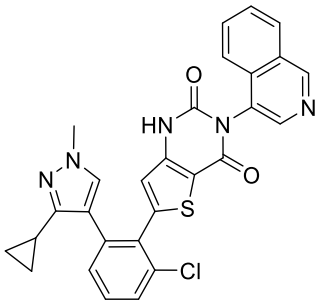
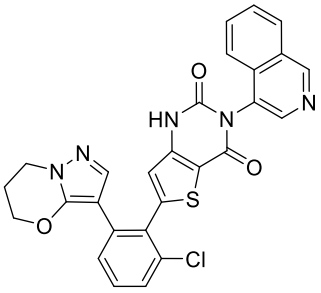
Ejemplos 519-529:

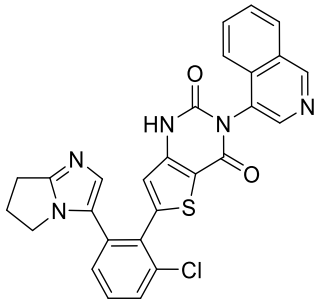
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 63 y se muestran a continuación en la Tabla 29. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 63 se indican en la última columna de la Tabla 29 – "Cambios en el Procedimiento 63: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 29: Ejemplos 519-529

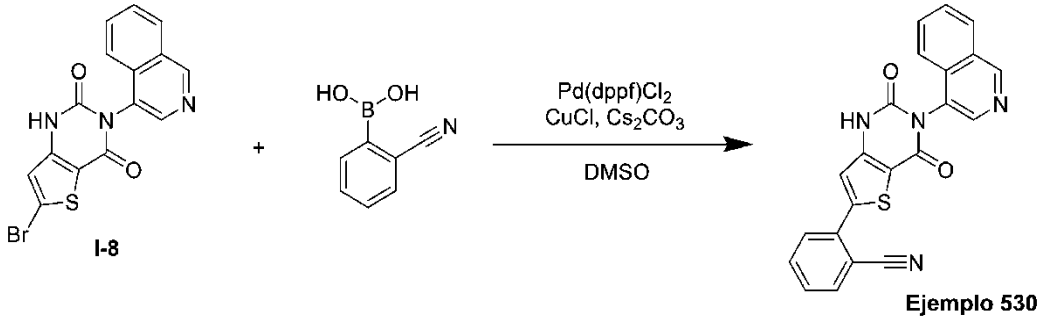
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 63: Diferentes reactivos/materiales de partida
519		500,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,65 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,46 (dt, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,07 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,87 (d, J = 0,8 Hz, 3H).	1,4-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol
520		563,2	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,55 (s, 1H), 8,64 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 – 8,32 (m, 2H), 8,04 – 7,85 (m, 4H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,30 – 3,25 (m,32H), 2,91 (s, 1H), 2,30 (d, J = 9,2 Hz, 2H).	I-169

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 63: Diferentes reactivos/materiales de partida
521		500,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 – 8,31 (m, 1H), 7,98 – 7,81 (m, 4H), 7,73 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).	1,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazol
522		488,0	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,63 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 – 7,99 (m, 2H), 7,94 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,20 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,18 (s, 2H).	2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
523		528,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,66 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (dt, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 8,06 – 7,99 (m, 1H), 7,96 (ddd, J = 8,2, 6,7, 1,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,15 (tt, J = 5,3, 2,6 Hz, 4H).	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacina
524		540,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,34 – 1,19 (m, 6H).	5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,6-dihidropirrolo[1,2-b]pirazol

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 63: Diferentes reactivos/materiales de partida
525		485,7	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,50 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 – 8,32 (m, 1H), 7,99 – 7,81 (m, 4H), 7,74 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 3,75 (s, 3H).	1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazol
526		553,7	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,64 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,02 (d, J = 1,0 Hz, 3H).	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)pirazol
527		526,8	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,64 – 9,57 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 15,8, 7,7 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 0,88 – 0,70 (m, 4H).	3-ciclopropil-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol
528		527,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,79 (ddd, J = 8,0, 5,0, 3,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,48 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 2H), 4,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,25 – 2,15 (m, 2H).	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxacina

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 63: Diferentes reactivos/materiales de partida
529		511,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,32 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,63 – 8,54 (m, 1H), 8,29 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,81 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,83 – 7,66 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68 (p, J = 7,5 Hz, 2H).	3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol

Procedimiento 64: Ejemplo 530:



2-(3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 530): A un vial de microondas de 10 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-(2-bromo-6-cloro-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1*H*-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (sal de HCl) (**I-8**) (45,1 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv.), ácido (2-cianofenil)borónico (32,3 mg, 0,22 mmol, 2,0 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (12,2 mg, 15 % mol) y Cu(I)Cl (10,9 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv.) seguido de Cs_2CO_3 (107 mg, 0,33 mmol, 3,0 equiv). Se añadió DMSO (2,0 ml), y la mezcla de reacción se selló con teflón, se desgasificó en Ar (5 min) y se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 20 min. El producto en bruto se diluyó en

acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

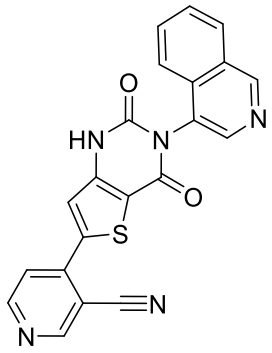
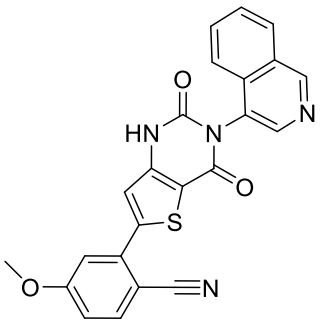
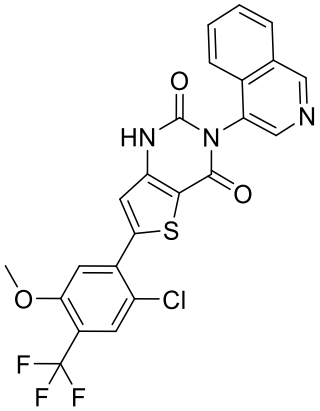
ES/MS: 396,8 (M^+).

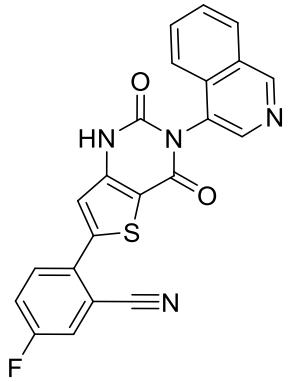
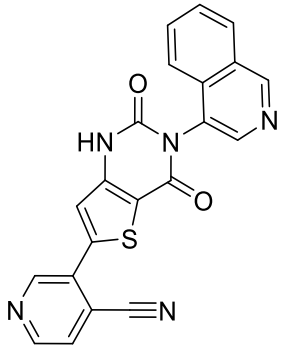
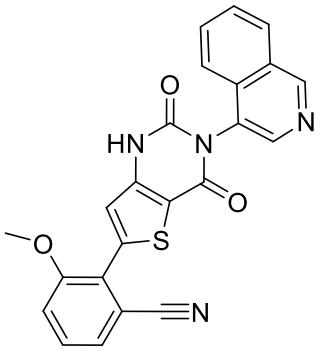
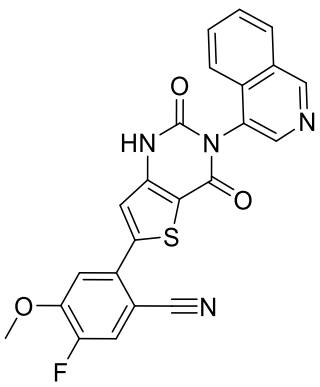
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,96 – 7,61 (m, 6H), 7,55 (s, 1H).

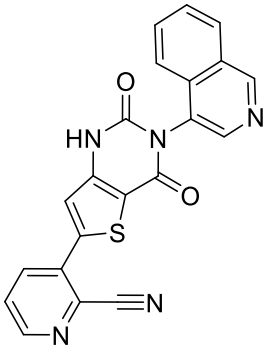
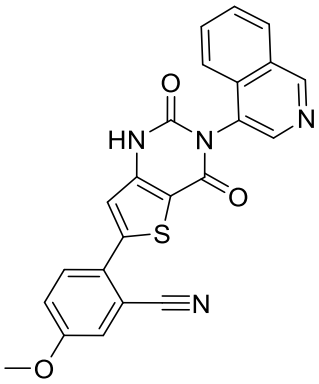
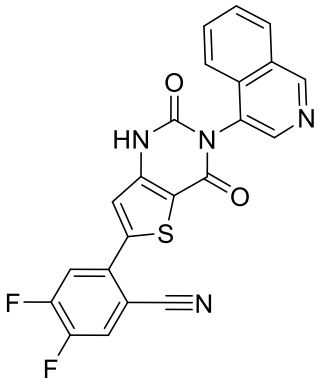
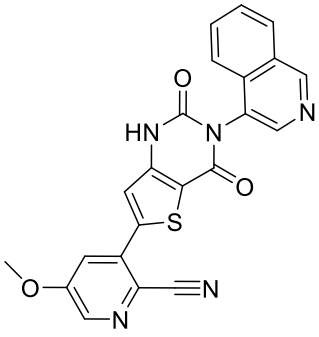
Ejemplos 531-550:

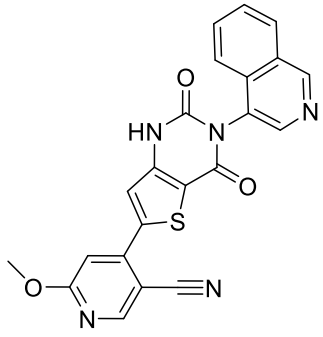
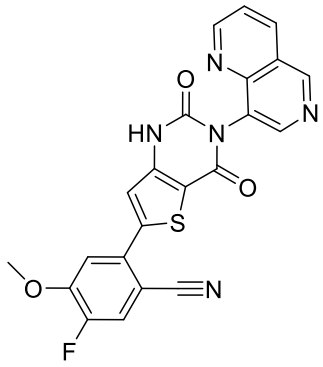
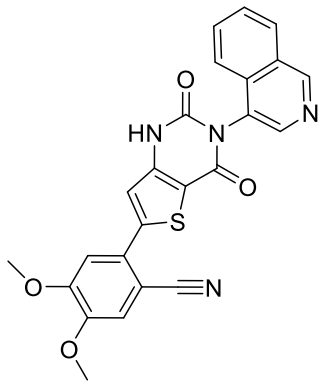
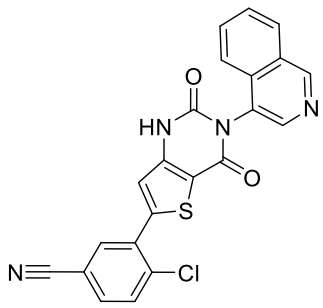
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 64 y se muestran a continuación en la Tabla 30. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 64 se indican en la última columna de la Tabla 30 – "Cambios en el Procedimiento 64: Diferentes reactivos/materiales de partida".

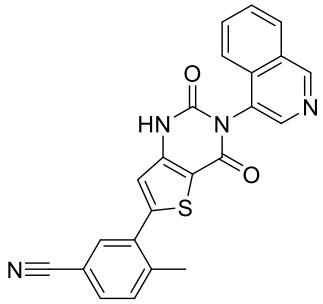
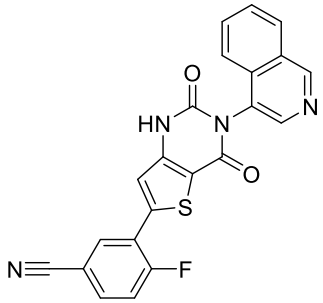
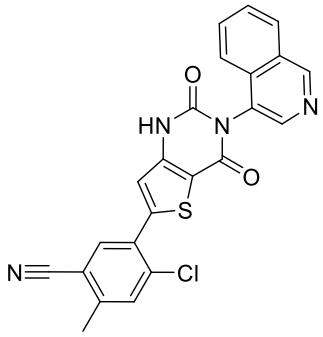
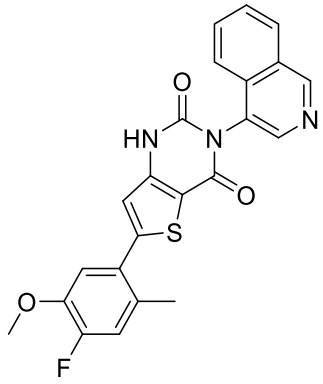
Tabla 30: Ejemplos 531-550

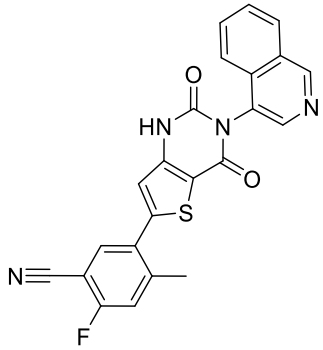
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 64: Diferentes reactivos/materiales de partida
531		397,8	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,60 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 7,67 (s, 1H).	ácido (3-ciano-4-piridil)borónico
532		426,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,36 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,81 (dddd, J = 16,5, 8,1, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).	I-103
533		519,6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,93 – 7,80 (m, 2H), 7,85 – 7,76 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,98 (s, 3H).	ácido [2-cloro-5-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 64: Diferentes reactivos/materiales de partida
534		414,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,36 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 2H), 7,87 – 7,73 (m, 3H), 7,51 (s, 1H).	ácido (2-ciano-4-fluoro-fenil)borónico
535		397,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 – 8,27 (m, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 7,97 – 7,75 (m, 3H), 7,63 (s, 1H).	ácido (4-ciano-3-piridil)borónico
536		426,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,30 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (dddd, J = 16,4, 8,0, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,61 (ddd, J = 11,9, 8,1, 1,2 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).	3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
537		444,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,38 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (dddd, J = 17,4, 8,1, 6,8, 1,5 Hz, 2H), 7,57 – 7,47 (m, 2H), 4,05 (s, 3H).	I-104

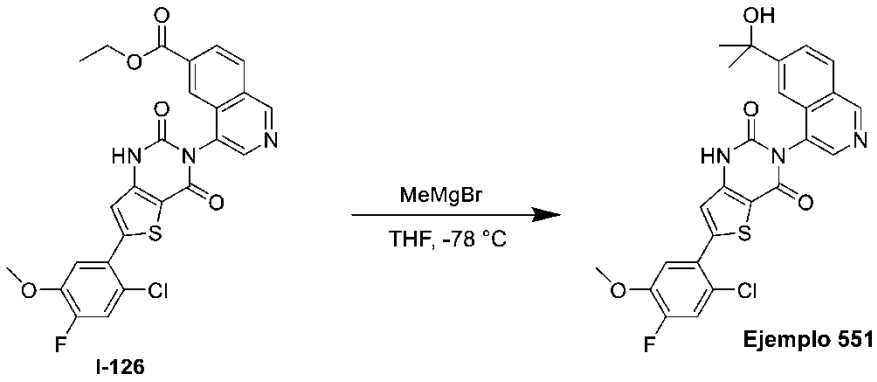
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 64: Diferentes reactivos/materiales de partida
538		397,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,41 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,87 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (ddd, J = 17,7, 7,8, 1,5 Hz, 2H), 7,97 – 7,72 (m, 4H), 7,65 (s, 1H).	ácido (2-ciano-3-piridil)borónico
539		426,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 12,32 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,33 – 8,26 (m, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 3H), 7,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 3,91 (s, 3H).	5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
540		432,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 12,34 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,97 – 7,72 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H).	4,5-difluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
541		427,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 12,42 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,63 – 8,55 (m, 2H), 8,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).	I-129

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 64: Diferentes reactivos/materiales de partida
542		427,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,40 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 1H), 7,81 (dddd, J = 16,1, 8,1, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).	I-105
543		445,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,35 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,13 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,91 – 8,85 (m, 1H), 8,74 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).	I-104; I-94
544		456,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 – 8,24 (m, 1H), 7,94 – 7,71 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H)	I-106
545		430,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,38 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 – 8,21 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,97 – 7,86 (m, 2H), 7,81 (dddd, J = 18,6, 8,0, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H)	ácido (2-cloro-5-ciano-fenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 64: Diferentes reactivos/materiales de partida
546		410,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 – 7,75 (m, 4H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 2,53 (s, 3H)	4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
547		414,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,42 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,65 – 8,51 (m, 2H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 – 7,98 (m, 1H), 7,96 – 7,66 (m, 4H), 7,62 (s, 1H)	ácido (5-ciano-2-fluoro-fenil)borónico
548		444,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,37 (s, 1H), 9,49 (s, H), 8,62 (s, 1H), 8,37 – 8,28 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 – 7,68 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 2,54 (d, J = 3,9 Hz, 3H)	ácido (2-cloro-5-ciano-4-metil-fenil)borónico
549		428,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,35 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,91 – 7,76 (m, 3H), 7,67 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,53 (s, 3H)	I-112

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 64: Diferentes reactivos/materiales de partida
550		433,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,35 – 8,21 (m, 1H), 7,94 – 7,69 (m, 3H), 7,31 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)	I-113

Procedimiento 65: Ejemplo 551:



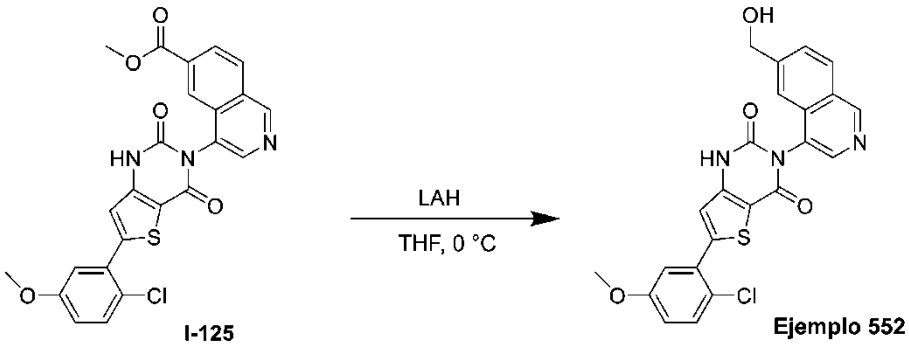
6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(6-(2-hidroxipropan-2-il)isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 551): A una solución en agitación de 4-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)isoquinolin-6-carboxilato de etilo (62 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) en THF (1,2 ml, 0,1 M) a-78 C se añadió gota a gota MeMgBr (39 µl, 0,4 mmol, 3,5 equiv., 3 M en Et_2O). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a ta, se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y se inactivó con HCl 1 M (0,1 ml). El producto bruto se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2),

se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 551** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 511,70 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

Procedimiento 66: Ejemplo 552:



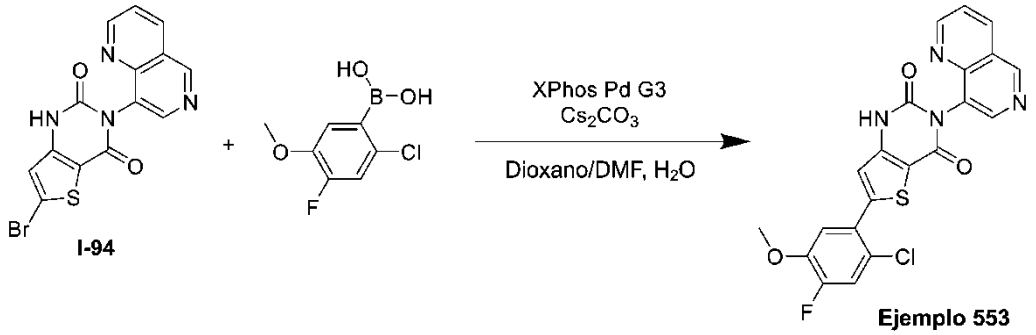
6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(6-(hidroximetil)isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 552): A una solución en agitación de 4-[6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]isoquinolin-6-carboxilato de metilo (**I-125**) (20,3 mg, 0,033 mmol, 1,0 equiv.) en THF (0,33 ml, 0,1 M) a 0 °C se añadió por goteo hidruro de litio y aluminio (5 mg, 0,13 µmol, 4,0 equiv., 2,3 M en Me-THF). La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y se inactivó con HCl 1 M (0,1 ml). El producto bruto se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al

0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 552** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 465,90 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Procedimiento 67: Ejemplo 553:



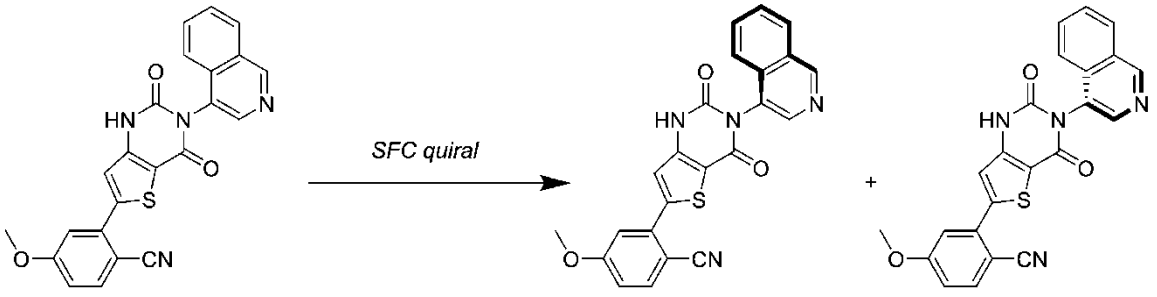
6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 553): A un vial de microondas de 10 ml (Biotage núm. 351521) que contenía una barra de agitación se le añadió 6-bromo-3-(1,6-naftiridin-8-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**I-94**) (50 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv), ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico (35,4 mg, 0,17 mmol, 1,2 equiv), XPhos Pd G3 (10,1 mg, 10 % molar), y Cs_2CO_3 (130 mg, 0,4 mmol, 3,0 equiv). Se añadió DMF/DME (2,5 ml, 1:1) seguido de H_2O (0,17 ml) después de lo cual la mezcla de reacción se selló con Teflon, se desgasificó en Ar (5 min) y se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 15 min. El producto en bruto se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través

de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 553** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 454,70 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

Procedimiento 68: Ejemplo 554 y Ejemplo 555:



2-(3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metoxibenzonitrilo (**Ejemplo 554 y Ejemplo 555**): 2-(3-(Isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metoxibenzonitrilo (**Ejemplo 532**) como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna IA 4,6 x 100 mm con cosolvente EtOH al 40 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 554 el isómero más activo.

Isómero 1:

2-(3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 554)

ES/MS: 426,8 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,81 (dddd, J = 16,5, 8,1, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

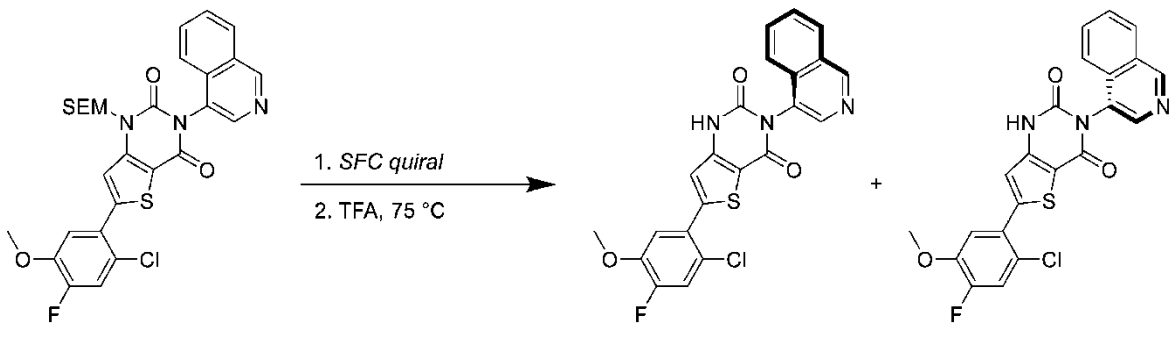
Isómero 2:

2-(3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 555)

ES/MS: 426,8 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,81 (dddd, J = 16,5, 8,1, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Procedimiento 69: Ejemplo 556 y Ejemplo 557:



I-123 **Ejemplo 556** **Ejemplo 557**

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **(I-123)** como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna IA 4,6 x 100 mm con cosolvente EtOH al 40 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. Después, cada isómero se sometió individualmente a eliminación de SEM en condiciones ácidas.

Isómero 1:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 556): A un vial de centelleo de 20 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Isómero 1) (115 mg, 0,033 mmol, 1,0 equiv.) y TFA (2,5 ml), seguido de 0,2 ml de H_2O. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante la noche después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DMSO/ácido trifluoroacético (4,0 ml; 4:1), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 556** como una sal de trifluoroacetato. La estereoquímica del Ejemplo 556 se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 556 el isómero más activo.

ES/MS: 426,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 12,36 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,81 (dddd,

J = 16,5, 8,1, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

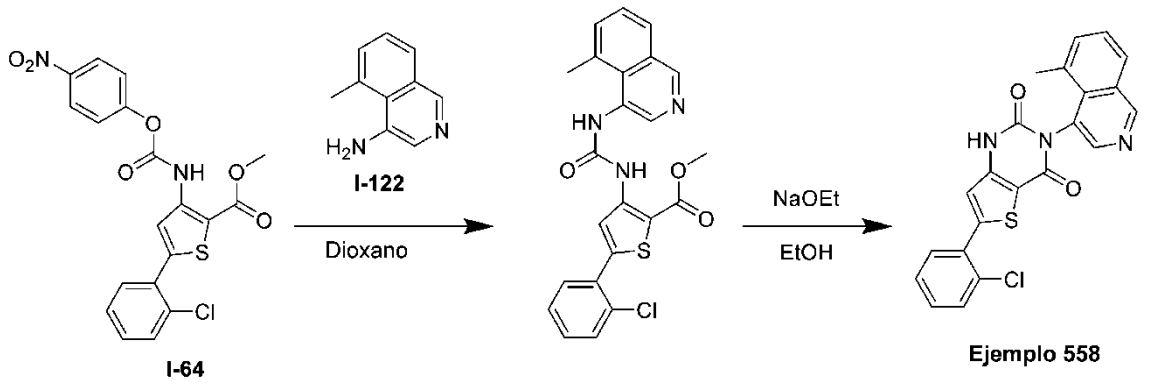
Isómero 2:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 557): A un vial de centelleo de 20 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Isómero 2) (115 mg, 0,033 mmol, 1,0 equiv.) y TFA (2,5 ml), seguido de 0,2 ml de H_2O. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante la noche después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DMSO/ácido trifluoroacético (4,0 ml; 4:1), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 557** como una sal de trifluoroacetato. La estereoquímica del Ejemplo 557 se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 557 el isómero más activo.

ES/MS: 426,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 12,36 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,81 (dddd, J = 16,5, 8,1, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Procedimiento 70: Ejemplo 558:



5-(2-clorofenil)-3-(3-(5-metilisoquinolin-5-il)ureido)tiofeno-2-carboxilato: A una solución en agitación de 5-(2-clorofenil)-3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-64**) (65,0 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv.) en dioxanos (0,48 ml, 0,30 M) se le añadió 5-metilisoquinolin-5-amina **(I-122)** (28,5 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida para administrar el intermedio 5-(2-clorofenil)-3-(3-(5-metilisoquinolin-5-il)ureido)de metilo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ES/MS: 452,8 (M^+).

6-(2-clorofenil)-3-(5-metilisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 558): A una suspensión de 5-(2-clorofenil)-3-(3-(5-metilisoquinolin-5-il)ureido)tiofeno-2-carboxilato (67,8 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (0,5 ml, 0,32 M) se le añadió una solución de etóxido de sodio al 25 % (71 µl, 0,23 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de lo cual el producto en bruto se disolvió en DMSO/ácido trifluoroacético

(4,0 ml; 4:1), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 558** como una sal de trifluoroacetato.

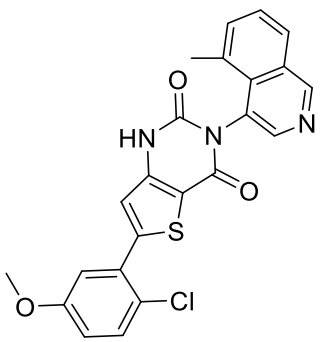
ES/MS: 419,8 (M^+).

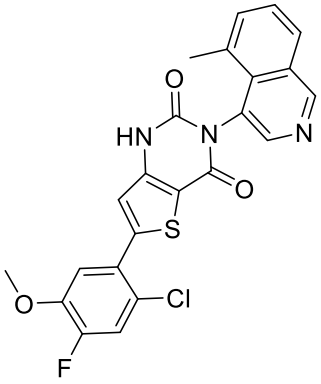
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 3H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplos 559-560:

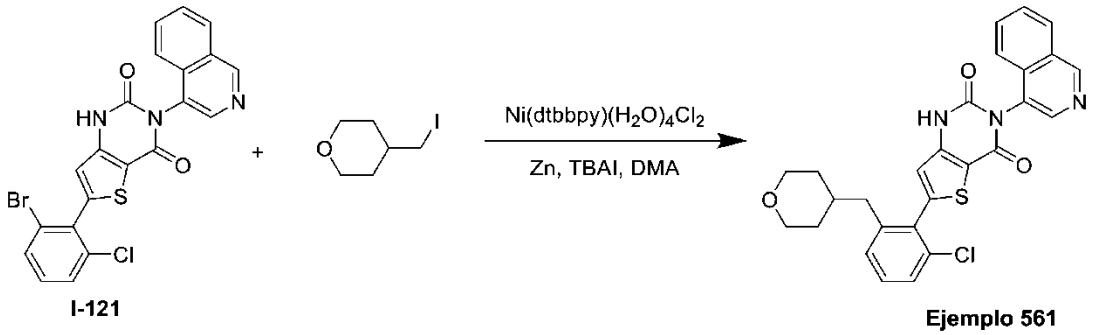
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 70 y se muestran a continuación en la Tabla 31. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 70 se indican en la última columna de la Tabla 31 – "Cambios en el Procedimiento 70: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 31: Ejemplos 559-560

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 70: Diferentes reactivos/materiales de partida
559		449,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,38 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 7,4, 2,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).	I-65

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 70: Diferentes reactivos/materiales de partida
560		467,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,40 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	I-66

Procedimiento 71: Ejemplo 561:



I-121 **Ejemplo 561**

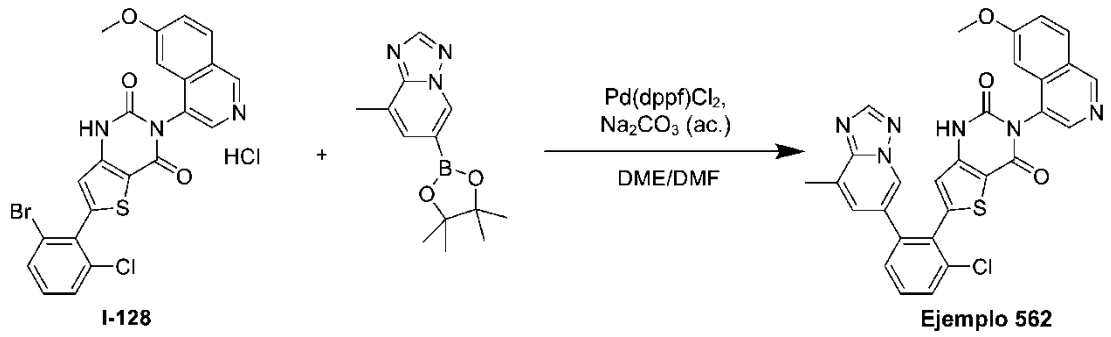
6-[2-cloro-6-(tetrahidropiran-4-ilmetil) fenil]-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 561): A un tubo de cultivo de 20 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 5-bromo-3-(4-isoquinolil)-1-*H*-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**I-121**) (30 mg, 0,06 mmol, 1,0 equiv.), Ni(dtbbpy)(H_2O)$_4Cl_2$ (2,2 mg, 8 % molar), polvo de Zn (19 mg, 0,3 mmol, 5,0 equiv.), yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) (21,3 mg, 0,06 mmol, 1,0 equiv.) y 4-(yodometil)tetrahidropirano (20 mg, 0,09 mmol, 1,5 equiv) seguido de DMA (1 ml, 0,05 M). La mezcla de reacción se selló con teflón, se desgasificó bajo Ar (5 min),

y se calentó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se concentró a presión reducida. El producto bruto se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %) para dar el compuesto del título **Ejemplo 561** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 504,10 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 22,5, 6,9 Hz, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 6,3, 2,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 4H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 1,32 (s, 1H), 1,17 (q, J = 9,9, 9,1 Hz, 8H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 1H).

Procedimiento 72: Ejemplo 562:



I-128 Ejemplo 562

6-[2-cloro-6-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-3-(6-metoxi-4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 562): A un vial de microondas de 10 ml (Biotage núm. 351521) que contenía una barra de agitación se le añadió clorhidrato de 6-(2-bromo-6-cloro-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona;(**I-128**) (30 mg, 0,054 mmol, 1,0 equiv.), 8-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (21,2 mg,

0,82 mmol, 1,4 equiv.) y $PdCl_2$(dppf) (6,0 mg, 15 % molar) seguido de 1:5 DMF/DME (0,6 ml, 0,06 M). Se añadió NA_2CO_3 (0,05 ml, solución 2 N) después de lo cual la mezcla de reacción se selló con Teflon, se desgasificó bajo Ar (5 min), y se calentó a 100 °C en irradiación de microondas durante 15 min. El producto en bruto se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 562** como una sal de trifluoroacetato.

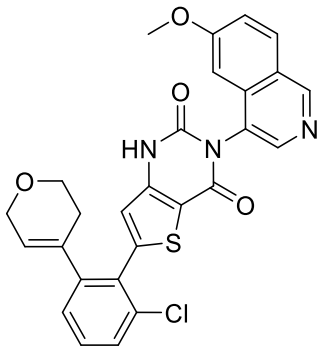
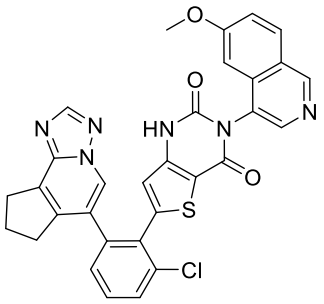
ES/MS: 567,10 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,57 (s, 1H), 8,69 – 8,62 (m, 2H), 8,49 – 8,41 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,61 (t, J = 0,9 Hz, 3H).

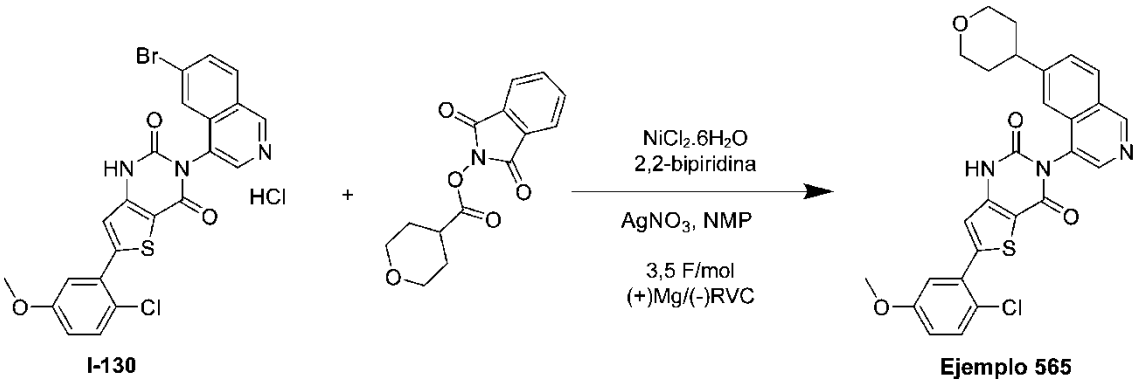
Ejemplos 563-564:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 72 y se muestran a continuación en la Tabla 32. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 72 se indican en la última columna de la Tabla 32 – “Cambios en el Procedimiento 72: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 32: Ejemplos 563-564

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 72: Diferentes reactivos/materiales de partida
563		518,1	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,56 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,45 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,19 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,76 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H).	2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
564		593,2	1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,57 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,49 – 8,39 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 2H).	I-169

Procedimiento 73: Ejemplo 565:



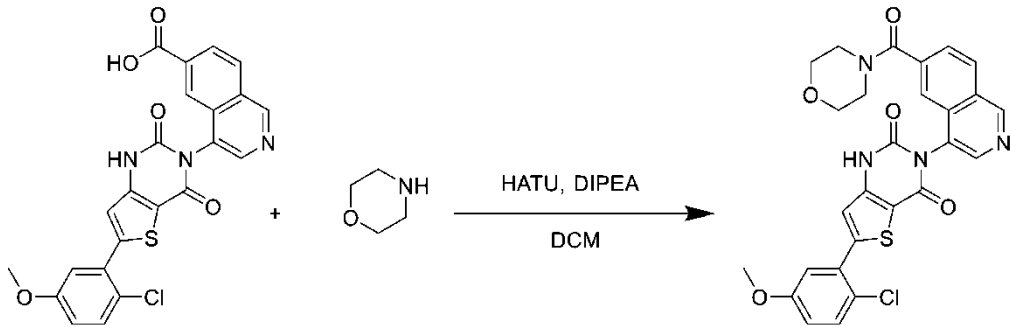
I-130 **Ejemplo 565**

6-[2-cloro-6-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-3-(6-metoxi-4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 565): A un vial de 20 ml ElectraSyn 2,0 secado al horno se le añadió (1,3-dioxoisoindolin-2-il)tetrahidropiran-4-carboxilato (28 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv), 3-(6-bromo-4-isoquinolil)-6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (sal de HCl) (**I-130**) (62 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.), $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (4,75 mg, 20 % molar), y 2,2'-bipiridina (3,1 mg, 20 % molar). Después, se añadió NMP (0,75 ml) seguido de $AgNO_3$ (8,5 mg, 0,05 mmol, 0,5 equiv.). El vial estaba equipado con una tapa de vial ElectrtraSyn 2.0 con un ánodo de sacrificio de magnesio y un cátodo cilíndrico RVC. Todo el vial se electrolizó posteriormente mediante una placa de agitación IKA ElectraSyn 2,0 y la electrólisis se ajustó a: 12 mA, 3,5 F/mol. Después de 2 horas, el producto en bruto se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 565** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 519,70 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,3, 4,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 12,8 Hz, 2H).

Procedimiento 74: Ejemplo 566:



I-127 **Ejemplo 566**

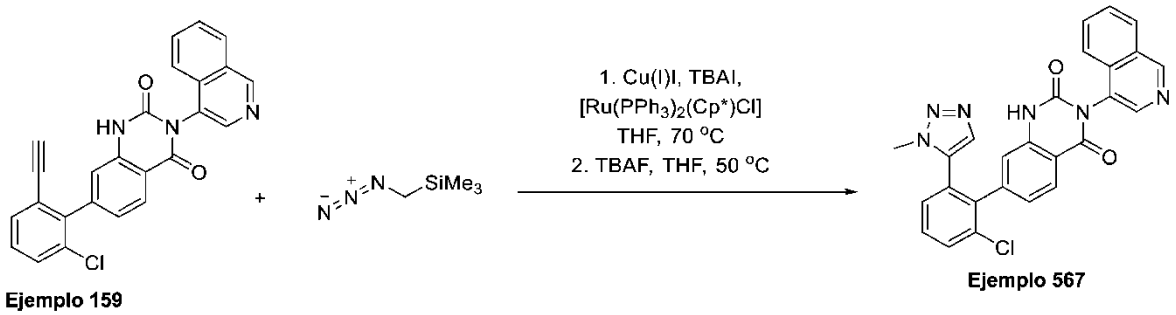
6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-[6-(morfolin-4-carbonil)-4-isoquinolil]-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 566): A una solución de agitación de ácido 4-[6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]quinolina-6-carboxílico (sal de HCl) (**I-127**) (20 mg, 0,038 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (0,5 ml, 0,08 M) se añadió DIPEA (10 ul, 0,058 mmol, 1,5 equiv.) y morfolina (5 ul, 0,05 mmol, 1,5 equiv.) seguido de HATU (18 mg, 0,047 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual toda la mezcla de reacción se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (0,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 566** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 548,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz,

1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,70-3,54 (m, 6H), 3,26 (s, 2H).

Procedimiento 75: Preparación del Ejemplo 567:



Ejemplo 159

Ejemplo 567

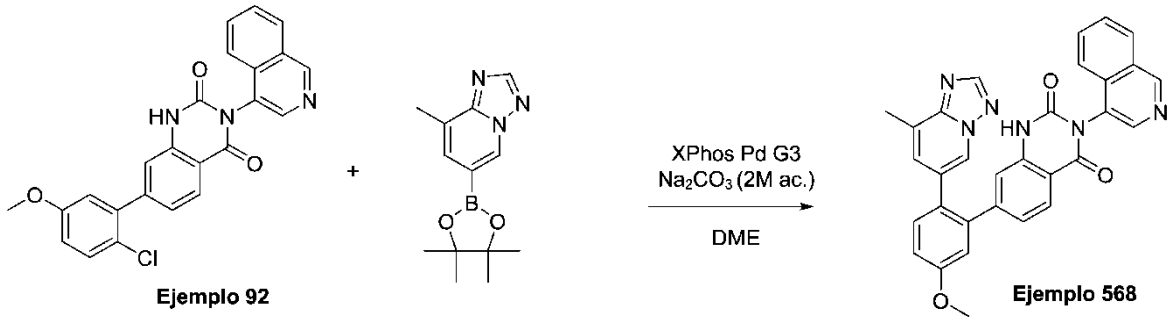
7-[2-cloro-6-(3-metiltriazol-4-il)fenil]-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 567): Una suspensión de yoduro cuproso (90 mg, 0,48 mmol) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (174 mg, 0,48 mmol) en THF (1 ml) se agitó en una atmósfera de argón hasta que se hizo homogéneo (~10 min). A la mezcla agitada se le añadió 7-(2-cloro-6-etinil-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (100 mg, 0,24 mmol) en THF (3 ml) seguido de azidometilo(trimetil)silano (53 µl). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos con argón y después se añadió [Ru(PPh3)2(Cp*)Cl] (18 mg, 0,024 mmol). La mezcla se movió inmediatamente a agitación en un bloque térmico a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró con la ayuda de celite y se concentró. El producto en bruto se disolvió en THF (2 ml) y se le añadió solución 1M de TBAF en THF (0,2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante la noche. El producto en bruto se purificó previamente mediante cromatografía ultrarrápida para eliminar el residuo de *terc*-butilo. El producto obtenido se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-

HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 % columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el compuesto del título.

ES/MS: 481,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,62 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,97 – 7,73 (m, 5H), 7,71 – 7,56 (m, 2H), 7,45 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 2H), 3,85 (d, J = 5,7 Hz, 3H).

Procedimiento 76: Preparación del Ejemplo 568:



Ejemplo 92 Ejemplo 568

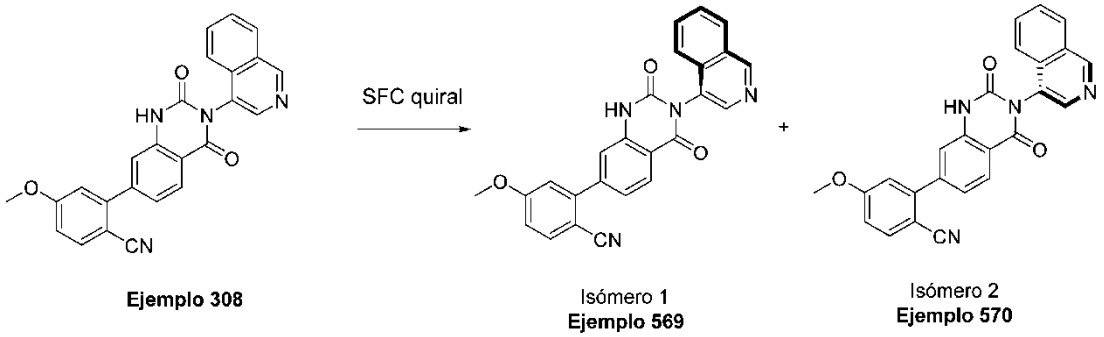
3-(4-isoquinolil)-7-[5-metoxi-2-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 568): A un vial de 10 ml con 7-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (4-isoquinolil) **Ejemplo 92**) (90 mg, 0,21 mmol) se añadió 8-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (81 mg, 0,32 mmol), XPhos Pd G3 (20 mg, 0,027 mmol), carbonato de sodio (2 M acuoso, 0,25 ml, 0,50 mmol) y dioxano (1,0 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla en bruto se filtró, se concentró a presión reducida, y al residuo en bruto se añadió acetonitrilo (0,5 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml) y se purificó posteriormente

mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el compuesto del título.

ES/MS: 527,2 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,66 – 8,60 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,92 – 7,77 (m, 4H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 7,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Procedimiento 77: Preparación del Ejemplo 569 y el Ejemplo 570:



Ejemplo 308 | Isómero 1 **Ejemplo 569** | Isómero 2 **Ejemplo 570**

2-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 569 y Ejemplo 570): 2-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo (**Ejemplo 308**) como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4,6X100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 569 el isómero más activo.

Isómero 1:

2-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 569)

ES/MS: 420,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,97 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 – 8,28 (m, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 2H), 7,89 – 7,77 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).

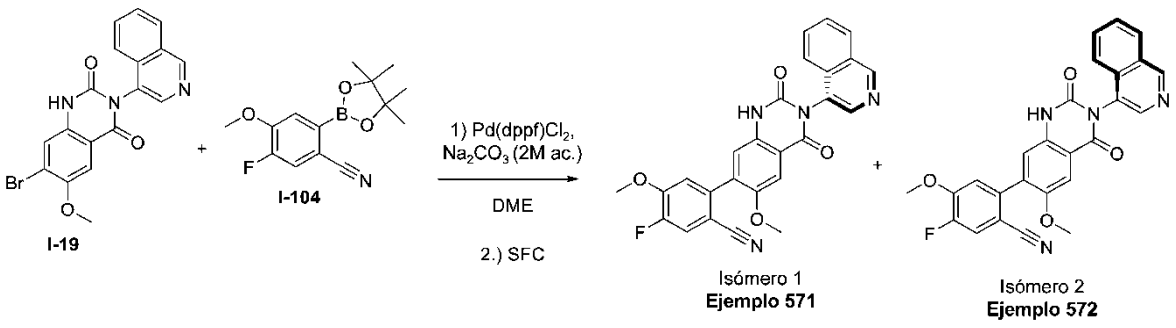
Isómero 2:

2-[3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 570)

ES/MS: 420,8 (M+).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,96 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 8,9, 6,7 Hz, 2H), 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Procedimiento 78: Preparación del Ejemplo 571 y el Ejemplo 572:



5-fluoro-2-[3-(4-isoquinolil)-6-metoxi-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 571 y Ejemplo 572): A un vial de 10 ml se le añadió 7-bromo-3-(4-isoquinolil)-6-metoxi-1H-quinazolin-2,4-diona (**I-19**) (100 mg, 0,25 mmol), 5-fluoro-4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (**I-104**) (84 mg, 0,30 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (19 mg, 0,025 mmol). Se añadieron DME (1 ml) y carbonato de sodio (2M acuoso, 0,25 ml, 0,50 mmol), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 minutos en un microondas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida y al residuo en bruto se añadió DMF (1 ml), acetonitrilo (0,5 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para obtener el producto Ejemplo 324. El producto como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 572 el isómero más activo.

Isómero 1:

5-fluoro-2-[3-(4-isoquinolil)-6-metoxi-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 571):

ES/MS: 468,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 8,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,76 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

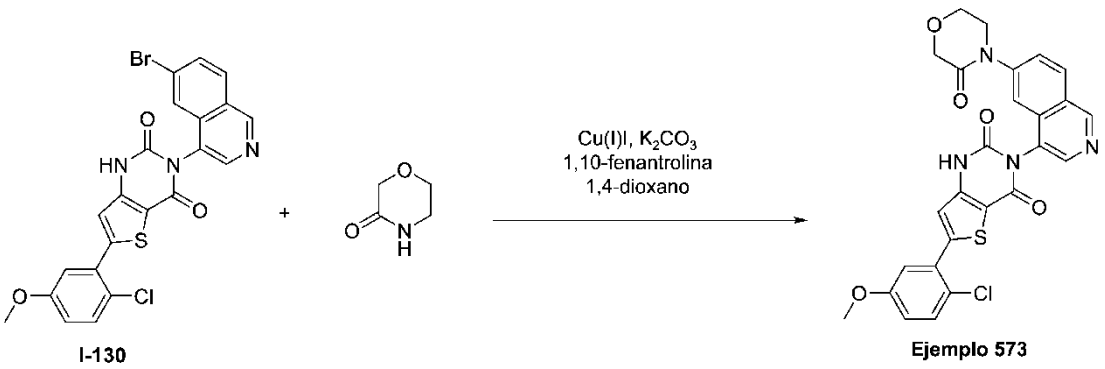
Isómero 2:

5-fluoro-2-[3-(4-isoquinolil)-6-metoxi-2,4-dioxo-1H-quinazolin-7-il]-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 572):

ES/MS: 468,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 8,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,76 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Procedimiento 79: Preparación del Ejemplo 573:



6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(6-(3-oxomorfolino)isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 573): A una solución de 3-(6-bromoisoquinolin-4-il)-6-(2-cloro-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**I-130**) (50 mg, 0,097 mmol), morfolin-3-ona (12 mg, 0,12 mmol), y 1,10-fenantrolina (3,5 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), carbonato de potasio (27 mg, 0,19 mmol) y yoduro de cobre (7,4 mg, 0,39 mmol) se añadieron y se desgasificó con argón durante 1 minuto. La mezcla se agitó a 130 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y

se concentró. La mezcla se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

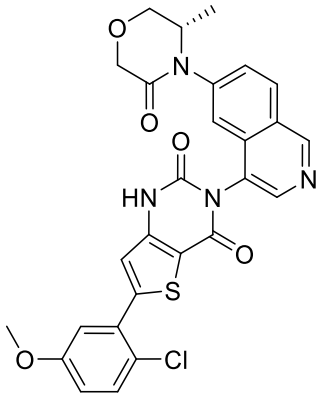
ES/MS: 534,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,09 – 3,78 (m, 7H).

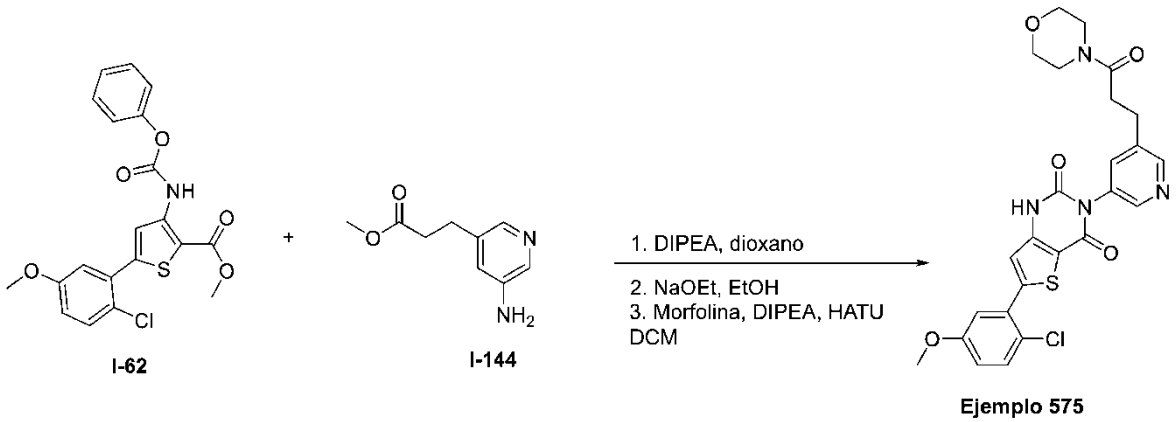
Ejemplo 574:

El siguiente ejemplo se preparó de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 79 y se muestra a continuación en la Tabla 33. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 79 se indican en la última columna de la Tabla 33 – "Cambios en el Procedimiento 79: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 33: Ejemplo 574

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 79: Diferentes reactivos/materiales de partida
574		549,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,59 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 6,1, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dt, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,47 – 4,03 (m, 4H), 3,89 (s, 4H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H).	(5S)-5-metilmorfolin-3-ona

Procedimiento 80: Preparación del Ejemplo 575



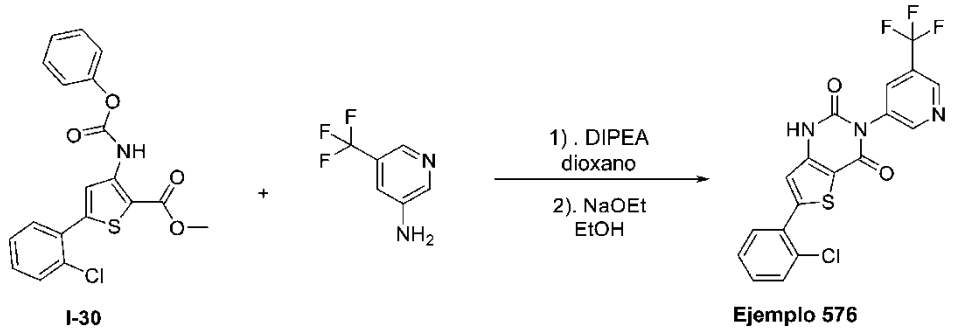
6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-[5-(3-morfolino-3-oxo-propil)-3-piridil]-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 574): A una solución de 5-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-62**) (100 mg, 0,24 mmol) en dioxano seco (1 ml) se le añadió DIPEA (84 µl, 0,48 mmol) seguido de 3-(5-amino-3-piridil)propanoato de metilo (**I-144**) (52 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche, después de lo cual la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A una suspensión del producto en bruto en EtOH (2 ml), se le añadió gota a gota una solución de etóxido de sodio (21 % en peso de solución en EtOH) hasta que la mezcla de reacción se volvió una solución homogénea. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el sólido obtenido se filtró y se lavó con acetonitrilo y agua. El producto sólido se secó al vacío durante la noche. El intermedio ácido (43 mg, 0,094 mmol) se tomó en DCM (1 ml) seguido de la adición de DIPEA (49 µl, 0,28 mmol), morfolina (12 µl, 0,14 mmol), HATU (43 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se

enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con TFA y se concentró a presión reducida. Al residuo bruto se le añadió DMF (1 ml), acetonitrilo (0,5 ml), TFA (0,3 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el compuesto del título.

ES/MS: 526,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,20 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,52 (q, J = 4,4 Hz, 4H), 3,44 (dt, J = 6,9, 3,4 Hz, 4H), 3,01 – 2,88 (m, 2H), 2,73 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 2H).

Procedimiento 81: Ejemplo 576:



I-30 Ejemplo 576

6-(2-clorofenil)-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 576): A un vial de dracma con 5-(2-clorofenil)-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-30)** (40 mg, 0,103 mmol) y 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (25 mg, 0,155 mmol) se le añadió DIPEA (35,9 µl,

0,206 mmol) y dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo en bruto resultante se añadió después EtOH (1 ml) y NaOEt (98,5 µl, de 21 % en EtOH, 0,304 mmol). La mezcla de reacción se agitó, después, a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (0,5 ml), agua (0,5 ml) y TFA (0,08 ml), después se filtró a través de un acrodisc. El filtrado combinado se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 10 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 30 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 576** como una sal de trifluoroacetato.

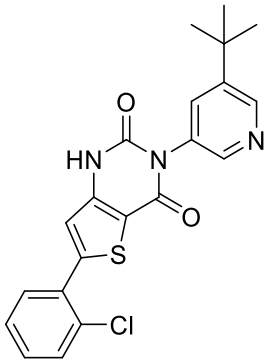
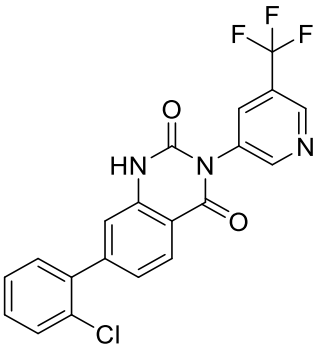
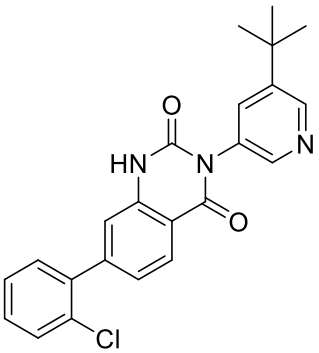
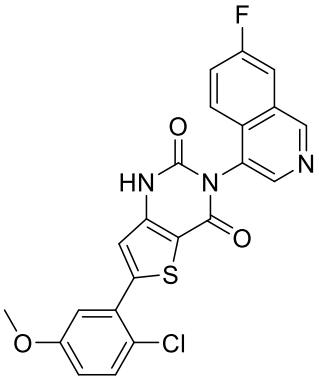
ES/MS: 424,1 (M^+).

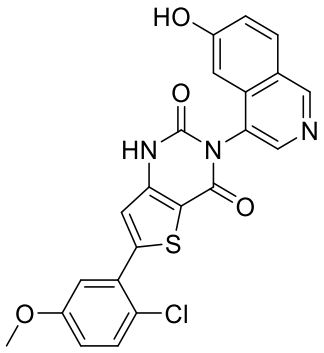
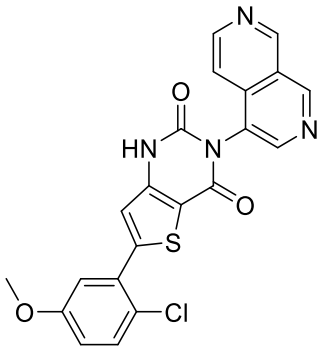
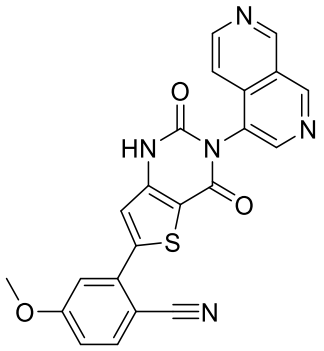
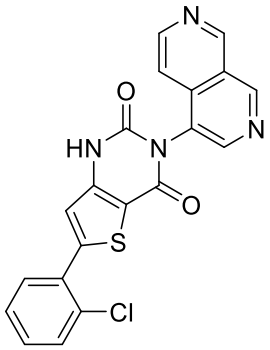
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,12 – 9,03 (m, 1H), 8,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,29 (s, 1H).

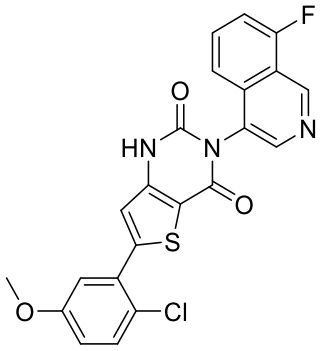
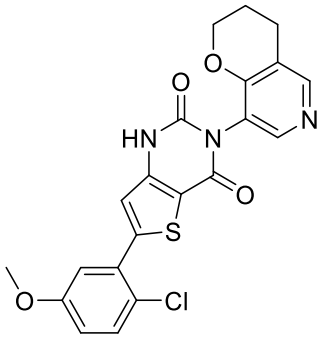
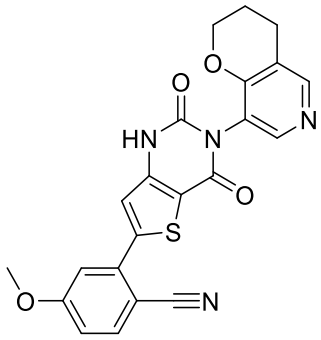
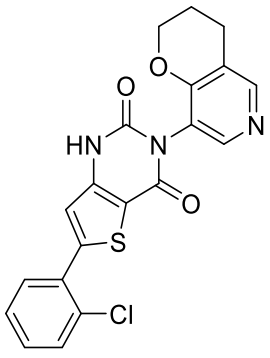
Ejemplos 577-612:

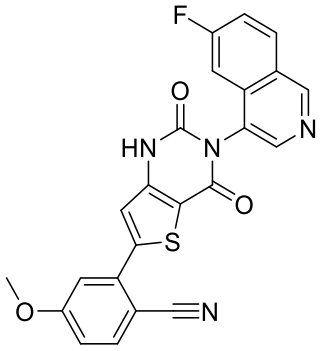
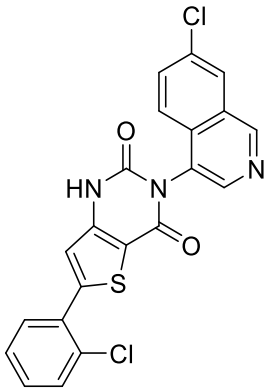
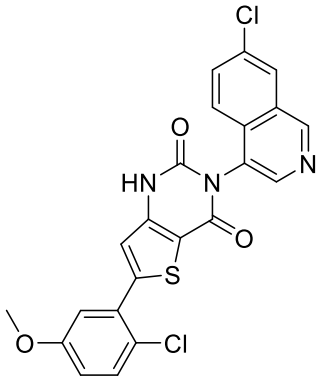
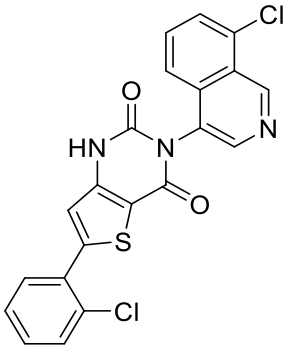
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 81 y se muestran a continuación en la Tabla 34. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 81 se indican en la última columna de la Tabla 34 – “Cambios en el Procedimiento 81: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

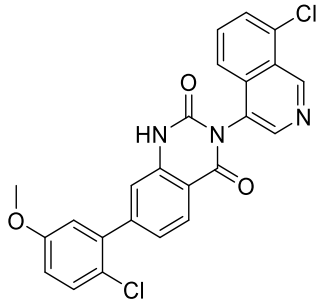
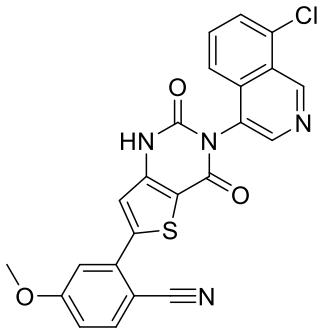
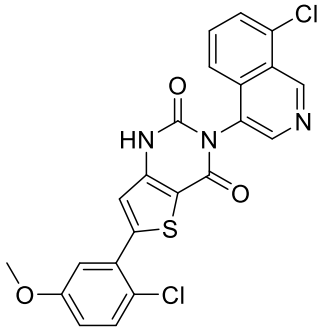
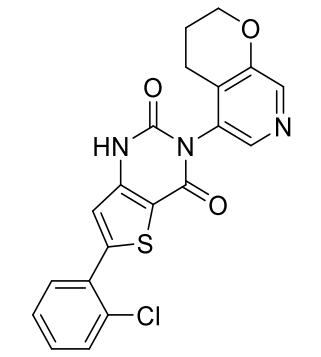
Tabla 34: Ejemplos 577-612

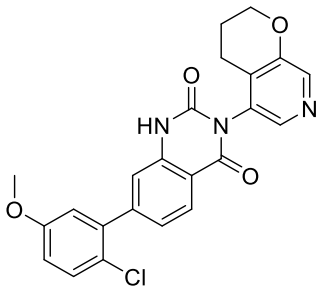
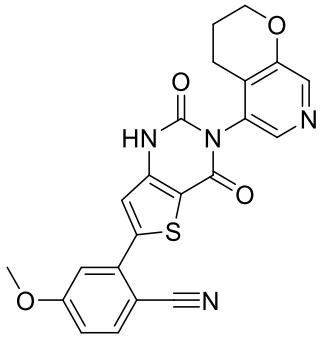
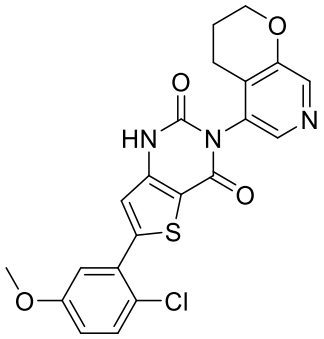
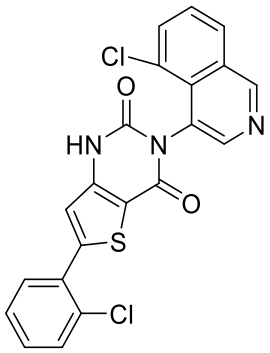
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 81: Diferentes reactivos/materiales de partida
577		412,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 1,36 (s, 9H).	I-30; 5-(terc-butil)piridin-3-amina
578		418,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,86 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 3H), 7,36 – 7,26 (m, 2H).	I-28; 5-(trifluorometil)piridin-3-amina
579		406,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,78 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 3H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).	I-28; 5-(terc-butil)piridin-3-amina
580		454,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).	I-62, I-159

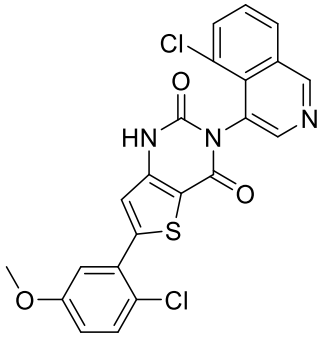
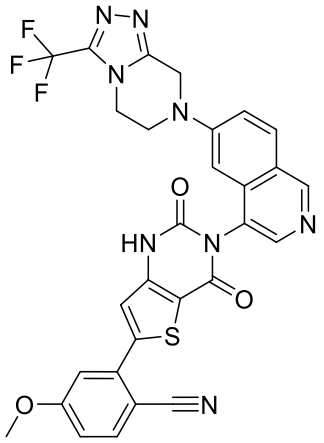
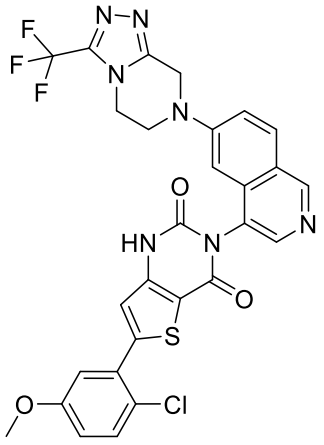
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 81: Diferentes reactivos/materiales de partida
581		452,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,38 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).	I-62, I-161
582		437,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,32 (s, 1H), 9,72 – 9,66 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,0, 1,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).	I-62, I-163
583		428,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,39 (s, 1H), 9,68 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).	I-63, I-163
584		407,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,32 (s, 1H), 9,74 – 9,59 (m, 2H), 8,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,77 – 8,69 (m, 1H), 7,89 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,81 – 7,64 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,41 – 7,26 (m, 1H).	I-30, I-163

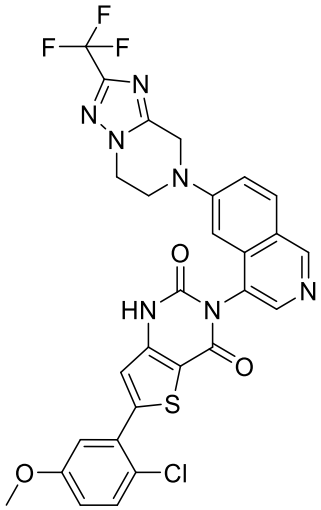
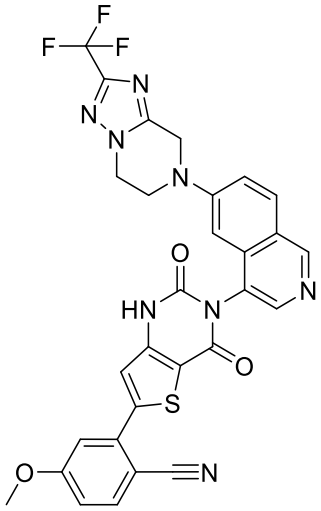
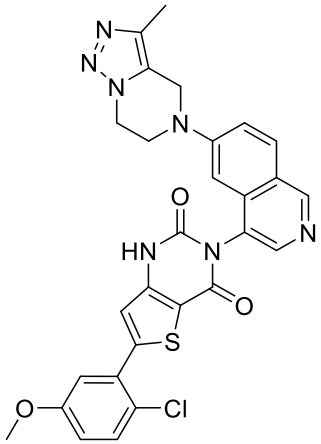
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 81: Diferentes reactivos/materiales de partida
585		454,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 11,3, 8,1 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).	I-62, 7-naftiridin-8-fluoroisoquinolin-4-amina
586		442,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,08-1,97 (m, 2H).	I-62, I-164
587		433,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,41 (s, 1H), 8,63 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 4,43 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,92 (q, J = 8,6, 7,5 Hz, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H).	I-63, I-164
588		412,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,30 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,39 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,00 (p, J = 6,1 Hz, 2H).	I-30, I-164

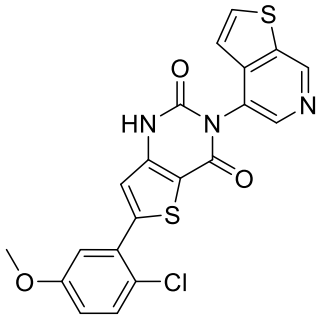
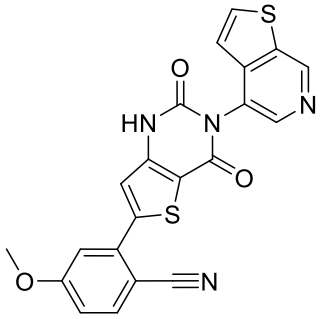
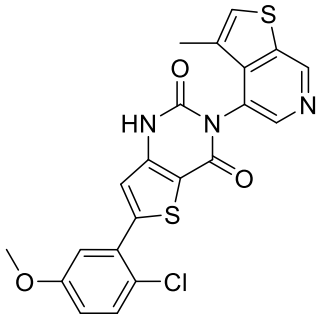
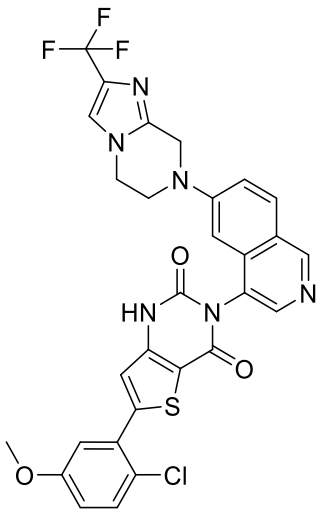
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 81: Diferentes reactivos/materiales de partida
589		445,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 10,3, 2,5 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).	I-63; 6-fluoroisoquinolin-4-amina
590		440,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,30 (s, 1H), 9,42 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,58 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (s, 1H).	I-30, 7-cloroisoquinolin-4-amina
591		470,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).	I-62, 7-cloroisoquinolin-4-amina
592		440,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,32 (s, 1H), 9,67 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 2H), 7,34 (s, 1H).	I-30, 8-cloroisoquinolin-4-amina

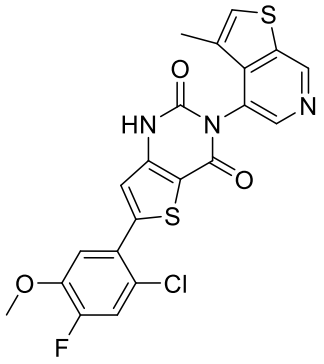
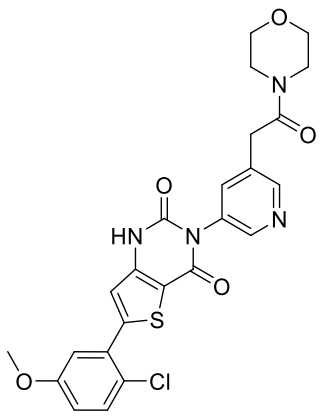
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 81: Diferentes reactivos/materiales de partida
593		464,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,89 (s, 1H), 9,68 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).	I-132, 8-cloroisoquinolin-4-amina
594		461,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,38 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 3,95 (s, 3H).	I-63, 8-cloroisoquinolin-4-amina
595		470,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,32 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,8, 6,0 Hz, 2H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).	I-62; 8-cloroisoquinoli-4-amina
596		412,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 5,8, 4,2 Hz, 2H), 2,56 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H).	I-30; I-165

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 81: Diferentes reactivos/materiales de partida
597		436,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 5,9, 4,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,54 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H).	I-132; I-165
598		433,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,63-2,52 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H).	I-63; I-165
599		442,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 5,9, 4,3 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,56-2,50 (m, 2H), 1,91 (dd, J = 6,4, 4,4 Hz, 2H).	I-62; I-165
600		440,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,33 (s, 1H).	I-30, 5-cloroisoquinolin-4-amina

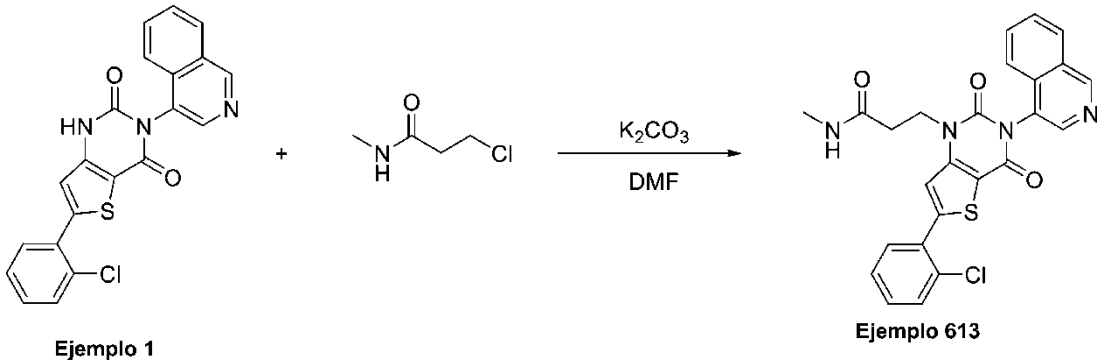
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 81: Diferentes reactivos/materiales de partida
601		470,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,30 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).	I-62, 5-cloroisoquinolin-4-amina
602		616,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 4,34 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).	I-139, I-63
603		625,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,26 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,34 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H).	I-139, I-62

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 81: Diferentes reactivos/materiales de partida
604		625,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,27 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,44 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H).	I-140, I-62
605		616,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 – 7,23 (m, 3H), 5,06 (s, 2H), 4,44 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).	I-140, I-63
606		571,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,4, 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,94 – 4,79 (m, 2H), 4,47 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,13 (q, J = 4,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).	I-142, I-62

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 81: Diferentes reactivos/materiales de partida
607		441,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 9,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 5,5, 0,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).	I-138, I-62
608		432,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,4, 0,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).	I-138, I-63
609		455,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,21 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	I-149, I-62
610		625,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,25 – 4,15 (m, 4H), 3,86 (s, 3H).	I-150, I-62

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 81: Diferentes reactivos/materiales de partida
611		474,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,45 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,22 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	I-149, I-61
612		513,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,19 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 10,3, 2,1 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (d, J = 5,1 Hz, 6H), 3,48 (t, J = 4,7 Hz, 2H).	I-152, I-62

Procedimiento 82: Ejemplo 613:



Ejemplo 1

Ejemplo 613

3-(6-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-metilpropanamida. (Ejemplo 613): A una solución de

Ejemplo 1 (40,0 mg, 0,098 mmol) en DMF (2,00 ml) se le añadió 3-cloro-N-metil-propanamida (47,9 mg, 0,394 mmol) y carbonato de potasio (27,2 mg, 0,197 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C, 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (0,5 ml), MeOH (1 ml) y TFA al 0,1 %. La mezcla se filtró a través de un acrodisc, y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 10 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 30 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 613** como una sal de trifluoroacetato.

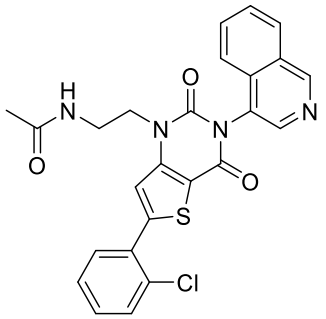
ES/MS: 491,3 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,89 – 7,75 (m, 4H), 7,72 (dd, *J* = 6,0, 3,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 4,44 – 4,23 (m, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H).

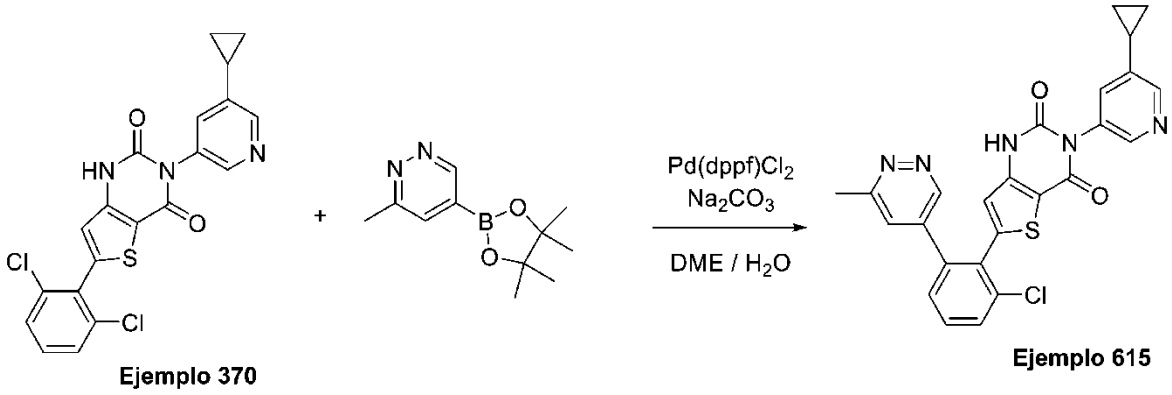
Ejemplo 614:

El siguiente ejemplo se preparó de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 82 y se muestra a continuación en la Tabla 35. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 82 se indican en la última columna de la Tabla 35 – “Cambios en el Procedimiento 82: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 35: Ejemplo 614

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 82: Diferentes reactivos/materiales de partida
614		491,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 – 7,83 (m, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 3H), 7,72 (dd, J = 5,9, 3,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 4,26-4,09 (m, 2H), 3,37 (s,2H), 1,65 (s, 3H).	N-(2-cloroetil)acetamida

Procedimiento 83: Ejemplo 615:



Ejemplo 370 Ejemplo 615

6-(2-cloro-6-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-3-(5-ciclopropilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 615): A un vial de microondas con 3-(5-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(2,6-diclorofenil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **(Ejemplo 370)** (25 mg, 0,058 mmol) se añadió 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (18 mg, 0,087 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (6,4 mg, 0,0087 mmol), carbonato de

sodio (2M acuoso, 0,058 ml, 0,116 mmol) y DME (2 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. El producto en bruto se diluyó con MeOH/DCM al 20 %, se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en una mezcla de DMF (1 ml), MeOH (1 ml) y agua (0,1 ml con 0,1 % de TFA), y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 10 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 30 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 615** como una sal de trifluoroacetato.

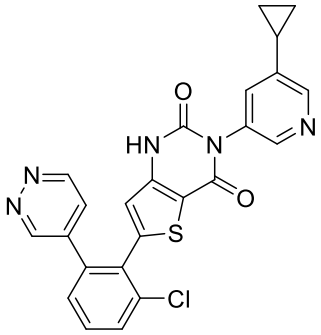
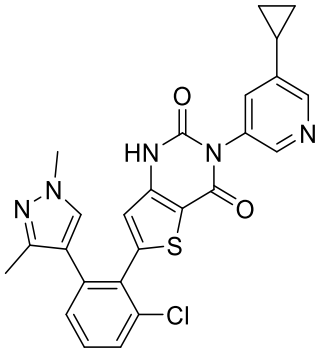
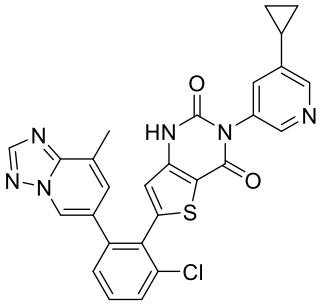
ES/MS: 488,0 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,12 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,02 (tt, J = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,08 – 1,00 (m, 2H), 0,78 – 0,73 (m, 2H).

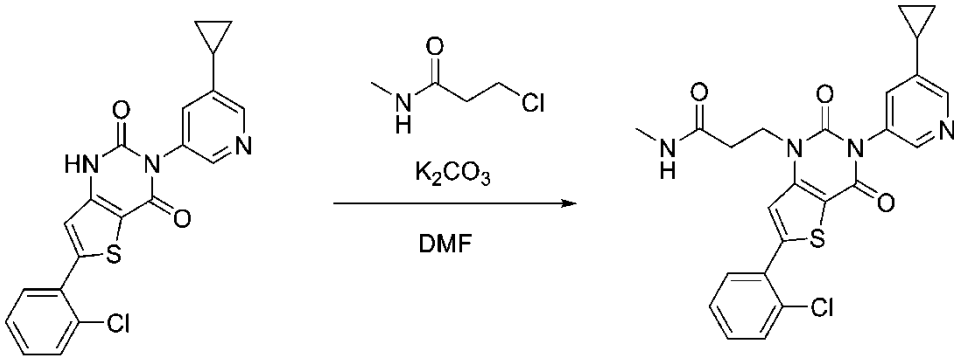
Ejemplos 616-618:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 83 y se muestran a continuación en la Tabla 36. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 83 se indican en la última columna de la Tabla 36 – “Cambios en el Procedimiento 83: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 36: Ejemplos 616-618

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 83: Diferentes reactivos/materiales de partida
616		474,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,10 (s, 1H), 9,25 (dd, J = 5,3, 1,2 Hz, 1H), 9,19 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,08 – 1,01 (m, 2H), 0,78 – 0,71 (m, 2H).	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina
617		490,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,08 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,04 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,11 – 1,00 (m, 2H), 0,77 (dt, J = 6,7, 4,5 Hz, 2H).	Ácido (1,3-dimetilpirazol-4-il)borónico
618		527,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,08 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,01 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,08 – 1,00 (m, 2H), 0,78 – 0,70 (m, 2H).	8-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Procedimiento 84: Ejemplo 619:



Ejemplo 130 **Ejemplo 619**

3-(6-(2-clorofenil)-3-(5-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-metilpropanamida (Ejemplo 619): A una solución de 6-(2-clorofenil)-3-(5-ciclopropil-3-piridil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona **(Ejemplo-130)** (20,0 mg, 0,0505 mmol) en DMF (2,00 ml) se le añadió 3-cloro-N-metil-propanamida (12,3 mg, 0,101 mmol) y carbonato de potasio (14 mg, 0,101 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, y se añadió una mezcla de agua (1 ml), MeOH (1 ml) y TFA al 0,1 %. La mezcla se filtró a través de un acrodisc, y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 10 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 30 mm) para producir el compuesto del título del **Ejemplo 619** como una sal de trifluoroacetato.

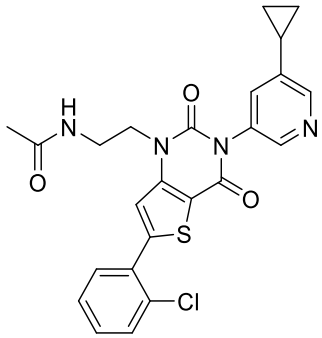
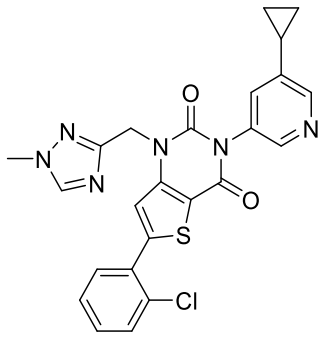
ES/MS: 481,20 (M+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,84 (dd, *J* = 5,9, 3,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 3H), 4,28 (dd, *J* = 8,1, 6,4 Hz, 2H), 2,56-2,54 (m, 5H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,10 – 1,03 (m, 2H), 0,79-0,75 (m, 2H).

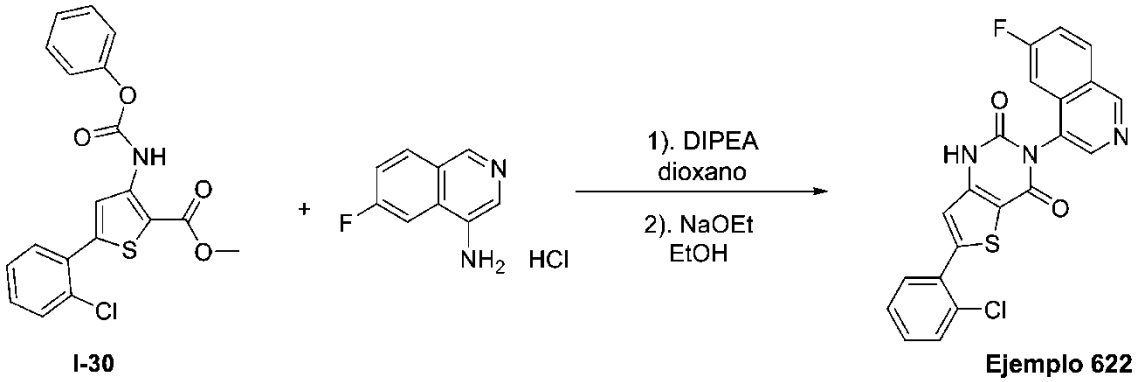
Ejemplos 620-621:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 84 y se muestran a continuación en la Tabla 37. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 84 se indican en la última columna de la Tabla 37 – "Cambios en el Procedimiento 84: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 37: Ejemplos 620-621

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 84: Diferentes reactivos/materiales de partida
620		481,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 6,0, 3,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,48-7,47 (m, 1H), 4,12 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 2,12 – 1,97 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,12 – 1,01 (m, 2H), 0,82 – 0,71 (m, 2H).	N-(2-cloroetil)acetamida
621		491,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,44 – 8,39 (m, 2H), 7,82 – 7,73 (m, 2H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,08 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,15 – 1,01 (m, 2H), 0,85 – 0,73 (m, 2H).	3-(clorometil)-1-metil-1,2,4-triazol

Procedimiento 85: Ejemplo 622:

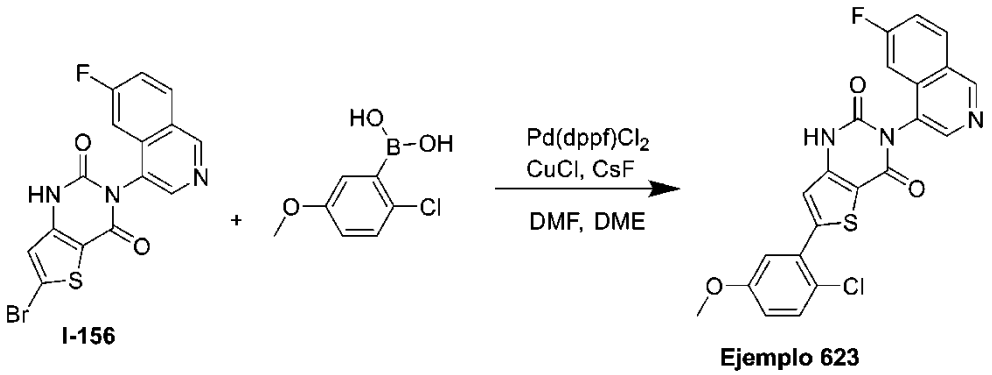


6-(2-clorofenil)-3-(6-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 622): A un vial de dracma con 5-(2-clorofenil)-3-(fenoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-30)** (250 mg, 0,645 mmol) y clorhidrato de 6-fluoroisoquinolin-4-amina (154 mg, 0,774 mmol) se le añadió DIPEA (225 µl, 0,1,29 mmol) y dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo en bruto resultante se añadió después EtOH (3 ml) y NaOEt (614 µl, 21 % en EtOH, 1,9 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a 80 °C durante 4 horas. La reacción se diluyó con HCl 1N (0,5 ml). El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el producto **Ejemplo 622.**

ES/MS: 424,1 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,1, 5,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 10,3, 2,5 Hz, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,70 (ddd, J = 7,9, 3,8, 2,3 Hz, 2H), 7,56 – 7,52 (m, 2H), 7,33 (s, 1H).

Procedimiento 86: Ejemplo 623:



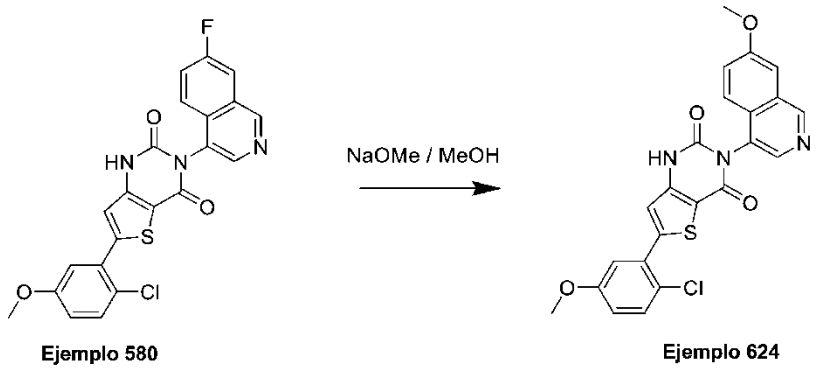
6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(6-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 623): A un vial de microondas con 6-bromo-3-(6-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **(I-156)** (150 mg, 0,382 mmol) se añadió (ácido 2-cloro-5-metoxi-fenil)borónico (107 mg, 0,574 mmol), DMF (3 ml) y DME (3 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 1 minuto. A esta mezcla se le añadió [1,1'-Bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (62,5 mg, 0,076 mmol), cloruro de cobre (I) (22,7 mg, 0,229 mmol) y fluoruro de cesio (174 mg, 1,15 mmol), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C 60 min. El recipiente de reacción se enfrió y se añadió agua gota a gota hasta que se completó la precipitación. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El producto sólido se secó para dar el compuesto del título **Ejemplo 623**.

ES/MS: 454,13 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,2, 5,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,60

(dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 2,6 Hz, 3H).

Procedimiento 87: Ejemplo 624:



Ejemplo 580 Ejemplo 624

6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(7-metoxiisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 580): A un vial se le añadió 6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(7-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **(Ejemplo 580)** (6 mg, 0,013 mmol), DMSO (0,5 ml) y NMP (0,5 ml), seguido de metóxido de sodio (0,3 ml, 25 % en MeOH). La mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. A la mezcla de reacción en bruto se le añadió una mezcla de DMF/MeOH/agua (1/1/0,2 ml) y una gota de TFA. La mezcla se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: Gemini 10 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 30 mm) para dar el producto **Ejemplo 624**.

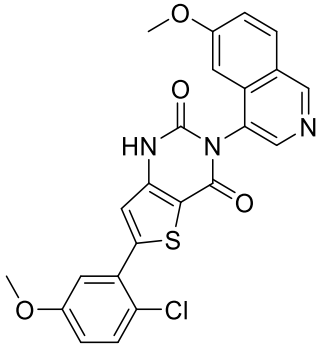
ES/MS: 466,1 (M^+).

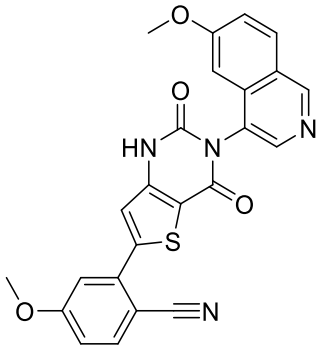
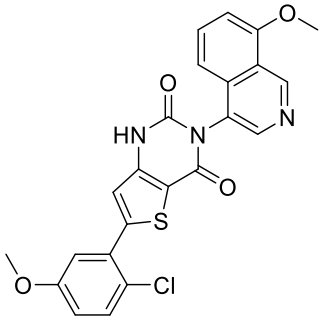
^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Ejemplos 625-627:

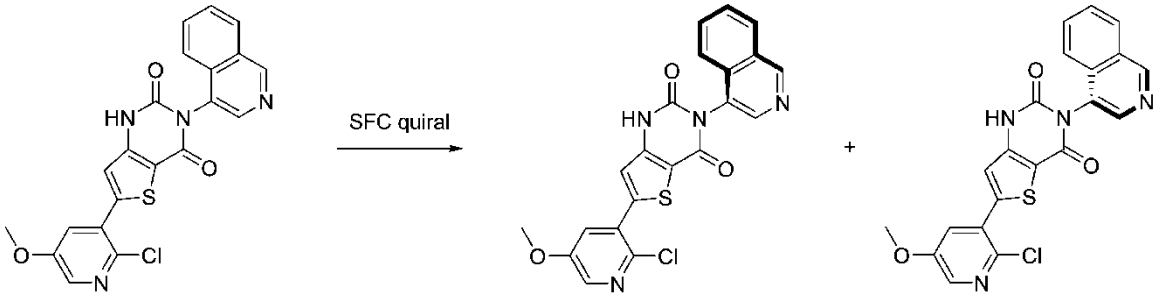
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 87 y se muestran a continuación en la Tabla 38. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el Procedimiento 87 se indican en la última columna de la Tabla 38 – "Cambios en el Procedimiento 87: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 38: Ejemplos 625-627

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 87: Diferentes reactivos/materiales de partida
625		466,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 5,6, 2,7 Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).	Ejemplo 623

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 87: Diferentes reactivos/materiales de partida
626		457,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).	Ejemplo 589
627		466,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,74 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).	Ejemplo 585

Procedimiento 88: Ejemplo 628 y Ejemplo 629:



Ejemplo 364 | Isómero 1 **Ejemplo 628** | Isómero 2 **Ejemplo 629**

6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 628 y Ejemplo 629): 6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 364**) como una

mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna de IB 5um 21 x 250 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 628 el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 628)

ES/MS: 437,15 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 – 8,25 (m, 2H), 7,88 – 7,72 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

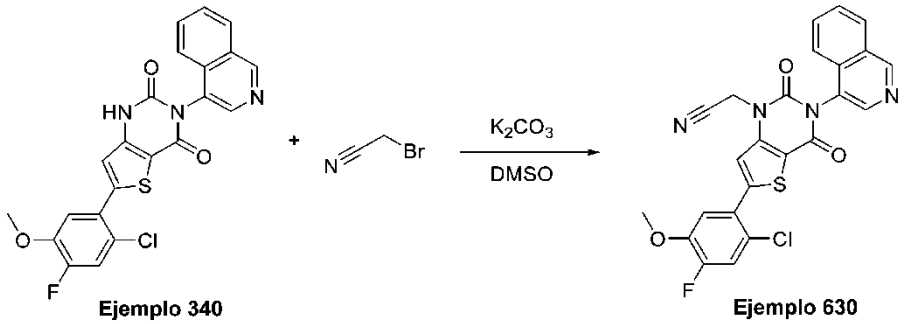
Isómero 2:

6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 629)

ES/MS: 437,15 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 9,44-9,39 (m, 1H), 8,57-5,52 (m, 1H), 8,42 – 8,15 (m, 2H), 7,85-7,74 (m, 4H), 7,54 – 7,31 (m, 1H), 4,05 – 3,80 (m, 3H).

Procedimiento 89: Ejemplo 630:

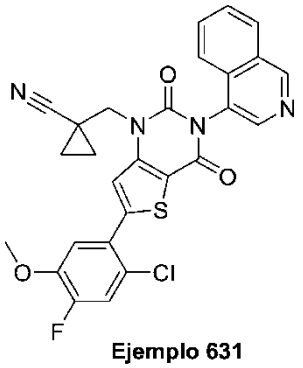


2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (Ejemplo 630): A una solución en agitación de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 340) (sal de HCl) (100 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.), en DMSO (3 ml), se añadió 2-bromoacetonitrilo (29 mg, 0,25 mmol) seguido por K_2CO_3 (85 mg, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (0,2 ml) y TFA (0,5 ml), y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el producto del Ejemplo 630 como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 492,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,90 – 7,72 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,43 – 5,27 (m, 2H), 3,99 (s, 3H).

Ejemplo 631:



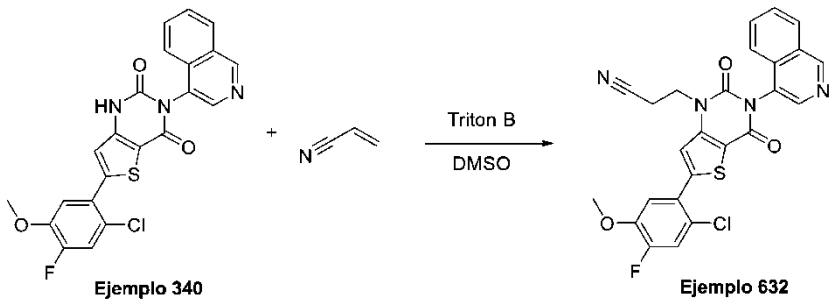
Ejemplo 631

1-[[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]metil]ciclopropancarbonitrilo (Ejemplo 631). Se preparó de manera análoga al Ejemplo 630, al sustituir 2-bromoacetonitrilo con 1-(bromometil)ciclopropanocarbonitrilo.

ES/MS: 532,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,52 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,92 – 7,71 (m, 3H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,45 – 1,27 (m, 4H).

Procedimiento 90: Ejemplo 632:



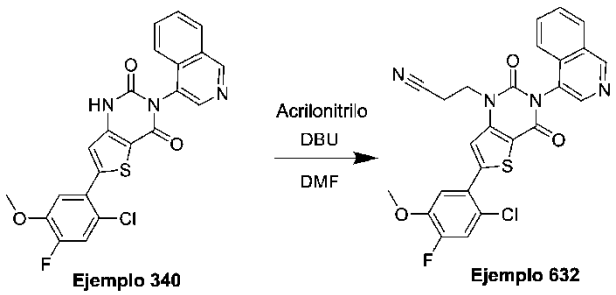
Ejemplo 340 Ejemplo 632

2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (Ejemplo 632): A una solución en agitación de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 340) (sal de HCl) (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.), en DMSO (0,46 ml, 0,22 M), se añadió acrilonitrilo (0,13 ml, 2,0 mmol, 20 equiv.) seguido de hidróxido de benciltrimetilamonio (54 µl, 0,12 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 80 °C, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (0,2 ml) y TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción después se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto del Ejemplo 632 como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 506,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 8,01 – 7,89 (m, 2H), 7,88 – 7,71 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,45 (ddt, J = 20,9, 14,2, 6,9 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Ejemplo 632:



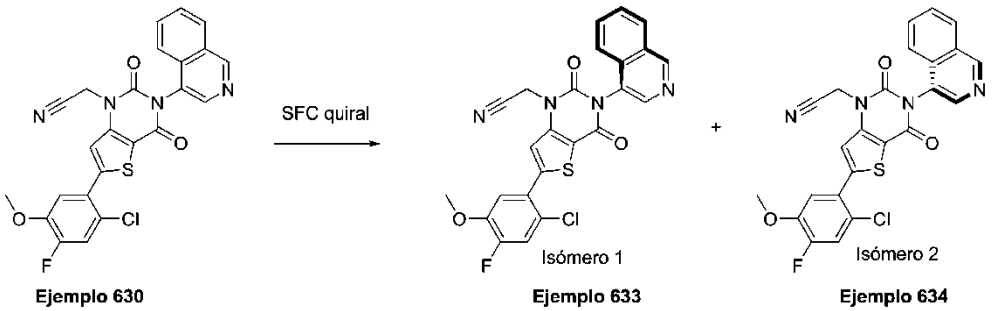
Ejemplo 340 Ejemplo 632

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 632): A una solución agitada de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 340**) (800 mg, 1,76 mmol), en DMF (2 ml), se le añadió acrilonitrilo (3,46 ml, 52,9 mmol) seguido de DBU (0,79 ml, 5,29 mmol). La mezcla de reacción agitada durante 16 horas a 80 °C bajo una atmósfera N_2, después de lo cual la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Después, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del **Ejemplo 632.**

ES/MS: 506,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,72 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,59 – 4,29 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Procedimiento 91: Ejemplo 633 y Ejemplo 634:



2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (Ejemplo 633 y Ejemplo 634): 2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo

(Ejemplo 630) como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna IK 5um 4,6 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 50 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 633 el isómero más activo.

Isómero 1:

2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (Ejemplo 633)

ES/MS: 492,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,89 – 7,72 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,43 – 5,27 (m, 2H), 3,99 (s, 3H).

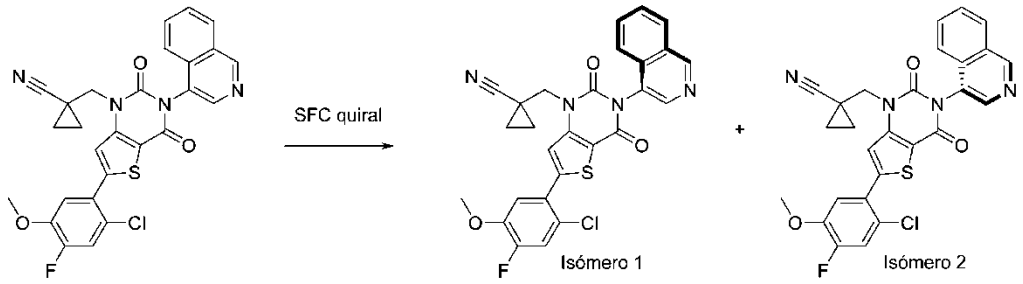
Isómero 2:

2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (Ejemplo 634)

ES/MS: 492,8 (M+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 7,99 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,89 – 7,72 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,43 – 5,27 (m, 2H), 3,99 (s, 3H).

Procedimiento 92: Ejemplo 635 y Ejemplo 636:



1-[[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]metil]ciclopropancarbonitrilo (Ejemplo 635 y Ejemplo 636): 1-[[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]metil]ciclopropancarbonitrilo (Ejemplo 631) como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna de IC de 4,6 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 50 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 635 el isómero más activo.

Isómero 1:

1-[[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]metil]ciclopropancarbonitrilo (Ejemplo 635)

ES/MS: 532,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,71 (m, 3H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,45 – 1,25 (m, 4H).

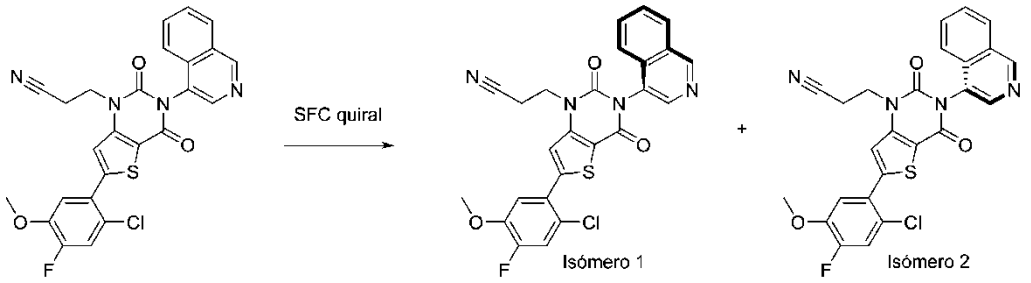
Isómero 2:

2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (Ejemplo 636)

ES/MS: 532,7 (M+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,71 (m, 3H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,45 – 1,27 (m, 4H).

Procedimiento 93: Ejemplo 637 y Ejemplo 638:



Ejemplo 632 **Ejemplo 637** **Ejemplo 638**

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 637 y Ejemplo 638): 3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 632) como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna de IB 5um 4,6 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 637 el isómero más activo.

Isómero 1:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 637)

ES/MS: 506,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (qd, J = 7,2, 1,4 Hz, 2H), 7,80 – 7,71 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,45 (ddt, J = 20,8, 14,1, 6,9 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

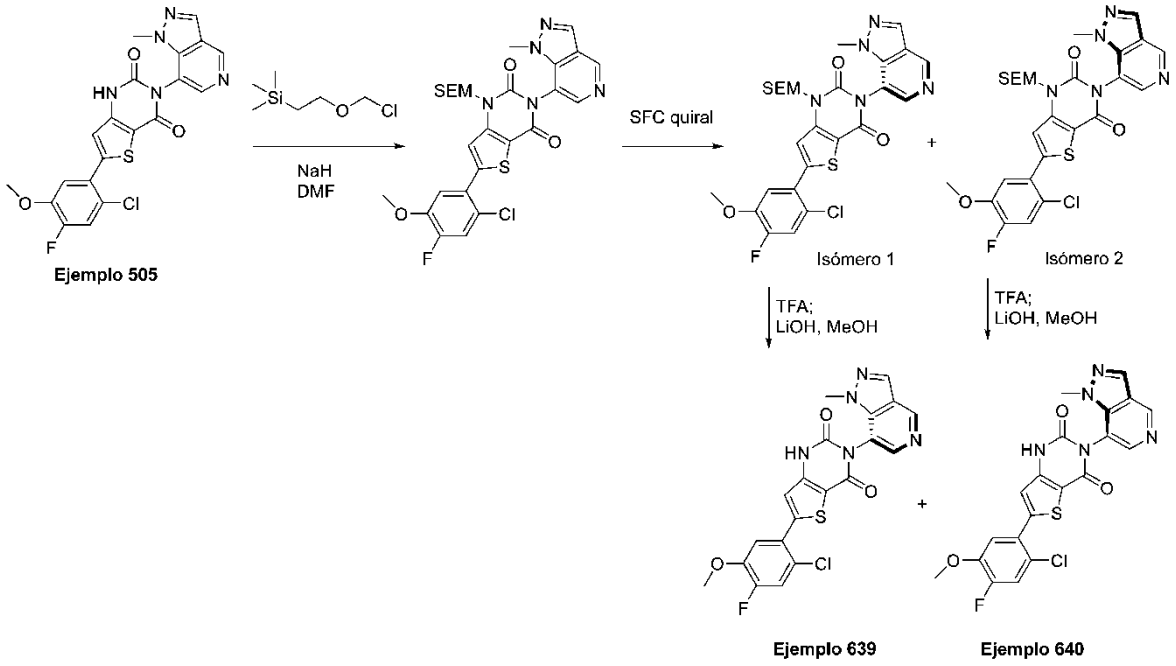
Isómero 2:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 638)

ES/MS: 506,7 (M+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 8,01 – 7,88 (m, 2H), 7,88 – 7,71 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,55 – 4,37 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Procedimiento 94: Ejemplo 639 y Ejemplo 640:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. A una solución en agitación de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 505) (2,1 g, 4,59 mmol, 1 equiv.) en DMF (15 ml) a 0 °C se le añadió NaH (60 % de dispersión en peso en aceite mineral; 0,264 g, 6,88 mmol, 1,5 equiv.), y la mezcla se agitó durante 45 minutos, después de lo cual se añadió 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (0,89 ml, 5,05 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añadió $NaHCO_3$ (sat. ac.) (10 ml), seguido de EtOAc (100 ml). Las particiones se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 587,8 (M+).

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 639 y Ejemplo 640):

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna de IC de 21 x 250 mm con cosolvente de MeOH al 40 %) para proporcionar dos enantiómeros, que se llevaron a cabo por separado.

Isómero 1:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 639):

A un vial de 20 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Isómero 1) (61,4 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), seguido de TFA (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y posteriormente se concentró a presión reducida. A una solución en agitación del material en bruto en MeOH/H_2O (1 ml, 0,1 M) a ta se le añadió LiOH (6,1 mg, 0,26 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se añadió TFA (0,5 ml). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se volvió a disolver en DMSO/ácido trifluoroacético (4,0 ml; 4:1), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 639** como una sal de trifluoroacetato. La

estereoquímica del **Ejemplo 639** se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 639** el isómero menos activo.

ES/MS: 457,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,53 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,57 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

Isómero 2:

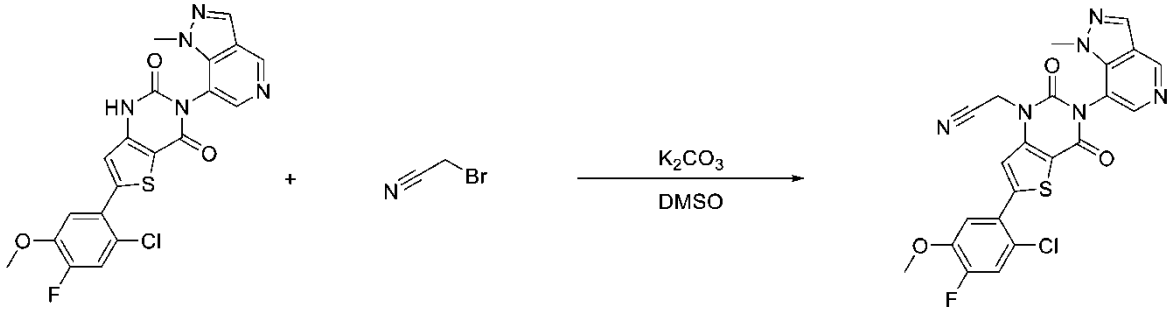
6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 640):

A un vial de 20 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Isómero 2) (61 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), seguido de TFA (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y posteriormente se concentró a presión reducida. A una solución en agitación del material en bruto en MeOH/H_2O (1 ml, 0,1 M) a ta se le añadió LiOH (6,1 mg, 0,26 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora después de lo cual se añadió TFA (0,5 ml). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se volvió a disolver en DMSO/ácido trifluoroacético (4,0 ml; 4:1), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 640** como una sal de trifluoroacetato. La estereoquímica del **Ejemplo 640** se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 640** el isómero más activo.

ES/MS: 457,8 (M+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,53 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,58 (d, J = 16,9 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

Procedimiento 95: Ejemplo 641:



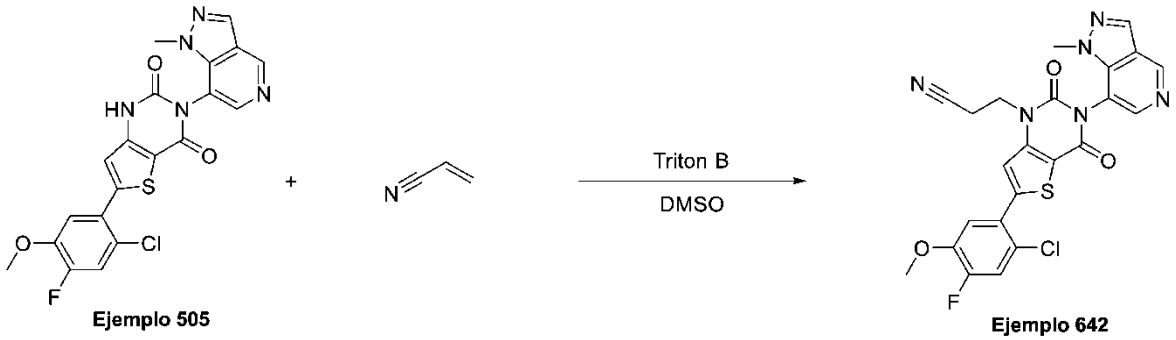
Ejemplo 505 Ejemplo 641

2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (Ejemplo 641): A un vial de 40 ml que contenía 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 505) (200 mg, 0,41 mmol), se añadió 2-bromoacetonitrilo (33,8 µl, 0,49 mmol), carbonato de potasio (168 mg, 1,21 mmol), y DMSO (6,00 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se filtró a través de Celite para eliminar todos los sólidos. La solución resultante después se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el compuesto del título del Ejemplo 641 como una sal trifluoroacetato.

ES/MS: 496,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,56 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,51 – 5,24 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

Procedimiento 96: Ejemplo 642:



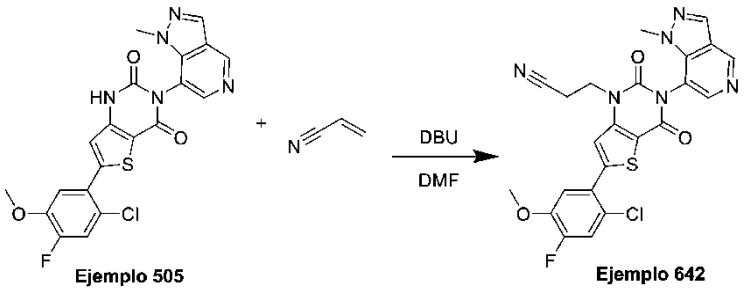
Ejemplo 505 Ejemplo 642

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 642): A un vial de reacción que contenía 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 505) (300 mg, 0,61 mmol) se añadió acrilonitrilo (0,80 ml, 12,1 mmol), Triton B (0,32 ml, 0,73 mmol) y DMSO (3,00 ml). La mezcla resultante se selló y se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetonitrilo (2 ml), agua (0,4 ml) y TFA (0,08 ml), después se filtró a través de un acrodisc y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el compuesto del título del Ejemplo 642 como una sal trifluoroacetato.

ES/MS: 510,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,38 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,62 – 4,36 (m, 2H), 3,95 (m, 6H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Ejemplo 642:



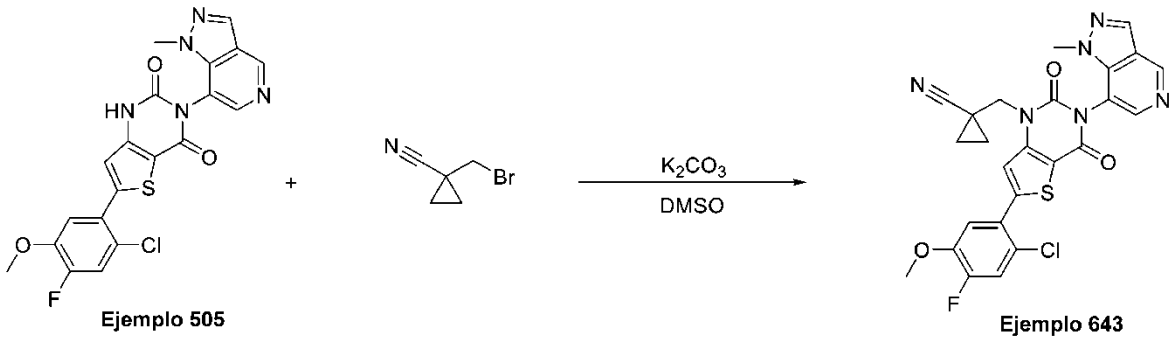
3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 642): A una solución agitada de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 505) (sal de HCl) (800 mg, 1,62 mmol), en DMF (2,89 ml, 0,56 M), se le añadió acrilonitrilo (3,18 ml, 48,6 mmol) seguido de DBU (0,48 ml, 3,24 mmol). La mezcla de reacción agitada durante 12 horas a 80 °C después de lo cual la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del Ejemplo 642.

ES/MS: 511,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 14,1, 6,9 Hz,

1H), 4,42 (dt, J = 14,3, 6,1 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 16,0 Hz, 6H), 3,09 (d, J = 13,1 Hz, 1H).

Procedimiento 97: Ejemplo 643:

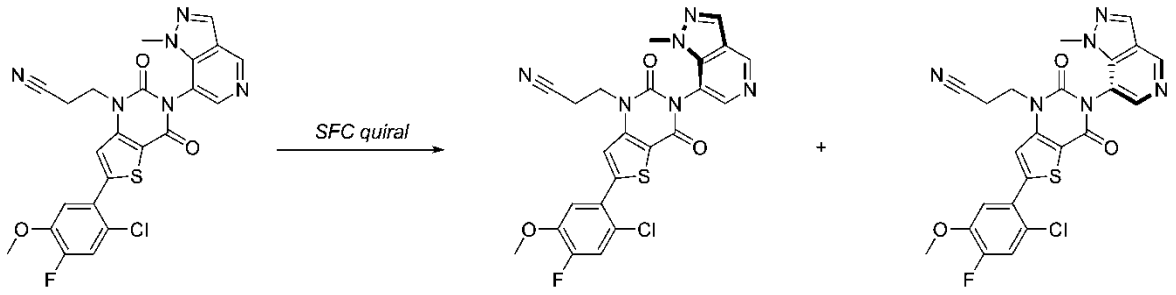


1-[[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]metil]ciclopropancarbonitrilo (Ejemplo 643): A un vial de 40 ml que contenía 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 505) (200 mg, 0,41 mmol), se añadió 1-(bromometil)ciclopropancarbonitrilo (77,7 mg, 0,49 mmol), carbonato de potasio (168 mg, 1,21 mmol), y DMSO (6,00 ml). La mezcla resultante se selló, se agitó a 80 °C durante dos horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite para eliminar todos los sólidos. La solución resultante después se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del Ejemplo 643 como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 536,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,42 (s, 1H), 8,63 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 75,8, 15,3 Hz, 2H), 3,96 (m, 6H), 1,45 – 1,30 (m, 4H).

Procedimiento 98: Ejemplo 644 y Ejemplo 645:



Ejemplo 642 | Isómero 1 **Ejemplo 644** | Isómero 2 **Ejemplo 645**

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilodiona (Ejemplo 644 y Ejemplo 645): 3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo; (Ejemplo 642) como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4 x 100 mm con cosolvente EtOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al Ejemplo 438, siendo el Ejemplo 644 el isómero más activo.

Isómero 1:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 644)

ES/MS: 510,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,48 (ddt, J = 52,3, 14,3, 6,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Isómero 2:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 645)

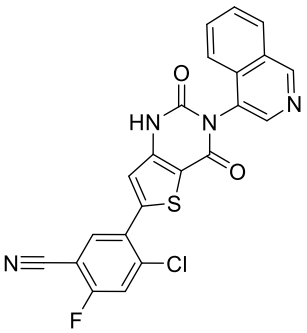
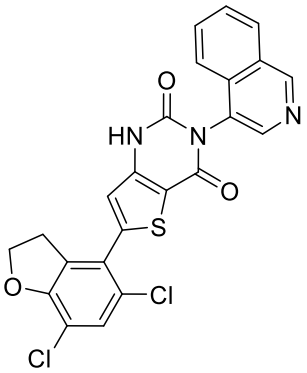
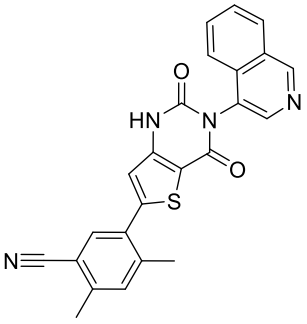
ES/MS: 510,7 (M^+).

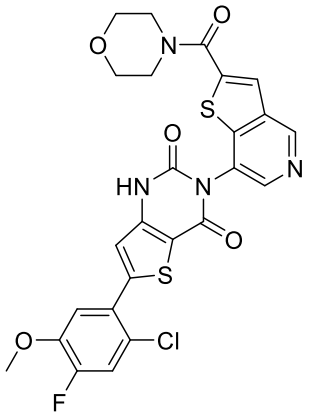
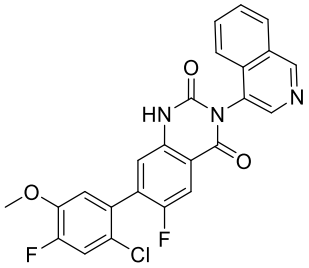
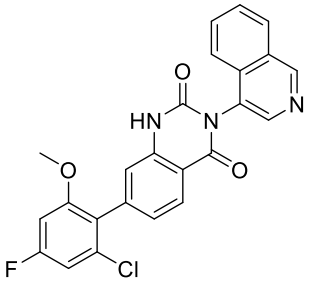
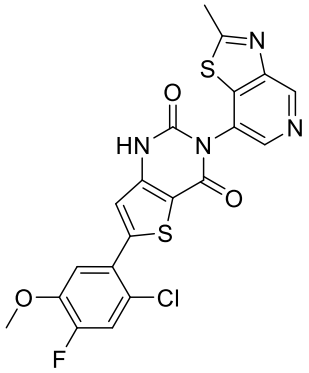
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,48 (ddt, J = 52,3, 14,4, 6,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

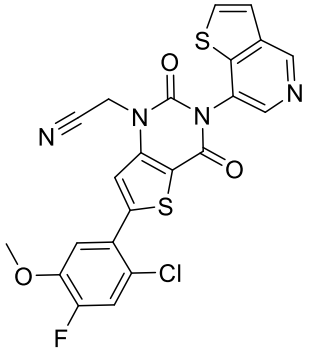
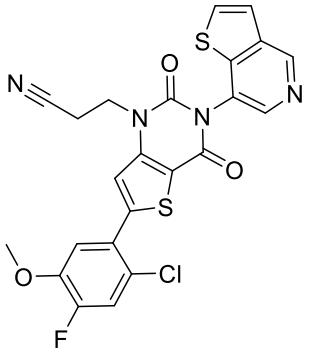
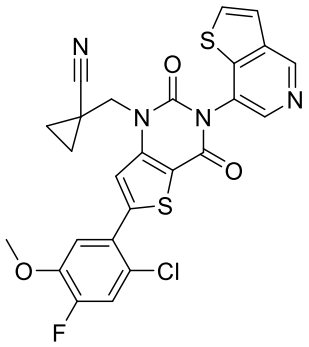
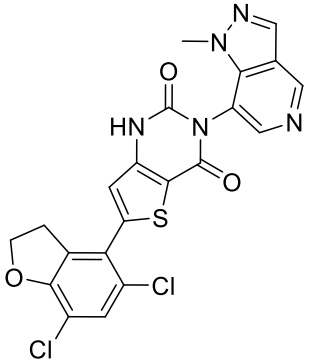
Ejemplos 646-768:

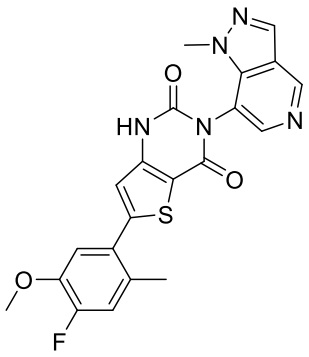
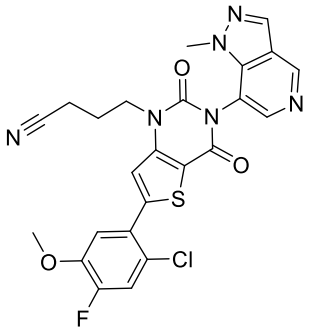
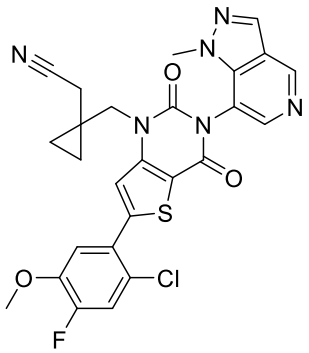
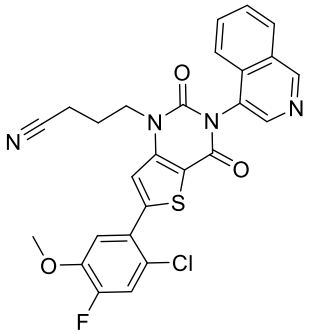
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el procedimiento indicado en la columna de la Tabla 39 titulada “Procedimiento”. Cualesquiera reactivos/materiales de partida diferentes a los descritos en el procedimiento indicado se indican en la última columna de la Tabla 39 – “Cambios en el Procedimiento: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

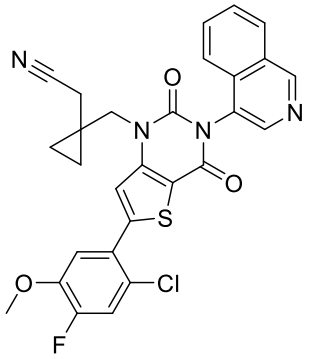
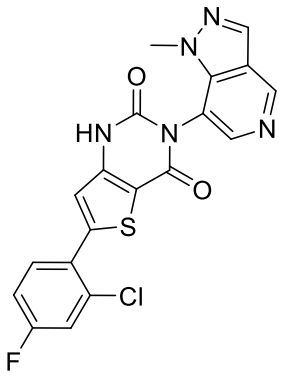
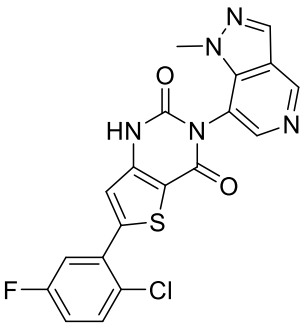
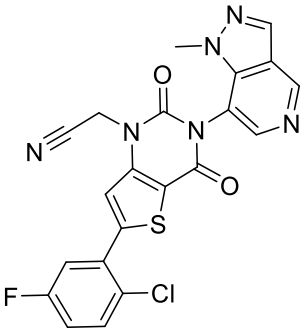
Tabla 39: Ejemplos 646-768

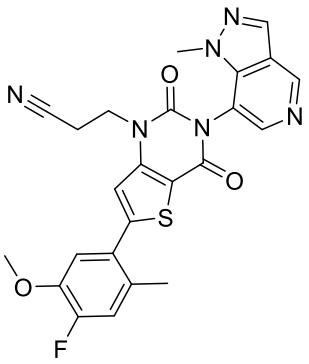
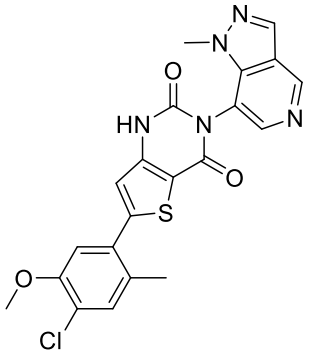
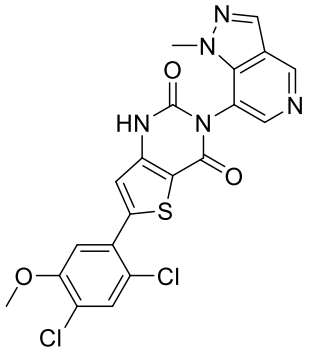
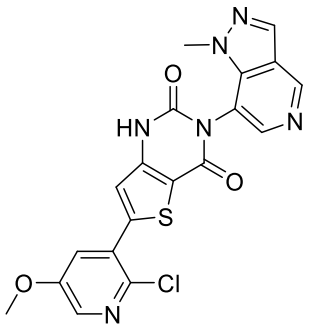
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
646		448,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,31 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 – 8,22 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 – 7,71 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).	64	I-217
647		483,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,32 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 – 7,74 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,72 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 8,7 Hz, 2H)	64	ácido (5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)borónico
648		424,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 – 7,73 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,51 (d, J = 3,9 Hz, 3H)	64	I-218

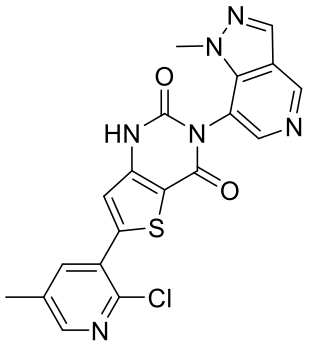
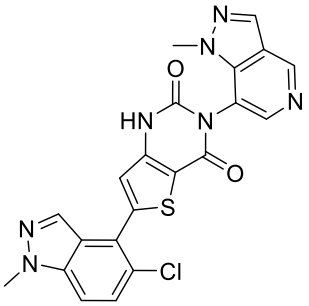
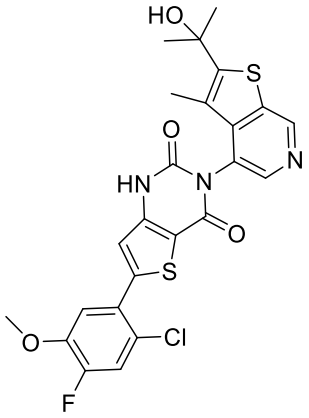
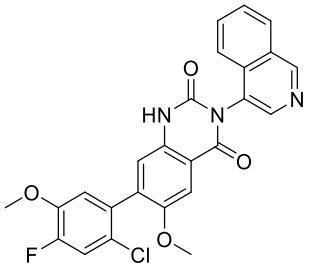
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
649		573,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,41 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 – 3,53 (m, 8H)	74	I-219
650		465,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,94 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 – 7,76 (m, 3H), 7,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H)	62	I-3
651		447,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,81 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 8,06 – 7,97 (m, 2H), 7,83 (dddd, J = 14,7, 8,2, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,28 – 7,04 (m, 4H), 3,77 (s, 3H)	5	2-bromo-1-cloro-5-fluoro-3-metoxi-benceno
652		474,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,39 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,70 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,88 (s, 3H)	59	I-61; I-221

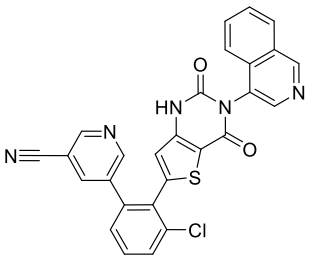
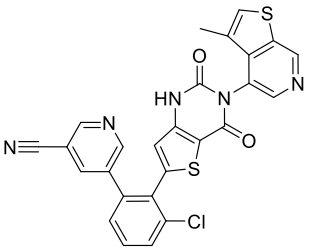
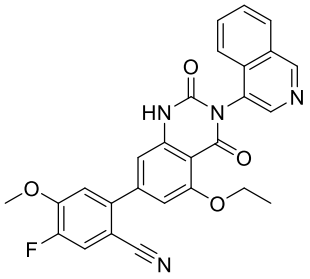
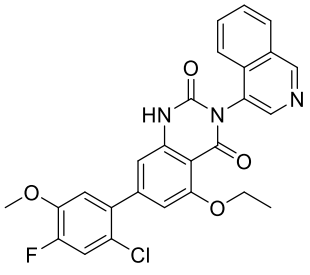
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
653		498,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 – 7,94 (m, 2H), 7,85 – 7,69 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,52 – 5,11 (m, 2H), 3,97 (s, 3H)	89	Ejemplo 482
654		512,6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,45 (ddt, J = 34,3, 13,9, 6,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H)	90	Ejemplo 482
655		538,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,50 – 4,34 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,48 – 1,29 (m, 4H)	97	Ejemplo 482
656		487,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,51 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,34 (t, J = 8,7 Hz, 2H)	64	I-188; ácido (5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)borónico

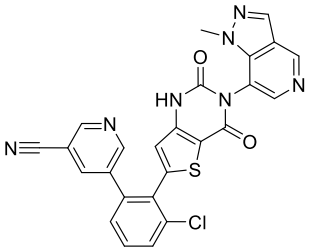
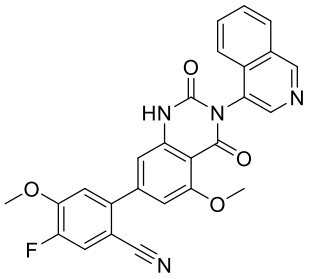
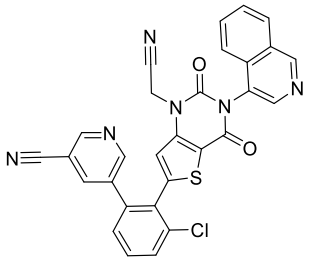
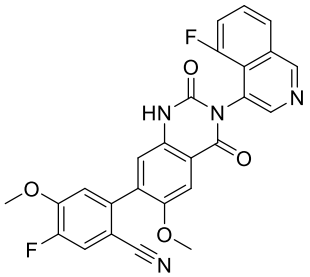
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
657		437,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,49 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,57 (d, J = 18,7 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)	64	I-188; I-112
658		524,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,35 – 4,16 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,67 (td, J = 7,2, 1,8 Hz, 2H), 2,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H)	89	Ejemplo 505; 4-bromobutironitrilo
659		550,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 118,0, 15,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,82 – 2,66 (m, 2H), 0,99 – 0,78 (m, 2H), 0,64 (d, J = 4,3 Hz, 2H)	89	Ejemplo 505; 2-[1-(bromometil)ciclopropil]acetonitrilo
660		520,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 – 8,24 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 – 7,77 (m, 3H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,11 – 2,04 (m, 2H)	89	4-bromobutironitrilo

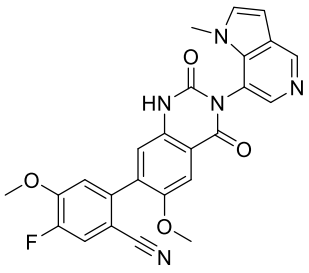
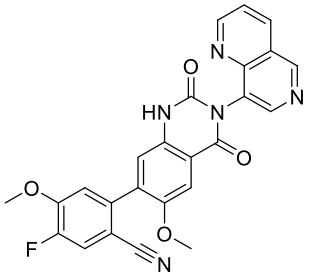
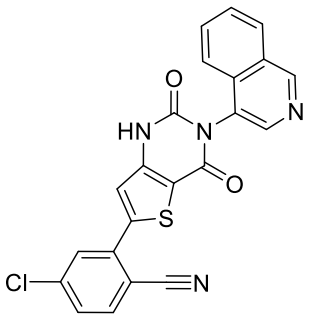
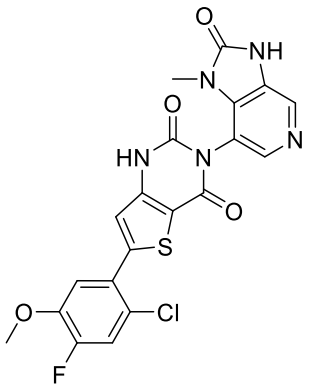
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
661		546,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (qd, J = 7,1, 1,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 63,4, 15,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,80 – 2,66 (m, 2H), 0,87 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 2H), 0,64 (d, J = 1,4 Hz, 2H)	89	2-[1-(bromometil)ciclopropil]acetonitrilo
662		427,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,52 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,94 (s, 3H)	64	I-188; Ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico
663		427,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,84 – 7,63 (m, 2H), 7,45 (ddd, J = 8,9, 7,9, 3,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,95 (s, 3H)	64	I-188; ácido (2-cloro-5-fluoro-fenil)borónico
664		466,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 9,4, 3,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,9, 7,9, 3,0 Hz, 1H), 5,46 – 5,26 (m, 2H), 3,92 (s, 3H)	89	Ejemplo 663

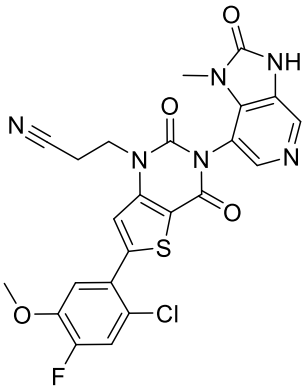
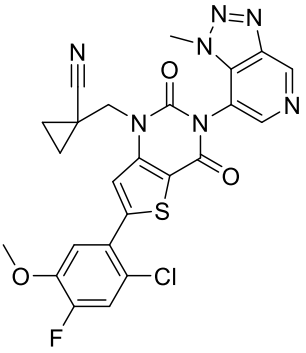
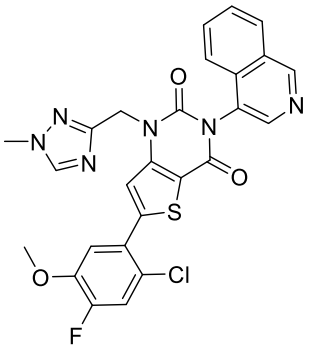
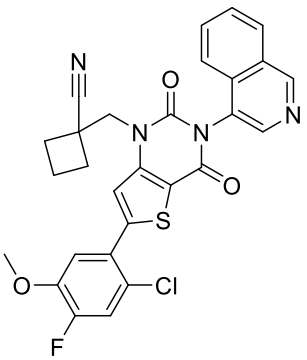
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
665		490,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,33 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,61 – 4,35 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H)	96	Ejemplo 657
666		453,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,48 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)	64	I-188; 2-(4-cloro-5-metoxi-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
667		473,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,51 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H)	64	I-188; ácido (2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)borónico
668		440,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,55 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,93 (d, J = 2,6 Hz, 6H)	64	I-188; ácido (2-cloro-5-metoxi-3-piridil)borónico

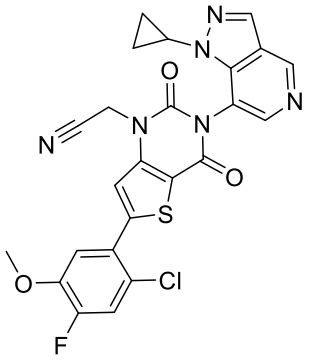
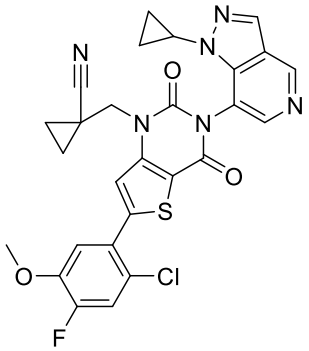
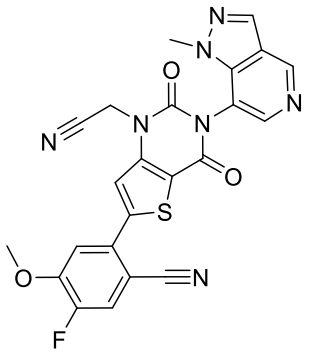
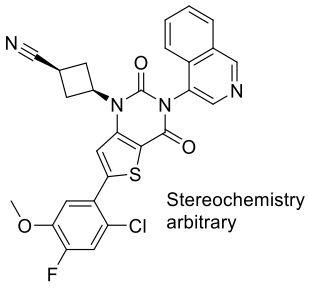
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
669		424,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,56 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,56 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)	64	I-188; ácido (2-cloro-5-metil-3-piridil)borónico
670		463,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,50 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,55 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,97 (s, 3H)	64	I-188; I-223
671		532,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,60 (d, J = 2,2 Hz, 6H).	65	I-269
672		477,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 13,1, 10,7, 5,4 Hz, 3H), 7,60 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 6H).	78	I-19, ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico

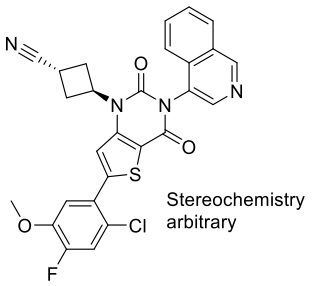
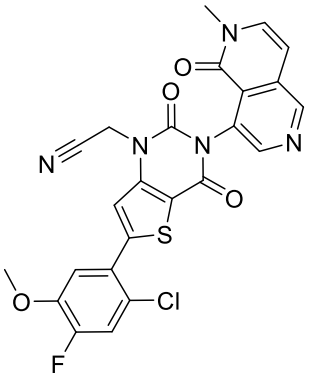
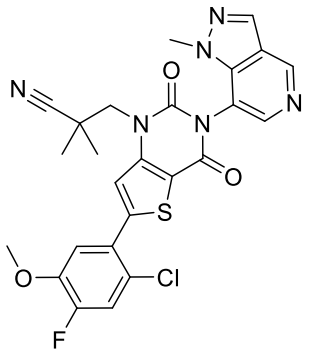
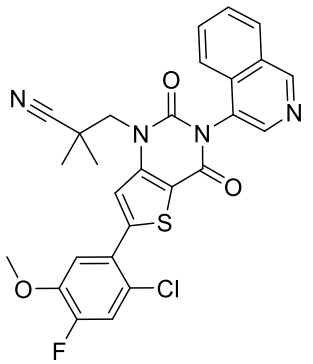
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
673		507,7	1H NMR (400 MHz, HDMSO) δ 12,24 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 – 8,38 (m, 1H), 8,34 – 8,27 (m, 1H), 7,81 (dddd, J = 16,3, 8,2, 5,3, 1,9 Hz, 4H), 7,70 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 1H).	63	I-121, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-3-carbonitrilo
674		527,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,12 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	63	I-270, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-3-carbonitrilo
675		482,9	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,74 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 9,7, 1,5 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	78	I-271
676		491,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,92 – 7,76 (m, 3H), 7,64 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 1H), 6,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,93	78	I-271; ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico

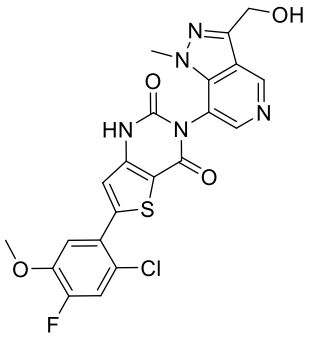
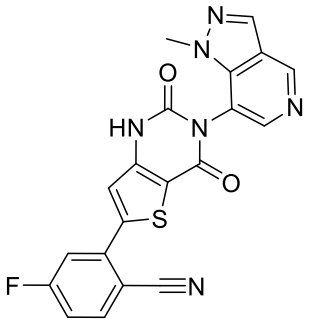
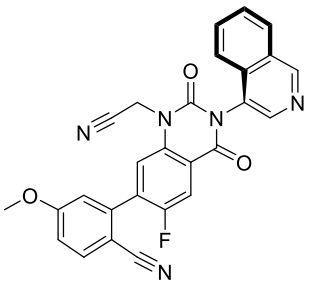
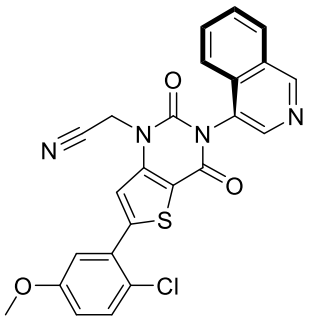
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
			(s, 3H), 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H).		
677		511,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,44 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 8,36 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).	63	I-272; 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carbonitrilo
679		468,9	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 – 8,27 (m, 1H), 8,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,74 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).	78	I-274
681		546,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,90 – 7,70 (m, 4H), 7,62 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,33 – 5,02 (m, 2H).	89	Example673
682		486,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 9,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,79 (td, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).	78	I-278

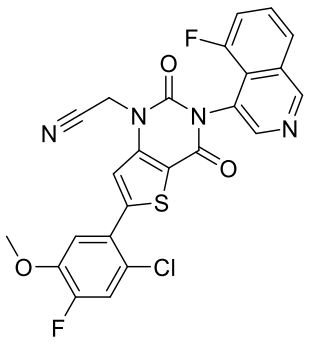
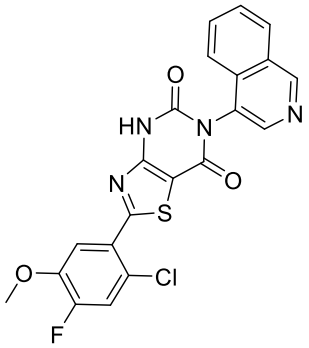
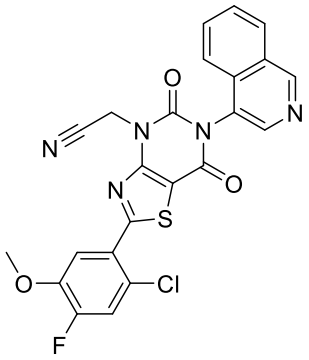
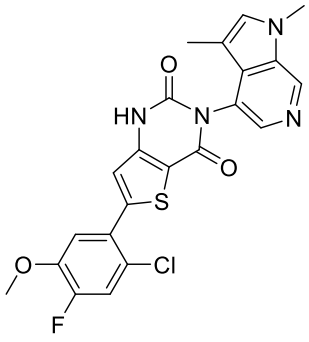
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
683		471,9	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,07 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,01 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).	78	I-279
684		469,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).	78	I-280
685		430,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,90 – 7,75 (m, 3H), 7,58 (s, 1H).	1	ácido (5-cloro-2-ciano-fenil)borónico
686		473,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,50 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 12,06 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).	94	I-284

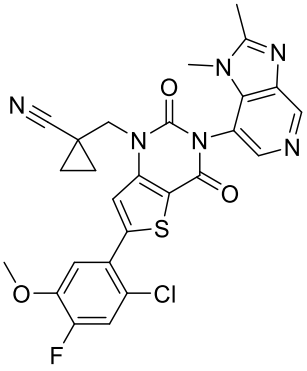
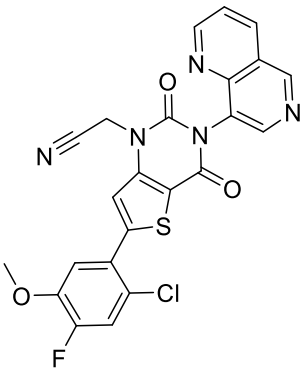
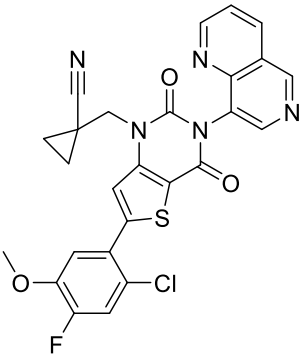
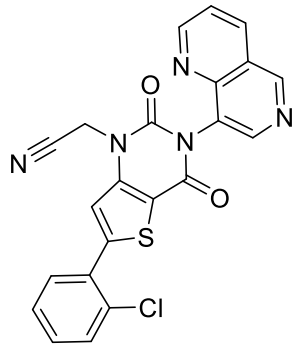
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
687		526,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,92 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,4, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	94	I-285
688		537,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 1,47 – 1,32 (m, 4H).	97	Ejemplo 749
689		548,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 7,92 – 7,76 (m, 4H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).	25	Ejemplo 340
690		546,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,88 – 7,70 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,48 – 2,33 (m, 4H), 2,15 – 1,91 (m, 2H).	89	1-(bromometil)ciclobutancarbonitrilo

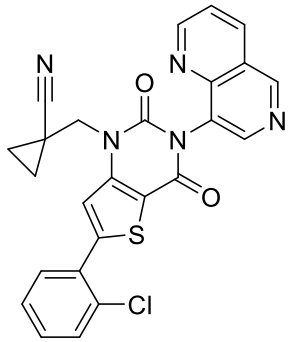
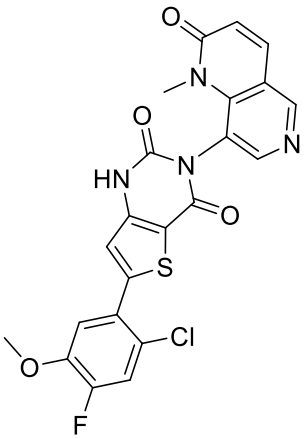
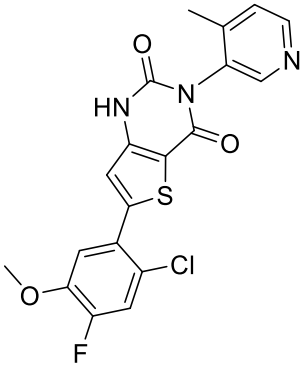
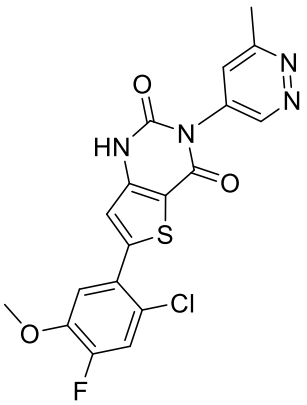
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
691		522,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,52 (tt, J = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 1,10 – 0,97 (m, 2H), 0,92 – 0,80 (m, 2H).	89	I-302
692		563,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,54 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,56 (tt, J = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 1,45 – 1,32 (m, 4H), 1,18 – 1,05 (m, 1H), 1,03 (ddt, J = 11,8, 5,2, 2,3 Hz, 1H), 0,90 (qd, J = 6,1, 2,9 Hz, 2H).	97	I-302
693		487,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,21 – 8,11 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).	89	Ejemplo 751
694		532,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,90 – 7,76 (m, 3H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,12 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,31 – 3,07 (m, 3H), 2,91 – 2,79 (m, 2H).	89	3-bromociclobutancarbonitrilo

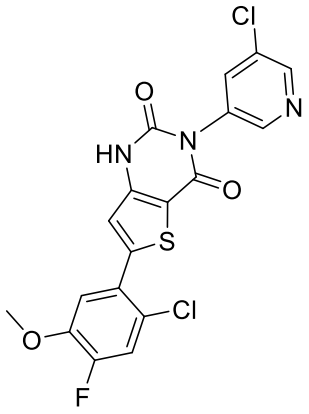
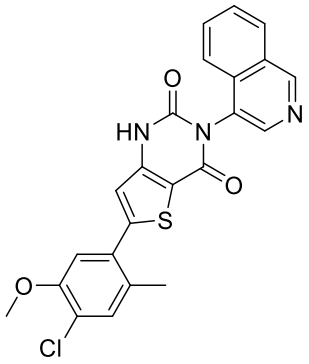
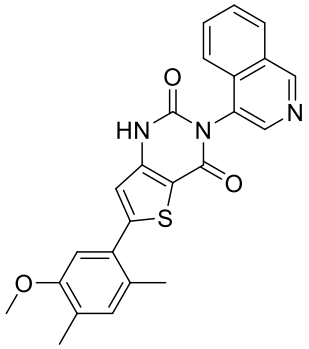
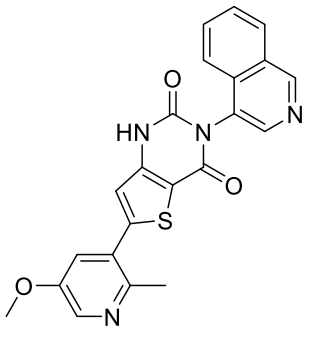
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
695		532,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 8,00 – 7,71 (m, 5H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,50 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,47 (tt, J = 9,8, 4,6 Hz, 1H), 3,33 – 3,09 (m, 2H), 2,91 – 2,74 (m, 2H).	89	3-bromociclobutancarbonitrilo
696		523,6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,43 (s, 3H).	89	Ejemplo 976
697		538,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,31 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,49 (s, 6H).	95	3-bromo-2,2-dimetil-propanonitrilo
698		534,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,87 – 7,71 (m, 3H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,48 (d, J = 3,1 Hz, 6H).	89	3-bromo-2,2-dimetil-propanonitrilo

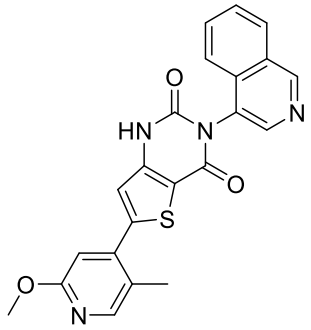
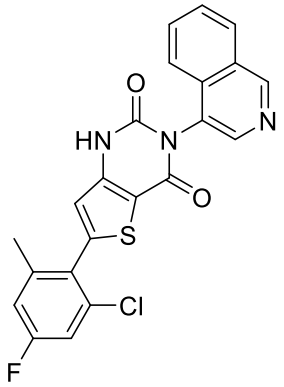
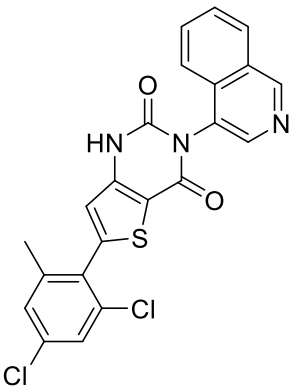
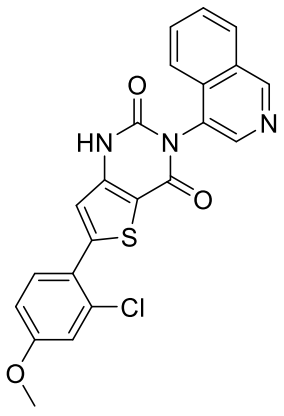
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
699		487,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,49 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).	66	I-209
700		418,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,64 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,62 (bs, 1H), 8,20 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,55 (m, 2H), 3,97 (s, 3H).	64	I-188; 4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
701		477,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 6,8, 2,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 16,6, 8,1 Hz, 3H), 7,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (tt, J = 7,1, 5,4 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,55 – 5,29 (m, 2H), 3,97 (s, 3H).	89	Ejemplo 438
702		474,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,34 – 8,24 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 5,41 – 5,27 (m, 2H), 3,88 (s, 3H).	89	Ejemplo 465

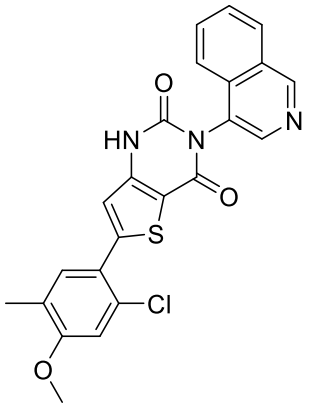
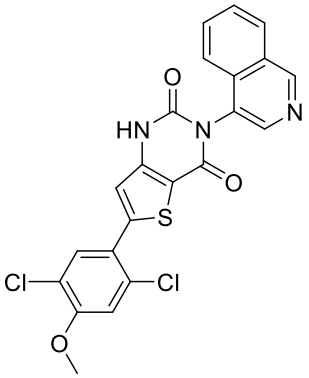
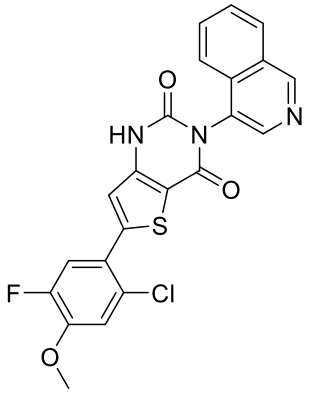
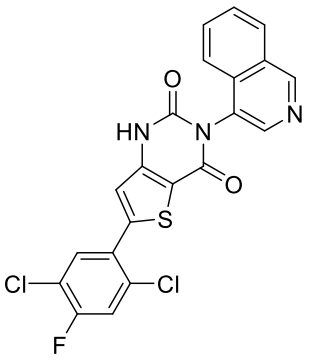
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
703		510,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,56 (s, 1H), 8,79 – 8,57 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 – 7,40 (m, 4H), 5,62 – 5,32 (m, 2H), 3,99 (s, 3H).	89	Ejemplo 444
704		454,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,09 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 – 8,24 (m, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 – 7,70 (m, 3H), 3,99 (s, 3H).	46	I-201; isoquinolin-4-amina
705		493,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,34 – 8,27 (m, 1H), 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 – 7,72 (m, 3H), 5,48 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H).	89	Ejemplo 704
706		470,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	46	I-191; I-66

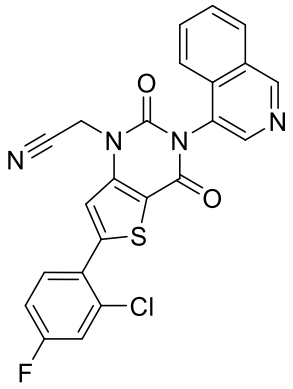
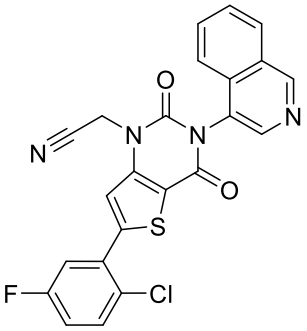
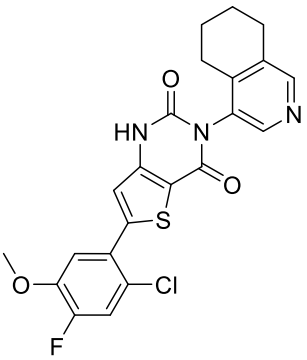
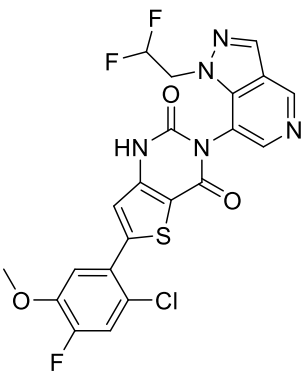
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
707		550,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,63 – 4,28 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,49 – 1,26 (m, 4H).	97	Ejemplo 764
708		494,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,59 (s, 1H), 9,13 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 – 7,72 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 5,38 (d, 2H), 3,98 (s, 3H).	89	Ejemplo 553
709		534,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,58 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 – 7,71 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 4,43 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,42 – 1,26 (m, 4H).	97	Ejemplo 553
710		446,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,59 (s, 1H), 9,13 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 – 7,75 (m, 2H), 7,78 – 7,69 (m, 1H), 7,58 (dd, 2H), 5,38 (d, 2H).	89	Ejemplo 133

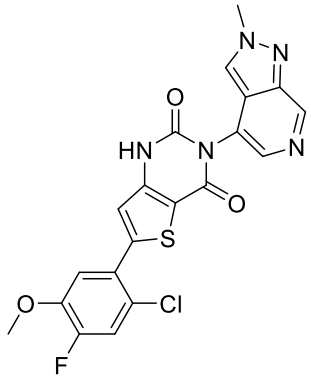
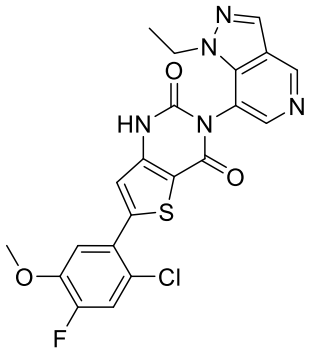
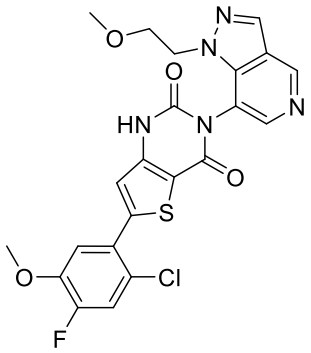
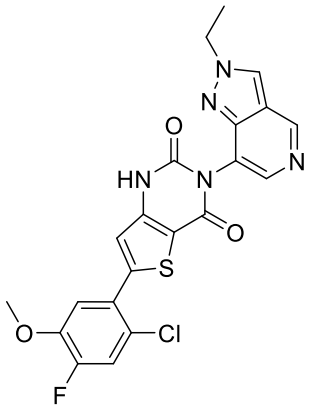
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
711		486,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,58 (s, 1H), 9,13 (dd, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 – 7,77 (m, 2H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 1,41 – 1,25 (m, 4H).	97	Ejemplo 133
712		485,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,48 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,41 (d, 3H), 2,46 (s, 3H).	46	I-66; I-260
713		418,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).	46	I-66; 4-metilpiridin-3-amina
714		419,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).	46	I-66; 6-metilpiridazin-4-amina

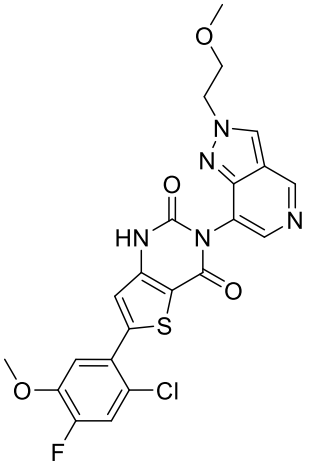
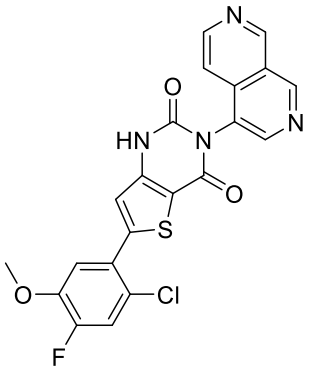
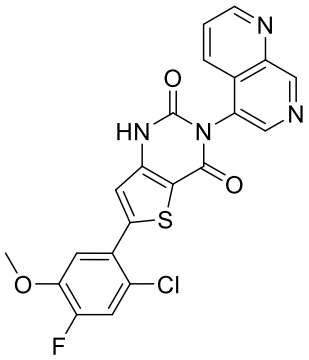
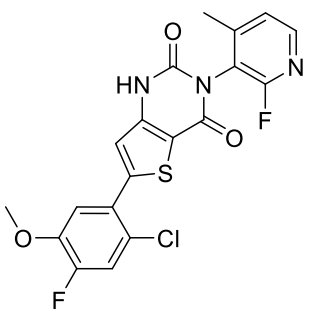
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
715		438,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 8,76 – 8,65 (m, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,15 (q, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,95 (s, 2H).	46	I-66; 5-cloropiridin-3-amina
716		449,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,30 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 – 7,79 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 18,7, 2,0 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H).	64	I-311
717		429,8	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 13,06 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,72 – 8,60 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).	64	ácido (5-metoxi-2,4-dimetil-fenil)borónico
718		416,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,35 – 8,30 (m, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 2H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,59 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).	64	I-312

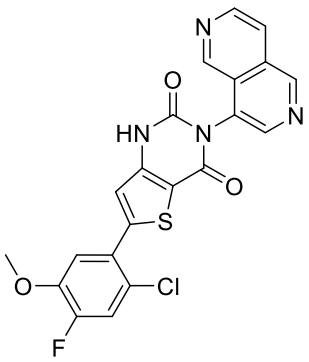
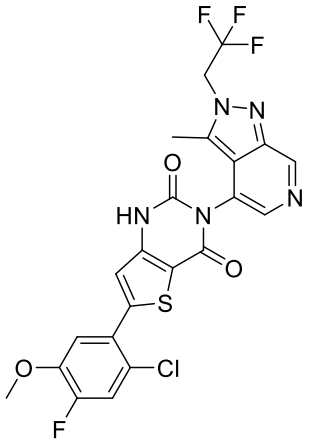
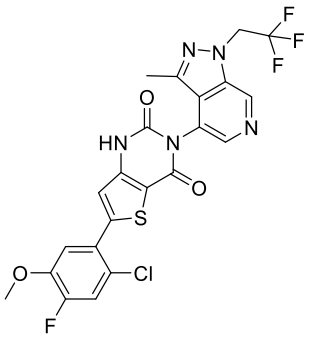
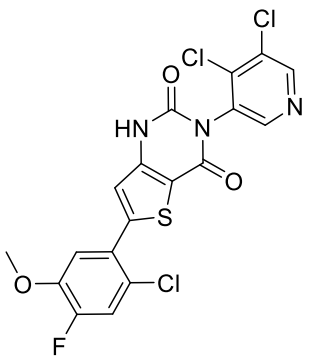
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
719		416,5	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,8 (s, 1H),8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 – 7,73 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	64	I-313
720		437,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (dddd, J = 21,7, 8,1, 6,8, 1,3 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).	64	ácido (2-cloro-4-fluoro-6-metil-fenil)borónico
721		455,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (dddd, J = 21,4, 8,1, 6,8, 1,3 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).	64	ácido (2,4-dicloro-6-metil-fenil)borónico
722		435,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,25 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,92 – 7,74 (m, 4H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).	64	ácido (2-cloro-4-metoxi-fenil)borónico

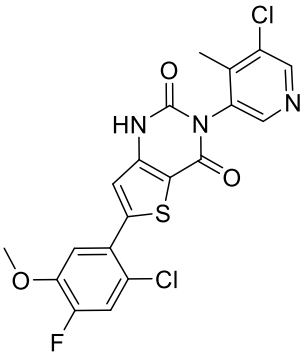
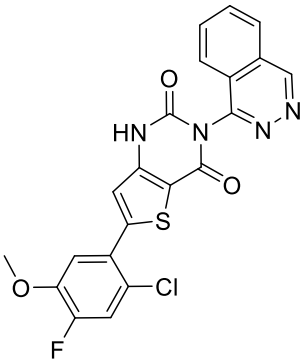
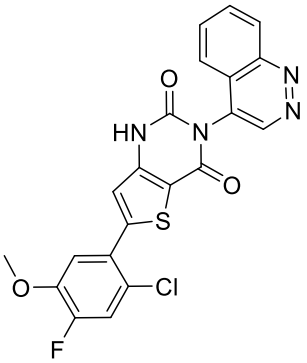
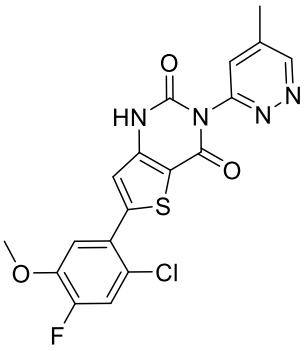
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
723		449,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,27 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,78 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).	64	ácido (2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)borónico
724		469,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,98 (s, 3H).	64	ácido (2,5-dicloro-4-metoxi-fenil)borónico
725		453,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 4H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).	64	ácido (2-cloro-5-fluoro-4-metoxi-fenil)borónico
726		457,5	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,73 (m, 4H), 7,35 (s, 1H).	64	ácido (2,5-dicloro-4-fluoro-fenil)borónico

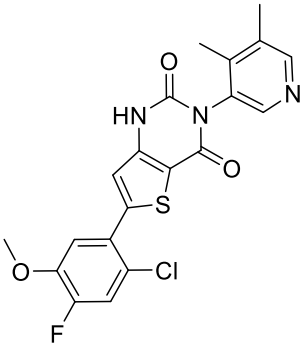
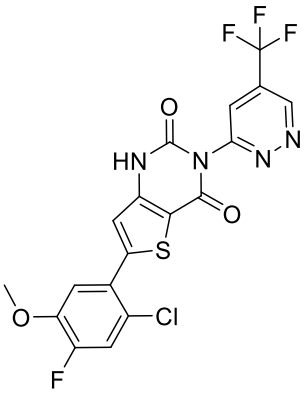
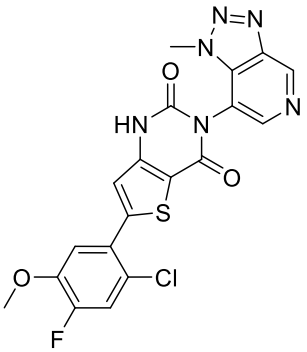
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
727		462,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,51 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 7,89 – 7,74 (m, 3H), 7,51 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,41 – 5,26 (m, 2H).	64	I-314; Ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico
728		462,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,58 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,35 – 8,25 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 – 7,94 (m, 1H), 7,89 – 7,72 (m, 3H), 7,48 (ddd, J = 8,9, 7,9, 3,1 Hz, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 2H).	64	I-314; ácido (2-cloro-5-fluoro-fenil)borónico
729		459,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,86 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,81 – 1,68 (m, 4H).	70	I-66; 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-amina
730		508,7	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 13,29 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,53 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,14 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 5,50 (qd, J = 15,5, 3,2 Hz, 2H), 4,77 (s, 3H)	70	I-317; I-66

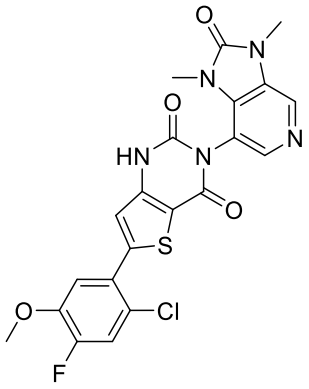
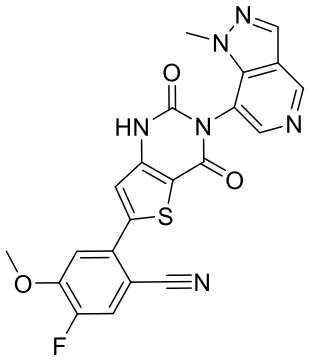
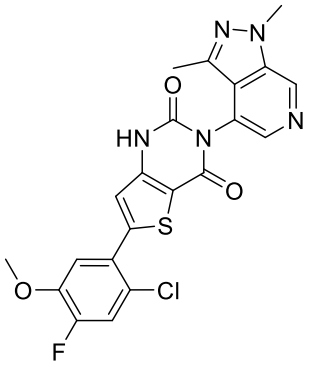
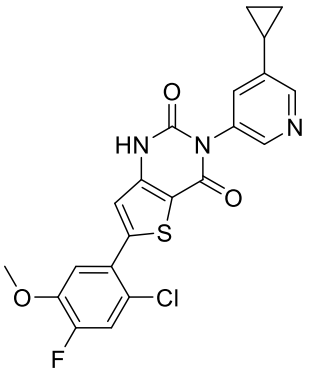
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
731		458,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,27 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).	70	I-318; I-66
732		471,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,55 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	70	I-320; I-66
733		501,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,45 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,42 – 4,28 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,57 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H).	70	I-322; I-66
734		471,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,36 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 – 8,08 (m, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 4,59 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,52 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	70	I-324, I-66

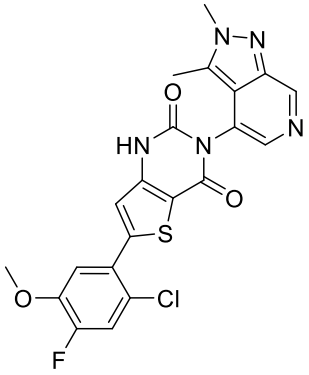
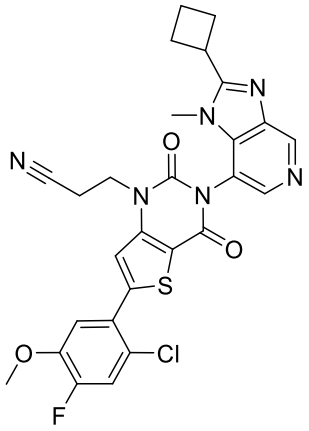
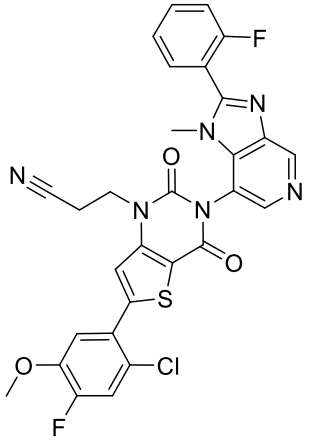
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
735		501,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H).	70	I-326; I-66
736		494,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 9,69 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).	70	I-66; I-328
737		454,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 9,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,14 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (dt, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,6, 4,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).	70	I-66; I-327
738		435,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,45 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).	70	I-66; 2-fluoro-4-metil-pridin-3-amina

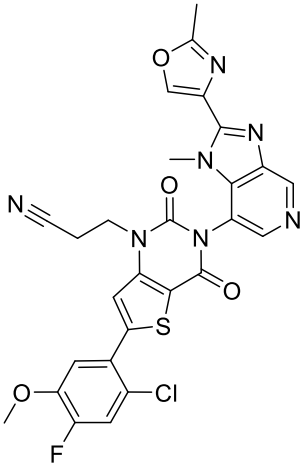
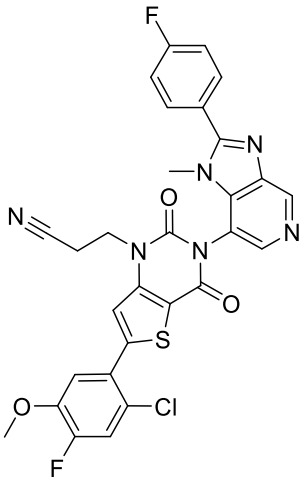
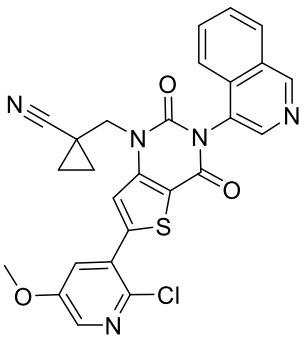
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
739		454,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 9,58 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,85 – 8,76 (m, 2H), 8,18 (dd, J = 5,7, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).	70	I-66; 2,7-naftiridin-4-amina;clorhidrato; piridina (3 eq.)
740		539,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,39 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,65 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).	70	I-66; I-331
741		539,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,43 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,62 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).	70	I-66; I-333
742		472,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,47 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).	46	I-66; 4,5-dicloropiridin-3-amina

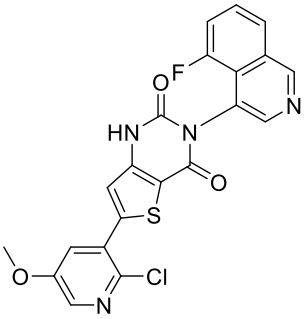
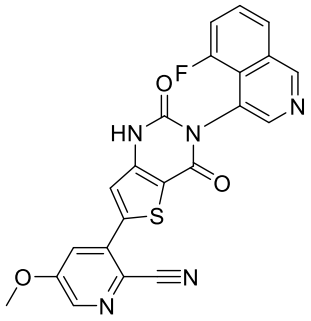
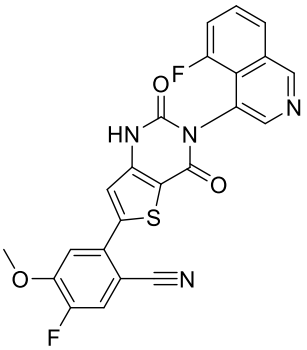
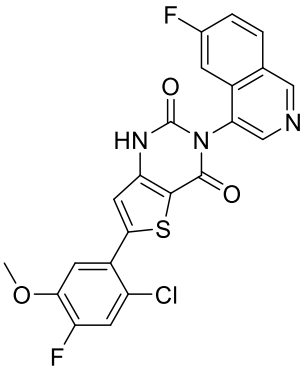
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
743		451,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).	46	I-66; 5-cloro-4-metil-piridin-3-amina
744		454,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,48 (s, 1H), 9,86 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,14 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).	46	I-66; ftalaazin-1-amina
745		454,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,45 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,63 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 8,16 – 8,08 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,92 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).	46	I-66; cinnolin-4-amina
746		418,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).;1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 4,43	46	I-66; 5-metilpiridazin-3-amina

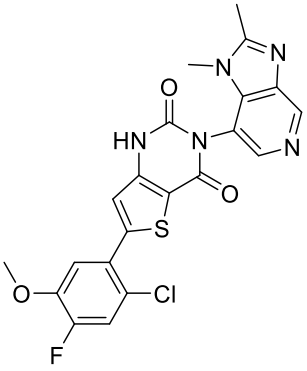
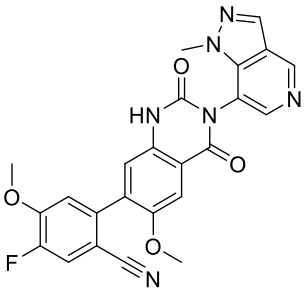
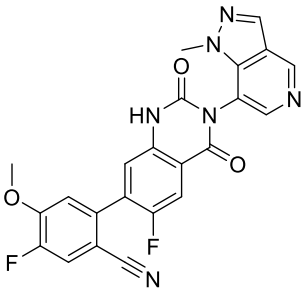
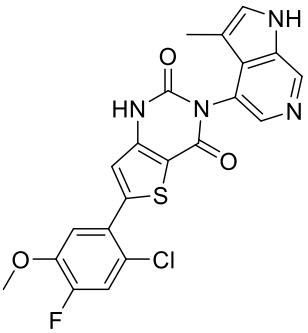
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
			(m, 2H), 3,99 – 3,95 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).		
747		431,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,44 (s, 1H), 8,68 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).	46	I-66; I-237
748		472,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,51 (s, 1H), 9,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).	46	I-66; 5-(trifluorometil)piridazin-3-amina
749		458,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,52 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).	46	I-281; I-66

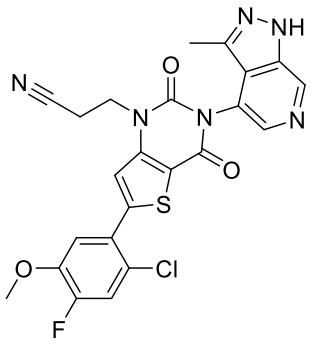
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
750		487,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,55 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).	46	I-282; I-66
751		448,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,11 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).	64	I-104; I-188
752		471,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,39 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).	59	I-254; I-61
753		443,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,17 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,04 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,10 – 1,01 (m, 2H), 0,82 – 0,71 (m, 2H).	59	5-ciclopropilpiridin-3-amina I-61

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
754		471,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,40 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	59	I-255; I-61
755		564,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,49 – 2,40 (m, 4H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,97 (td, J = 10,1, 8,6, 5,4 Hz, 1H).	59, 96	I-61; I-293
756		604,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,31 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 – 7,69 (m, 3H), 7,62 – 7,39 (m, 3H), 4,63 – 4,49 (m, 1H), 4,42 (dt, J = 14,3, 6,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,22 – 2,92 (m, 2H).	59, 96	I-61; I-294

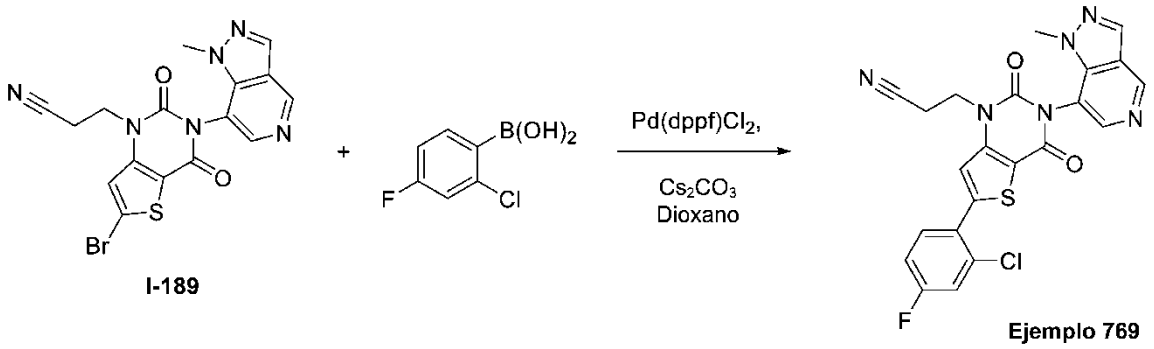
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
757		591,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,22 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,63 – 4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H).	59, 96	I-61; I-295
758		604,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 2H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 4,55 (dt, J = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 4,44 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	59, 96	I-61; I-296
759		516,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 4,49 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,44 – 1,27 (m, 4H).	97	Ejemplo 364

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
760		455,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,37 (s, 1H), 9,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 1H), 7,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 12,9, 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).	10	I-334; ácido (2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)borónico
761		446,2		10	I-334; 5-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carbonitrilo
762		463,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,40 (s, 1H), 9,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 12,9, 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).	10	I-334, I-104
763		472,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 10,3, 2,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).	59	I-66, 5-fluoroisoquinolin-4-amina

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
764		471,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,54 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).	59	I-66; I-192
765		471,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,02 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).	78	I-104; I-275
766		460,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,20 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).	78	I-104; I-276
767		456,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,69 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	59	I-66; I-344

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
768		510,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,63 – 4,29 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,08 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).	94	I-347

Procedimiento 99: Ejemplo 769:



3-(6-(2-cloro-4-fluorofenill)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 769): A un vial de microondas que contenía una barra de agitación se le añadió 3-(6-bromo-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (I-189) (200 mg, 0,464 mmol), ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico (89 mg, 0,51 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0,046 mmol), y Cs_2CO_3 (453 mg, 1,39 mmol), seguido de 1,4-Dioxano (5 ml). El vial se desgasificó en Ar (1 minuto), se selló con teflón, y se calentó a 90 °C durante 10 minutos en condiciones de

microondas. El producto bruto se filtró a través de un acrodisc y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en ACN (4 ml), agua (1 ml) y TFA (0,5 ml), y se purificó directamente mediante RP-HPLC (0,1 % TFA-ACN en 0,1 % TFA agua, Columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

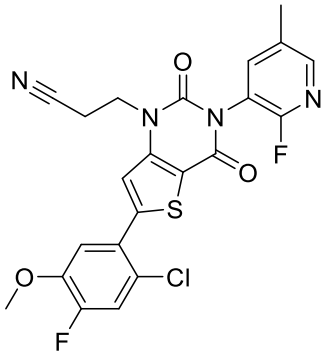
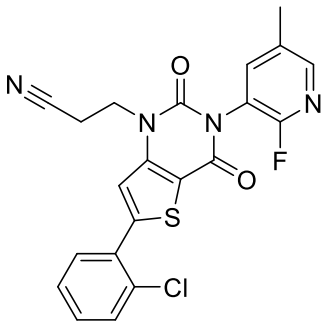
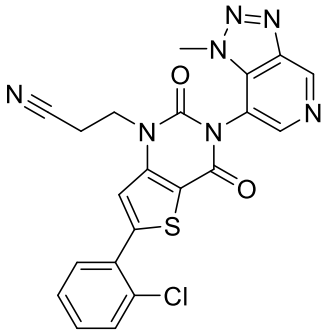
ES/MS: 480,7 (M^+).

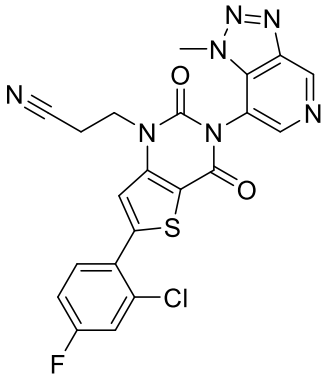
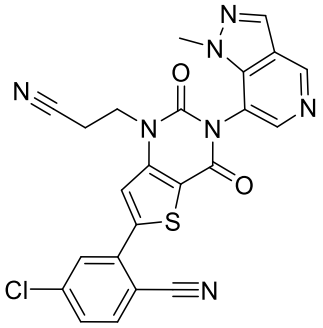
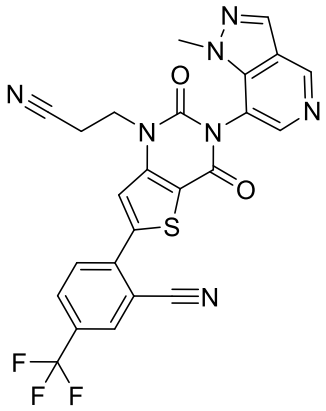
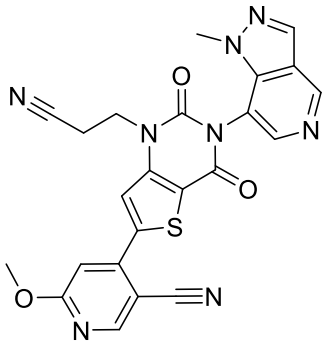
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 – 7,94 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,61 – 4,35 (m, 2H), 3,94 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,12 – 3,02 (m, 2H).

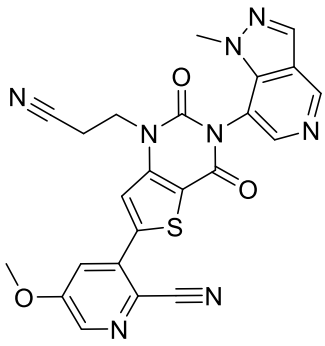
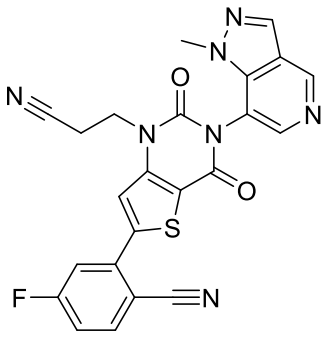
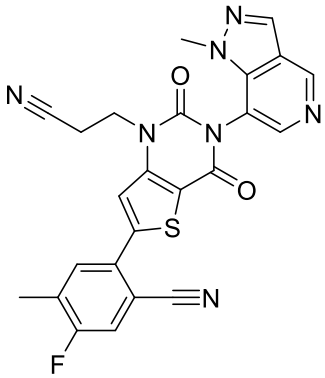
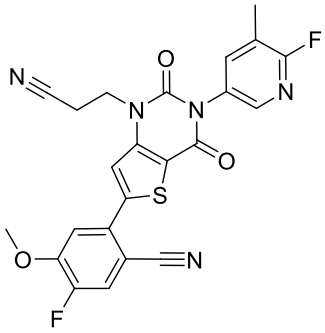
Ejemplos 770-817:

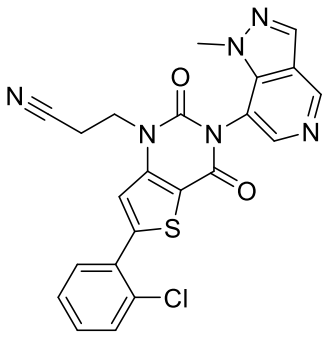
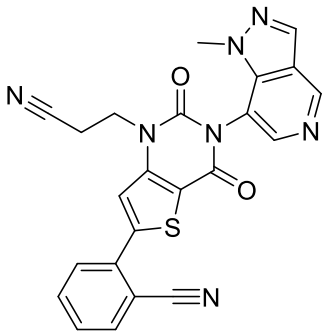
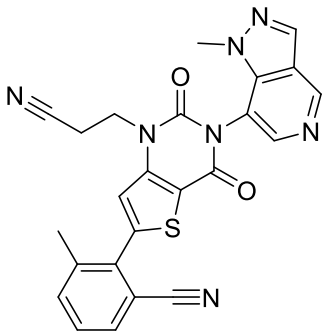
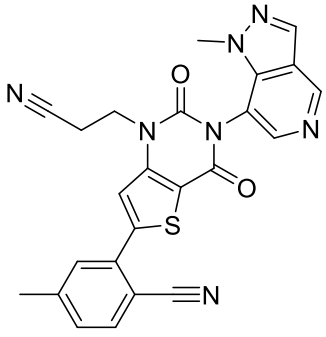
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 99 y se muestran a continuación en la Tabla 40. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 99 y se indican en la última columna de la Tabla 40 – “Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

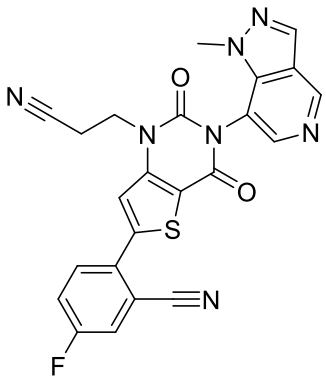
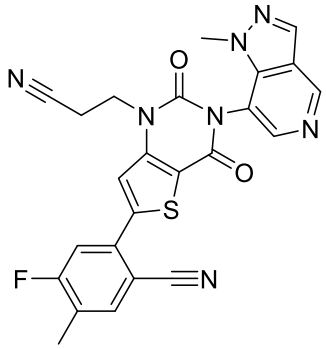
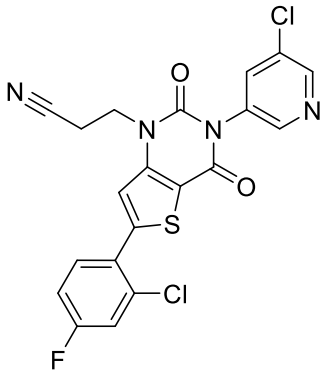
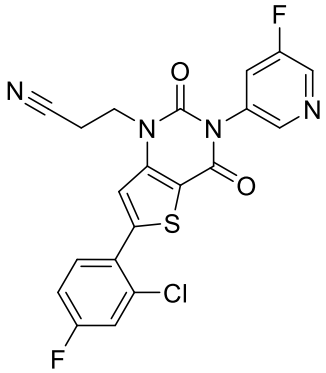
Tabla 40: Ejemplos 770-817

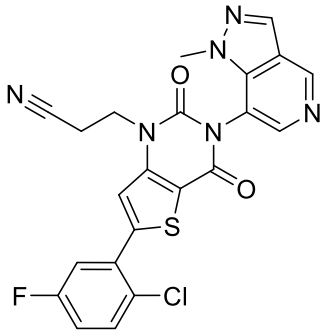
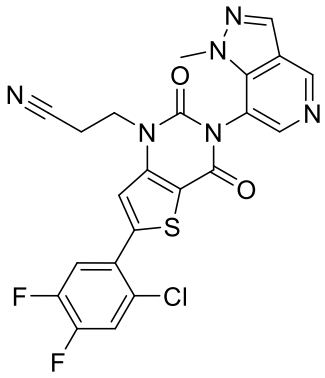
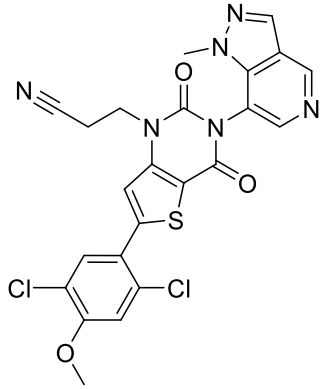
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
770		488,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 – 8,14 (m, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 2H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,51 – 4,33 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H)	I-225; ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico
771		440,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz, 1H), 7,69 (dt, J = 7,4, 3,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz, 2H), 4,42 (hept, J = 7,3 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H)	I-225; ácido (2-clorofenil)borónico
772		463,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,60 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 4,59 – 4,36 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H)	I-228; ácido (2-clorofenil)borónico

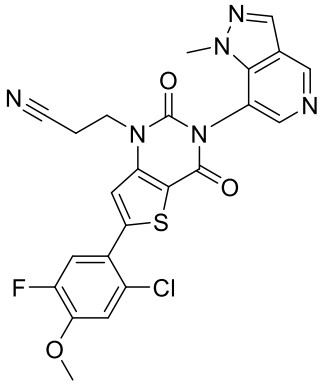
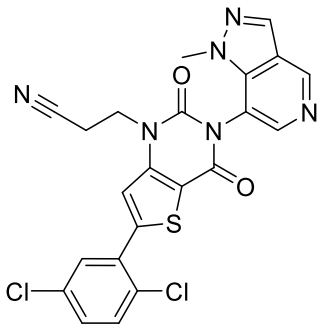
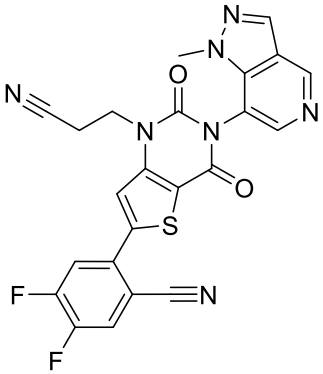
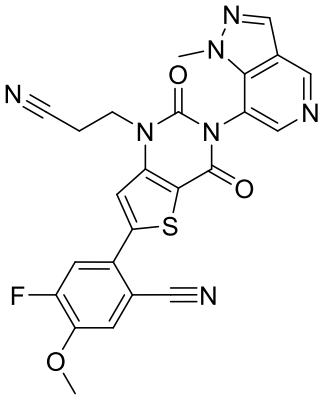
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
773		481,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,60 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,57 – 4,36 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H)	I-228
774		487,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 – 8,12 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,4, 6,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,20 – 3,01 (m, 2H).	ácido (5-cloro-2-ciano-fenil)borónico
775		521,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,31 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 13,8, 6,3 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,09 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo
776		484,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,54 (dt, J = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 4,45 – 4,33 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,08 (d, J = 6,8 Hz, 2H).	I-105

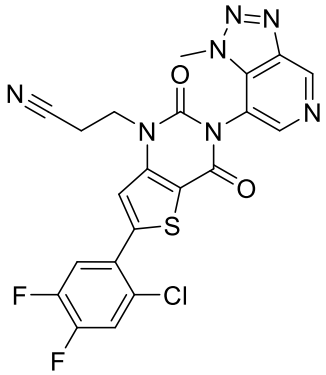
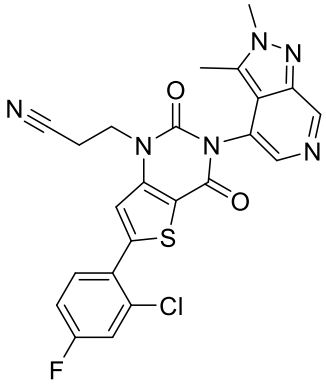
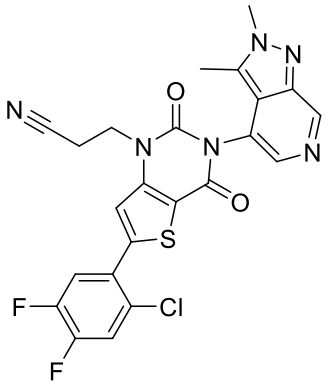
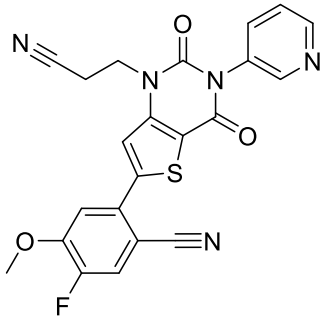
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
777		484,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,3, 6,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,10 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-129
778		471,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,27 – 8,18 (m, 2H), 7,97 (dd, J = 9,5, 2,6 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,14 – 3,05 (m, 2H).	4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
779		485,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (s, 1H), 8,51 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 8,16 – 8,05 (m, 3H), 4,54 (dt, J = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 14,3, 6,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 2,0 Hz, 3H).	I-212
780		479,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 – 8,06 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).	I-213; I-104

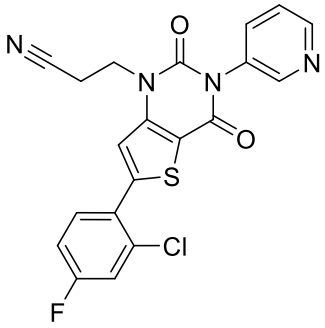
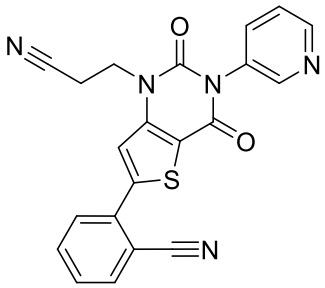
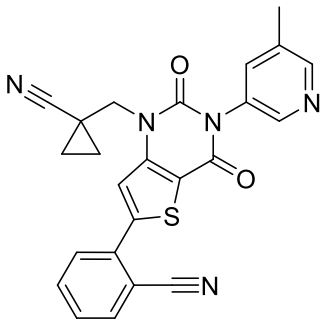
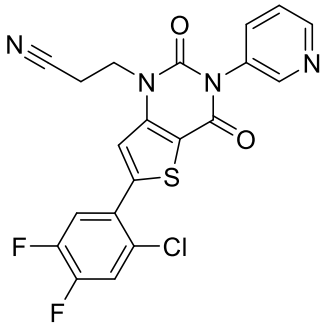
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
781		462,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 – 7,85 (m, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 4,48 (ddt, J = 47,6, 14,3, 6,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	ácido (2-clorofenil)borónico
782		453,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,59 – 8,42 (m, 2H), 8,21 – 8,06 (m, 2H), 7,95 (dt, J = 20,1, 8,2 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 3,13 – 2,99 (m, 2H).	Ácido (2-cianofenil)borónico
783		467,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,95 – 7,86 (m, 2H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,66 – 4,34 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,03 (td, J = 6,6, 2,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).	3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
784		467,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 4,63 – 4,31 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H).	4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

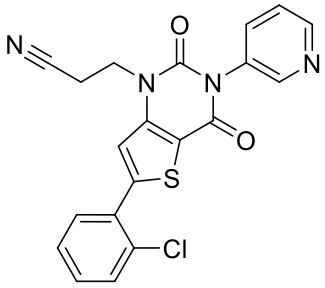
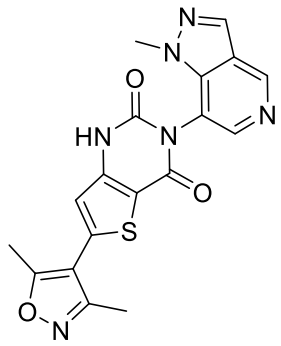
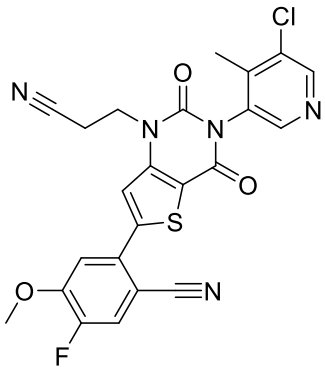
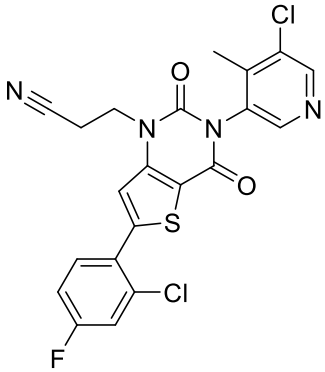
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
785		471,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (d, J = 21,1 Hz, 1H), 8,22 – 7,95 (m, 1H), 7,95 – 7,71 (m, 2H), 7,71 – 7,47 (m, 1H), 4,63 – 4,31 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	ácido (2-ciano-4-fluoro-fenil)borónico
786		485,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,27 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,21 – 8,11 (m, 2H), 7,92 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,47 (ddt, J = 58,6, 13,7, 6,7 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).	ácido (2-ciano-5-fluoro-4-metil-fenil)borónico
787		461,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,74 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,99 – 7,87 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,49 (td, 1H), 4,41 (t, 2H), 2,98 (t, 2H).	I-265
788		445,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,49 (td, 1H), 4,41 (t, 2H), 2,98 (t, 2H).	I-266

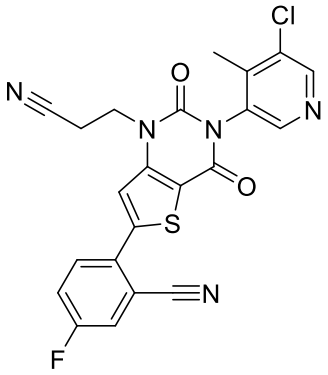
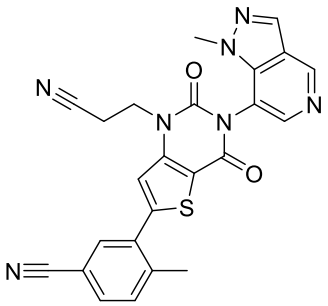
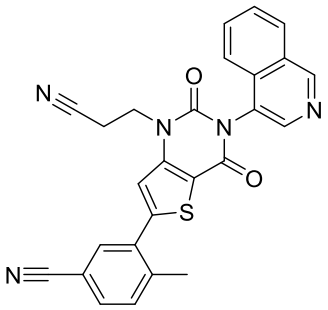
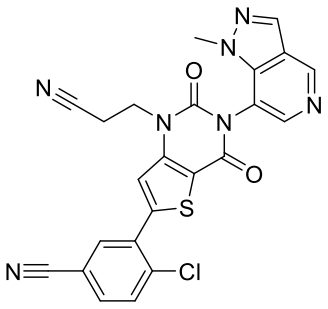
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
789		481,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,9, 7,9, 3,1 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,09 (td, J = 6,7, 2,8 Hz, 2H).	ácido (2-cloro-5-fluoro-fenil)borónico
790		499,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 8,11 – 7,98 (m, 2H), 4,54 (dd, J = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,09 (td, J = 6,7, 2,6 Hz, 2H).	2-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
791		528,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,44 – 4,38 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,09 (td, J = 6,7, 3,8 Hz, 2H).	ácido (2,5-dicloro-4-metoxi-fenil)borónico

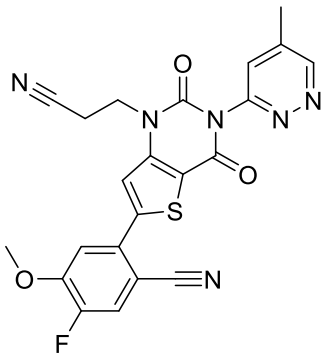
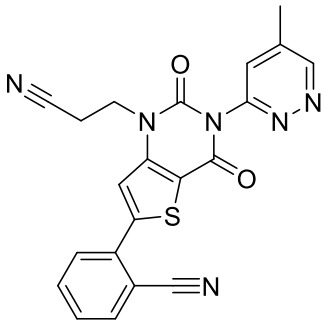
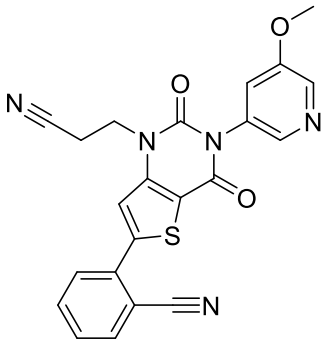
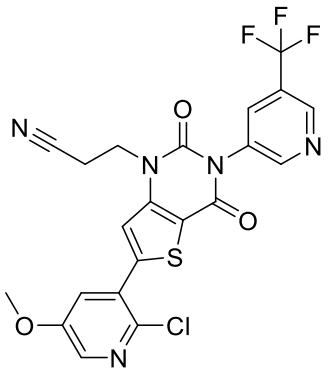
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
792		510,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,44 – 4,38 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,08 (dt, J = 6,6, 3,0 Hz, 2H).	ácido (2-cloro-5-fluoro-4-metoxi-fenil)borónico
793		498,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 14,4, 6,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,09 (td, J = 6,6, 3,8 Hz, 2H).	ácido (2,5-diclorofenil)borónico
794		490,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 10,4, 7,8 Hz, 1H), 8,24 – 8,16 (m, 2H), 4,54 (dt, J = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 14,3, 6,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,09 (d, J = 13,6 Hz, 2H).	ácido (2-ciano-4,5-difluoro-fenil)borónico, cloruro de cobre(I) (1 equiv.)
795		501,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,56 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 – 7,94 (m, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 4,53 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,41 – 4,38 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 3,08 (d, J = 6,9 Hz, 2H).	I-315

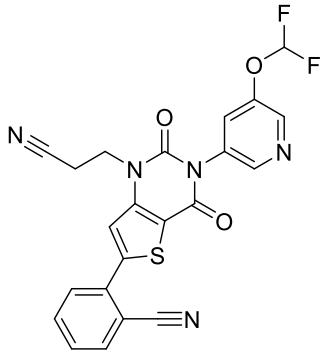
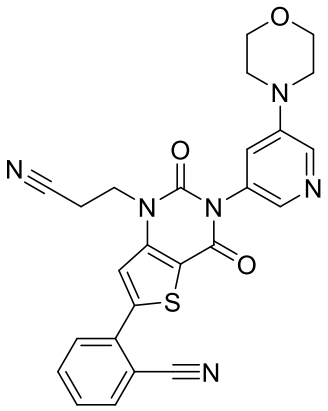
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
796		499,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 8,09 – 8,01 (m, 2H), 4,52 (dt, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 14,4, 6,3 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,09 (td, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H).	I-228; 2-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
797		494,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,3, 6,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,05 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).	I-257
798		512,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,20 – 8,11 (m, 2H), 8,09 – 7,99 (m, 2H), 4,51 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 14,2, 6,3 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,07 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).	I-257; 2-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
799		447,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (dt, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,00 (d, J = 13,5 Hz, 2H).	I-352; 5-fluoro-4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
800		426,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 – 7,87 (m, 3H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,1, 4,9 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 4,41 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-352; Ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico
801		399,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,98 – 7,85 (m, 3H), 7,74 (ddd, J = 8,6, 6,9, 1,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 13,7 Hz, 2H).	I-352; Ácido (2-cianofenil)borónico
802		439,9	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,13 – 8,05 (m, 2H), 7,97 – 7,88 (m, 2H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,34 (dt, J = 11,0, 2,2 Hz, 3H), 1,25 – 1,22 (m, 1H).	I-353; Ácido (2-cianofenil)borónico
803		444,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 8,05 – 7,99 (m, 2H), 7,89 (ddd, J = 8,1, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 4,40 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,00 (d, J = 13,4 Hz, 2H).	I-352; 2-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

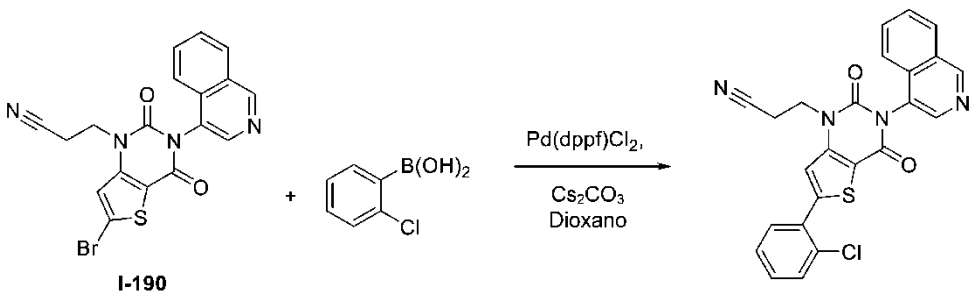
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
804		408,9	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (ddd, J = 8,1, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,90 – 7,82 (m, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 4,42 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-352; ácido (2-clorofenil)borónico
805		394,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,46 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	I-188; ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico
806		495,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,14 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 14,2, 6,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).	I-198; 5-fluoro-4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
807		474,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,99 – 7,88 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 3,02 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).	I-198

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
808		465,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 – 8,33 (m, 4H), 8,29 – 8,13 (m, 2H), 5,14 – 4,93 (m, 2H), 3,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H).	I-198; ácido (2-ciano-4-fluoro-fenil)borónico
809		467,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,42 (s, 1H), 8,62 (d, J = 24,5 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 2H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 14,1, 6,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H).	4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
810		463,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,82 (dddd, J = 16,1, 8,1, 6,9, 1,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,54 – 4,35 (m, 2H), 3,03 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H).	I-190; 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
811		487,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,66 – 8,52 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 15,2, 5,8 Hz, 1H), 3,97	ácido (2-cloro-5-ciano-fenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
			(d, J = 9,5 Hz, 3H), 3,20 – 3,00 (m, 2H).	
812		462,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 11,7, 3,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,06 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 3,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).	I-243; 5-fluoro-4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
813		414,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (s, 1H), 8,18 – 8,03 (m, 2H), 7,95 (dt, J = 15,4, 8,0 Hz, 2H), 7,80 – 7,64 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,02 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).	I-243; Ácido (2-cianofenil)borónico
814		429,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,98 – 7,87 (m, 2H), 7,74 (ddd, J = 7,6, 6,8, 1,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	I-245; Ácido (2-cianofenil)borónico
815		507,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-244; ácido (2-cloro-5-metoxi-3-piridil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 99: Diferentes reactivos/materiales de partida
816		465,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 2H), 7,98 – 7,84 (m, 2H), 7,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,80 – 7,66 (m, 1H), 7,39 (t, J = 73,0 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-247; Ácido (2-cianofenil)borónico
817		484,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,42 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 3H), 7,98 – 7,85 (m, 2H), 7,81 – 7,70 (m, 1H), 7,65 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 6,1, 3,7 Hz, 4H), 3,30 – 3,22 (m, 4H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	I-248; Ácido (2-cianofenil)borónico

Procedimiento 100: Ejemplo 818:



I-190

Ejemplo 818

3-(6-(2-clorofenil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 818): A un vial de microondas que contiene una barra de agitación se le añadió 3-(6-bromo-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-

dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**I-190**) (80 mg, 0,187 mmol), ácido (2-clorofenil)borónico (35 mg, 0,225 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (14 mg, 0,019 mmol), y Cs_2CO_3 (183 mg, 0,56 mmol), seguido de 1,4-Dioxano (2 ml). El vial se desgasificó en Ar (30 segundos), se selló con teflón, y se calentó a 95 °C durante 10 minutos en condiciones de microondas. El producto bruto se filtró a través de un acrodisc y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en ACN (1,5 ml), agua (0,5 ml) y TFA (0,2 ml), y se purificó directamente mediante RP-HPLC (0,1 % TFA-ACN en 0,1 % TFA agua, Columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

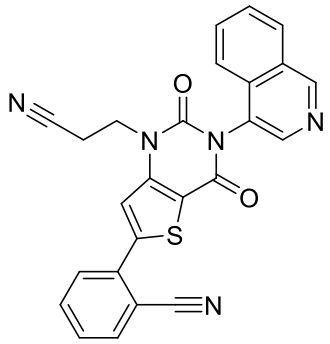
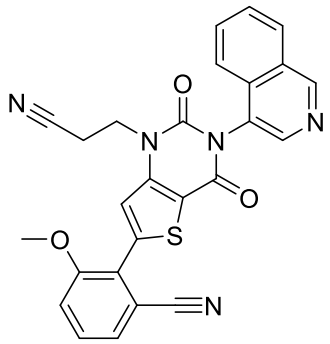
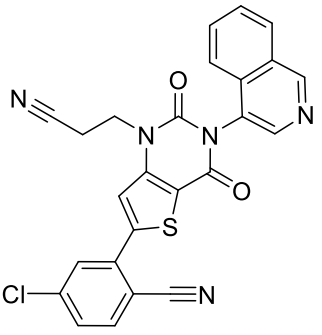
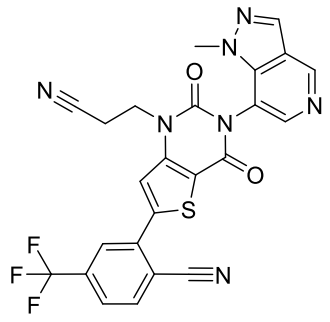
ES/MS: 458,8 (M^+).

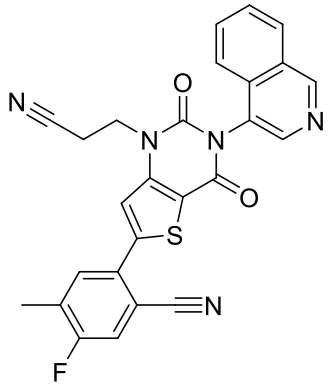
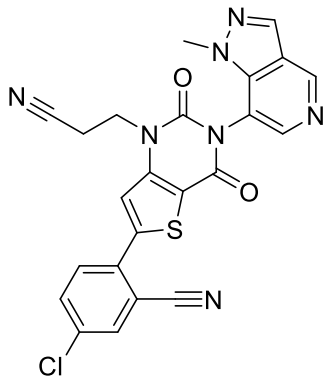
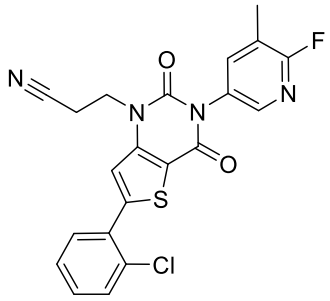
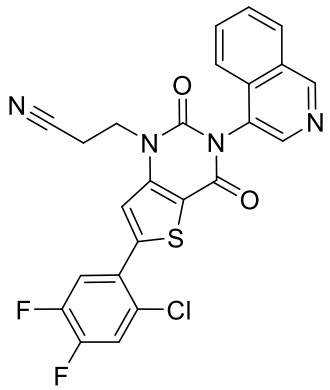
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 2H), 7,81 (qd, J = 7,1, 1,6 Hz, 2H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 4,56 – 4,36 (m, 2H), 3,02 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

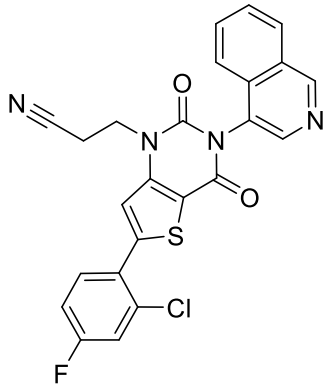
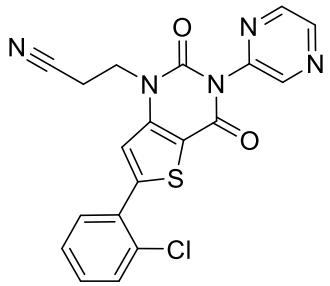
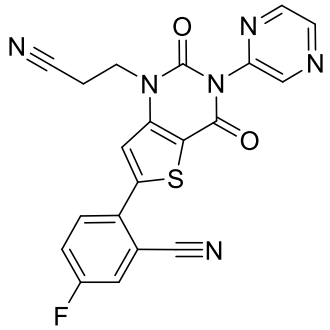
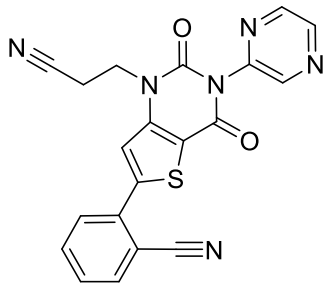
Ejemplos 819-837:

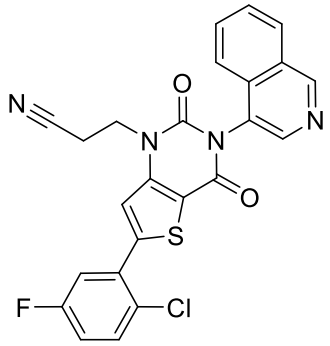
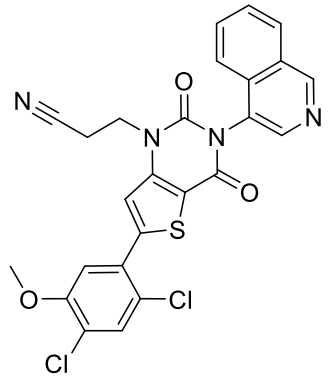
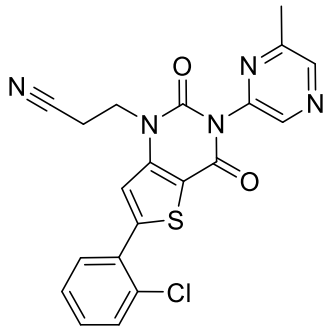
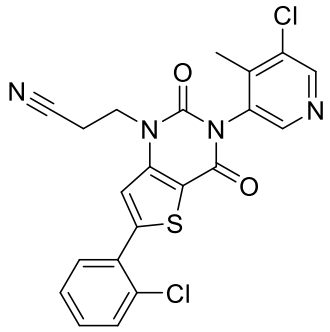
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 100 y se muestran a continuación en la Tabla 41. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 100 y se indican en la última columna de la Tabla 41 – "Cambios en el Procedimiento 100: Diferentes reactivos/materiales de partida".

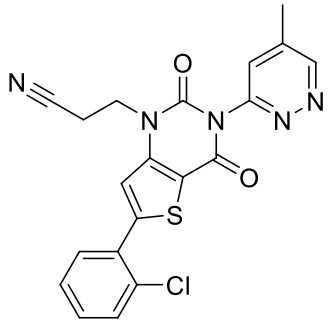
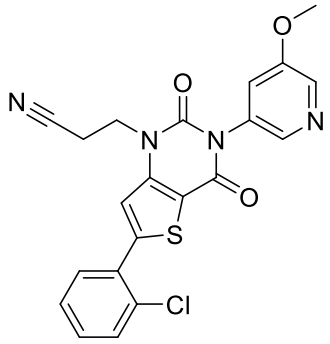
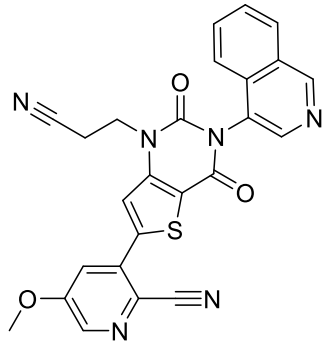
Tabla 41: Ejemplos 819-837

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 100: Diferentes reactivos/materiales de partida
819		449,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 2H), 8,03 – 7,90 (m, 3H), 7,87 – 7,71 (m, 3H), 4,57 – 4,31 (m, 2H), 3,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	Ácido (2-cianofenil)borónico
820		479,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 – 8,21 (m, 1H), 7,97 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,85 – 7,54 (m, 5H), 4,50 – 4,27 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H).	3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo
821		483,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 2H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 – 7,75 (m, 3H), 4,53 – 4,36 (m, 2H), 3,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H).	ácido (5-cloro-2-ciano-fenil)borónico
822		521,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 – 8,32 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 4,57 (dt, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,11 (td, J = 6,8, 2,1 Hz, 2H).	I-189; 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)benzonitrilo

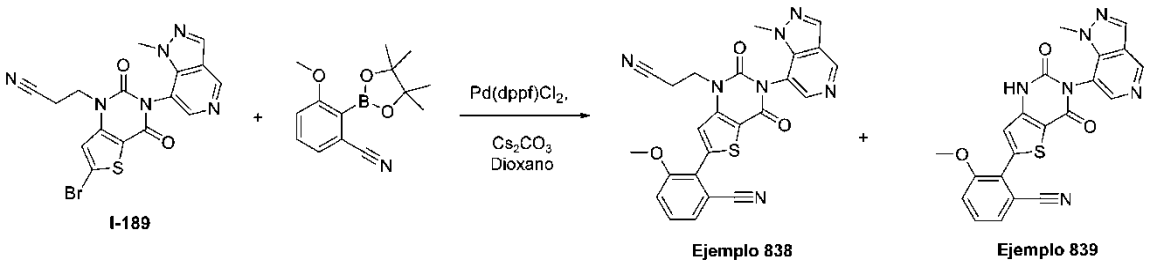
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 100: Diferentes reactivos/materiales de partida
823		481,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 7,99 – 7,90 (m, 2H), 7,87 – 7,74 (m, 2H), 4,53 – 4,35 (m, 2H), 3,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 2,0 Hz, 3H).	I-212
824		487,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,31 (s, 1H), 8,51 (d, J = 25,1 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 – 7,96 (m, 2H), 4,54 (dt, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 4,45 – 4,33 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-189; ácido (4-cloro-2-ciano-fenil)borónico
825		440,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 – 7,81 (m, 2H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 4,41 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).	I-213
826		494,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,34 – 8,27 (m, 1H), 8,14 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 2H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 4,53 – 4,35 (m, 2H), 3,04 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	2-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 100: Diferentes reactivos/materiales de partida
827		476,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 8,03 – 7,90 (m, 3H), 7,88 – 7,72 (m, 3H), 7,50 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,53 – 4,35 (m, 2H), 3,02 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	Ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico
828		409,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,89 – 8,76 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 6,1, 3,4 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 7,6, 3,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-215
829		418,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,89 – 8,76 (m, 3H), 8,26 – 8,15 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 7,65 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,9 Hz, 2H).	I-215; ácido (2-ciano-4-fluoro-fenil)borónico
830		400,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,89 – 8,76 (m, 3H), 8,11 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,00 – 7,88 (m, 2H), 7,80 – 7,71 (m, 1H), 4,41 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	I-215; Ácido (2-cianofenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 100: Diferentes reactivos/materiales de partida
831		476,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 – 7,86 (m, 2H), 7,90 – 7,79 (m, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 2H), 7,47 (ddd, J = 8,9, 7,9, 3,1 Hz, 1H), 4,54 – 4,36 (m, 2H), 3,04 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	ácido (2-cloro-5-fluoro-fenil)borónico
832		523,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 – 7,74 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 4,56 – 4,38 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	ácido (2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)borónico
833		423,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 1H), 7,70 (dt, J = 7,5, 3,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 4,41 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H).	I-216
834		456,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,87 (dt, J = 8,1, 3,7 Hz, 1H), 7,70 (h, J = 6,4, 4,9 Hz, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 4,53 – 4,42 (m, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 1H), 3,02 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).	I-198; ácido (2-clorofenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 100: Diferentes reactivos/materiales de partida
835		423,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (s, 1H), 8,01 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 6,6, 3,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,65 (m, 2H), 7,56 (dt, J = 7,5, 3,6 Hz, 2H), 4,48 – 4,34 (m, 2H), 3,01 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).	I-243; ácido (2-clorofenil)borónico
836		438,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 1H), 7,75 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 3H), 4,41 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-245; ácido (2-clorofenil)borónico
837		481,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 – 7,91 (m, 1H), 7,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 4,53 – 4,35 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	ácido (2-ciano-5-metoxipiridin-3-il)borónico

Procedimiento 101: Ejemplo 838 y Ejemplo 839:



2-(1-(2-cianoetil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 838) y 3-metoxi-2-(3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 839): A un vial de microondas que contenía una barra de agitación se le añadió 3-(6-bromo-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**I-189**) (50 mg, 0,116 mmol), 3-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (36 mg, 0,139 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8,6 mg, 0,012 mmol), y Cs_2CO_3 (113 mg, 0,348 mmol), seguido de 1,4-Dioxano (1,5 ml). El vial se desgasificó en Ar (30 segundos), se selló con teflón, y se calentó a 95 °C durante 10 minutos en condiciones de microondas. El producto bruto se filtró a través de un acrodisc y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en ACN (1 ml), agua (0,4 ml) y TFA (0,2 ml), y se purificó directamente mediante RP-HPLC (0,1 % TFA-ACN en 0,1 % TFA agua, Columna: 5 µM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar los productos.

Ejemplo 838:

ES/MS: 483,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (s, 1H), 8,54 – 8,40 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,79 – 7,54 (m, 3H), 4,60 – 4,29 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 839:

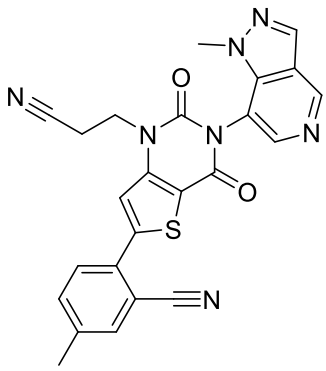
ES/MS: 430,8 (M^+).

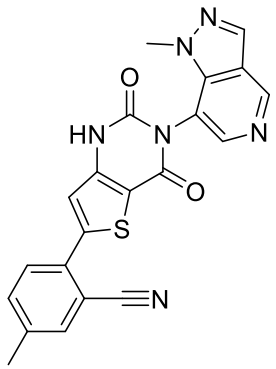
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,47 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,77 – 7,55 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplos 840-841:

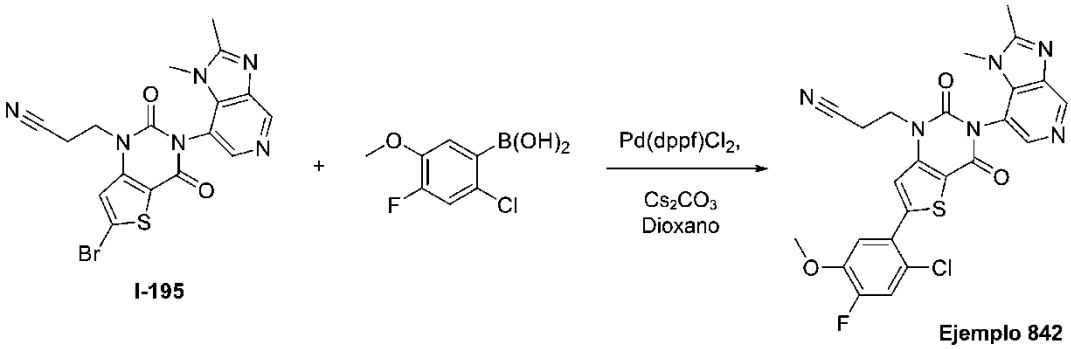
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 101 y se muestran a continuación en la Tabla 42. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 101 y se indican en la última columna de la Tabla 42 – "Cambios en el Procedimiento 101: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 42: Ejemplos 840-841

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 101: Diferentes reactivos/materiales de partida
840		467,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,28 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,62 – 4,47 (m, 1H), 4,46 – 4,31 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).	5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 101: Diferentes reactivos/materiales de partida
841		414,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,52 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,48 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,86 – 7,64 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,02 – 3,83 (m, 3H), 2,51 (s, 3H).	5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

Procedimiento 102: Ejemplo 842:



3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 842): A un vial de microondas que contenía una barra de agitación se le añadió 3-(6-bromo-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**I-195**) (50 mg, 0,11 mmol), ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)borónico (25 mg, 0,124 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8,3 mg, 0,011 mmol), y Cs_2CO_3 (110 mg, 0,34 mmol), seguido de 1,4-Dioxano (1 ml). El vial se desgasificó en Ar (30 segundos), se selló con teflón, y se calentó a 95 °C durante

10 minutos en condiciones de microondas. El producto bruto se filtró a través de un acrodisc y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en ACN (1,5 ml), agua (0,5 ml) y TFA (0,2 ml), y se purificó directamente mediante RP-HPLC (0,1 % TFA-ACN en 0,1 % TFA agua, Columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

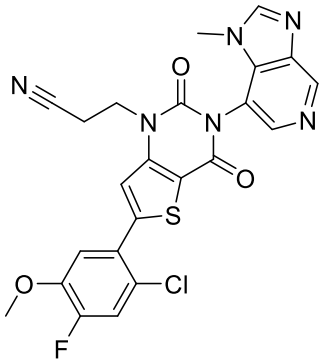
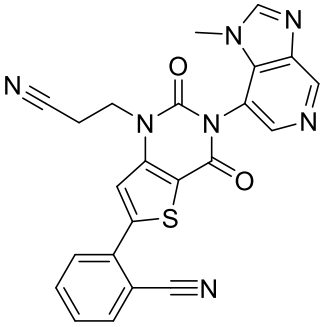
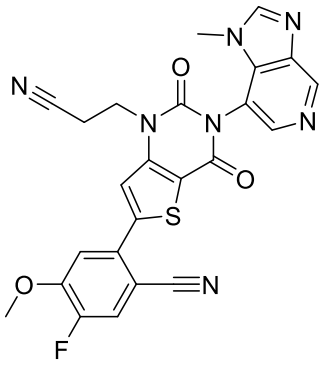
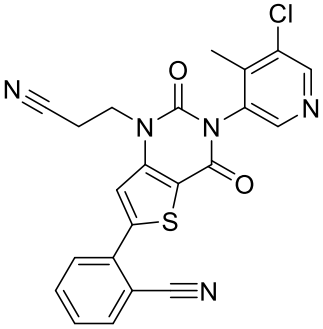
ES/MS: 524,8 (M^+).

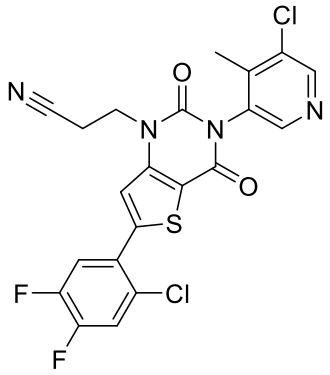
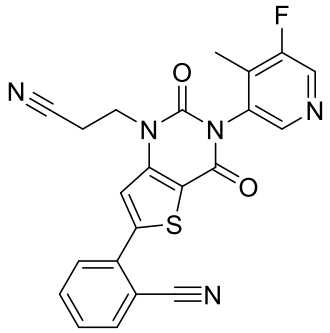
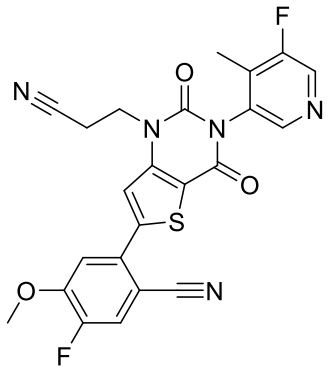
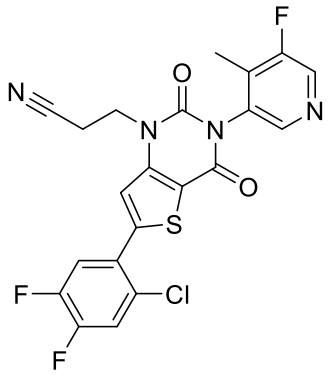
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,25 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,65 – 4,37 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H).

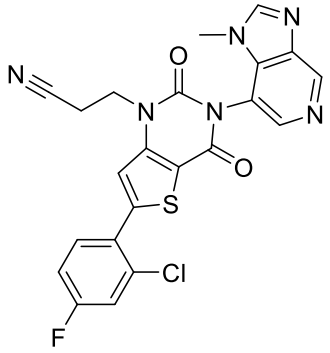
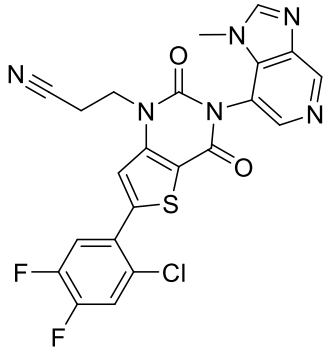
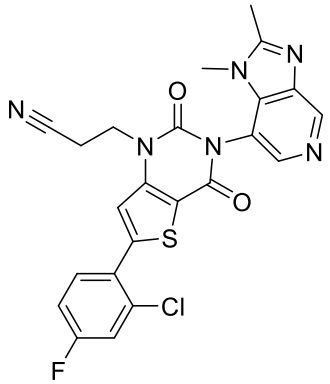
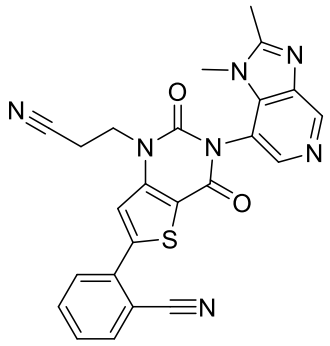
Ejemplos 843-897:

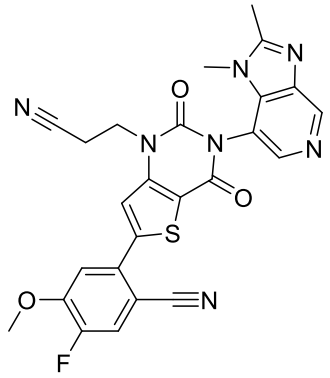
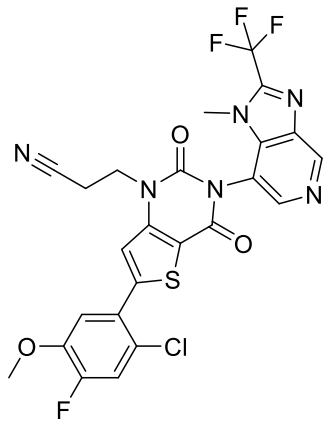
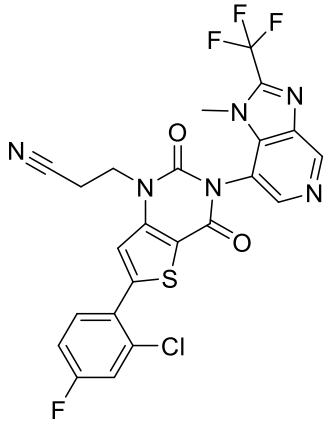
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 102 y se muestran a continuación en la Tabla 43. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 102 y se indican en la última columna de la Tabla 43 – “Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

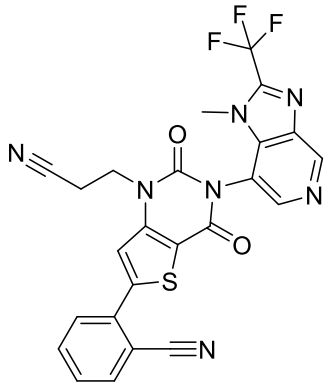
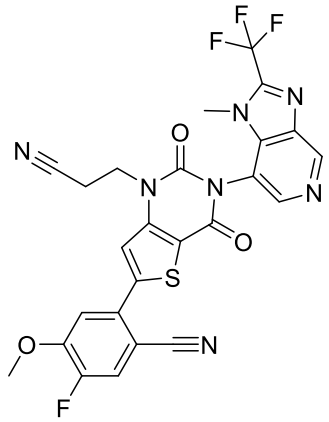
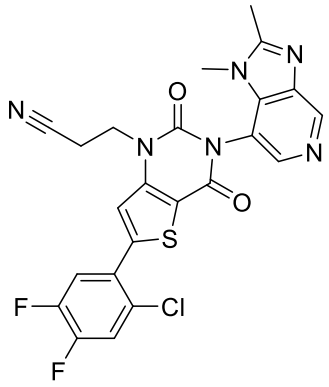
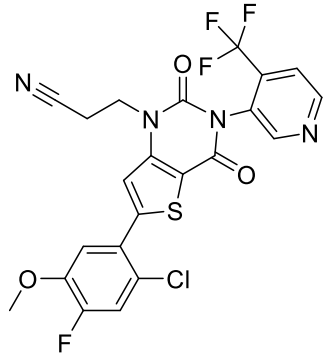
Tabla 43: Ejemplos 843-897

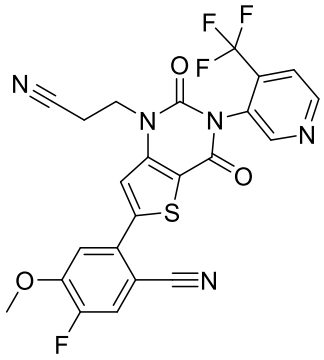
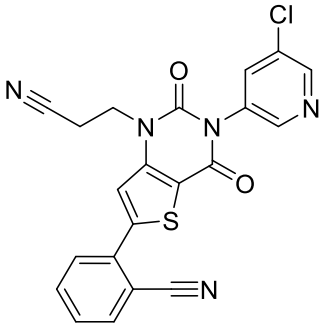
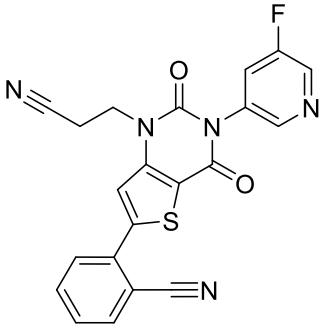
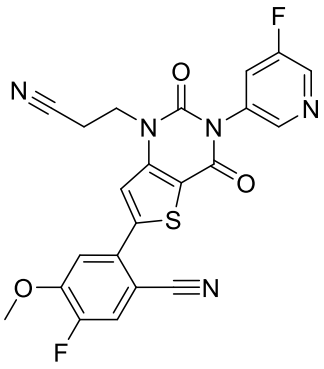
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
843		510,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,27 (s, 1H), 8,55 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,63 – 4,32 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-196
844		453,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,25 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,03 – 7,89 (m, 2H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 4,68 – 4,15 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-196; Ácido (2-cianofenil)borónico
845		501,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,28 – 8,06 (m, 2H), 7,60 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,64 – 4,29 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,24 – 3,01 (m, 2H).	I-196; I-104
846		447,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13 – 8,08 (m, 2H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 4,43 (ddt, J = 44,5, 13,8, 6,8 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).	I-198; Ácido (2-cianofenil)borónico

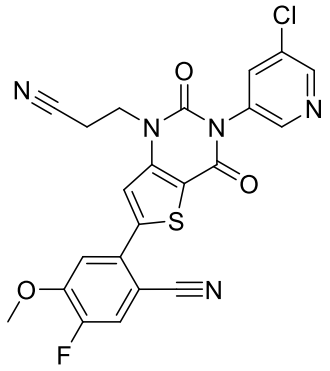
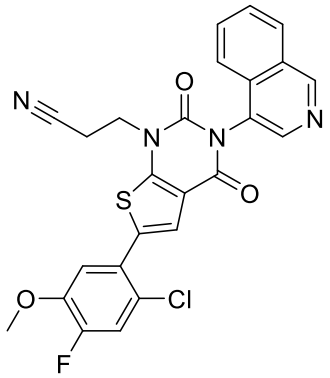
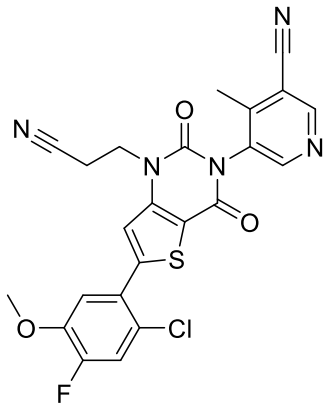
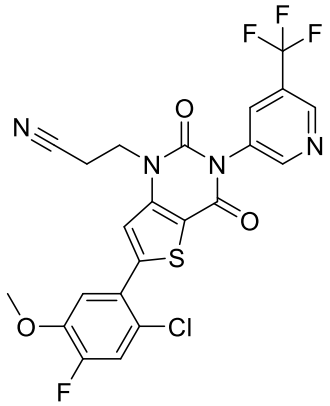
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
847		492,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 8,07 – 7,97 (m, 2H), 4,61 – 4,29 (m, 2H), 3,03 (td, J = 6,8, 2,1 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).	I-198; 2-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
848		431,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 2H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 7,79 – 7,71 (m, 1H), 4,60 – 4,27 (m, 2H), 3,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 1,7 Hz, 3H).	I-199; Ácido (2-cianofenil)borónico
849		479,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,58 – 4,27 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 1,7 Hz, 3H).	I-199; I-104
850		476,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 2H), 4,63 – 4,22 (m, 2H), 3,04 (td, J = 6,7, 2,3 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H).	I-199; 2-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

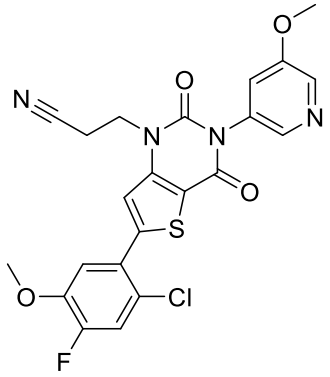
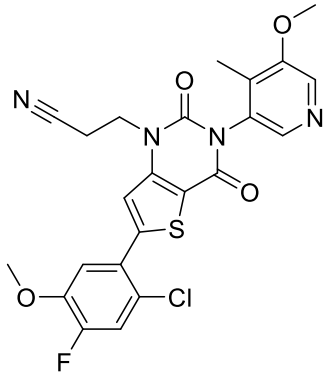
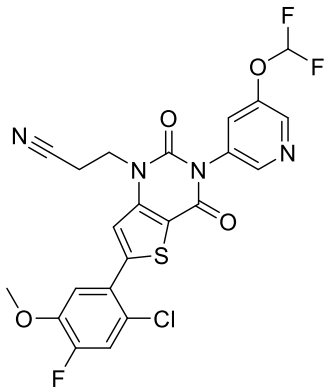
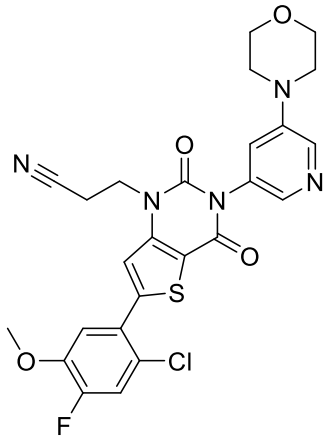
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
851		480,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,56 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 1H), 4,62 – 4,44 (m, 1H), 4,40 (dt, J = 14,4, 6,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-196; Ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico
852		498,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,57 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 8,15 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 8,12 – 7,93 (m, 2H), 4,54 (dt, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,09 (td, J = 6,7, 3,1 Hz, 2H).	I-196; 2-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
853		494,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,27 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,60 – 4,34 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H).	Ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico
854		467,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,19 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,84 – 7,74 (m, 1H), 4,62 – 4,32 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H).	Ácido (2-cianofenil)borónico

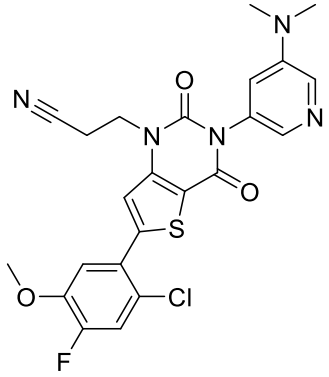
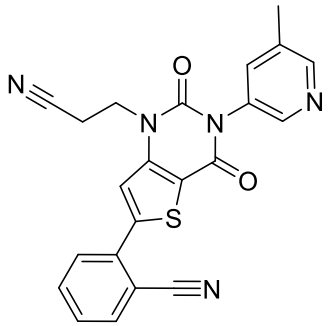
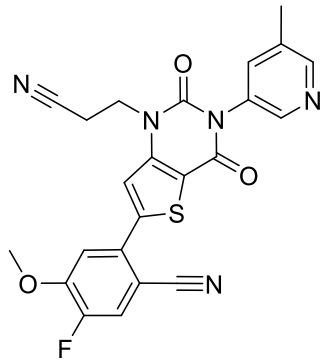
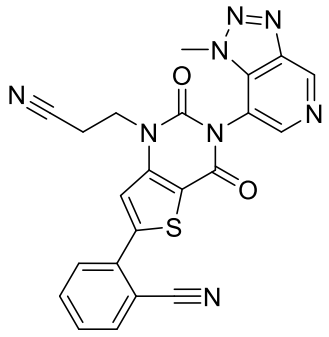
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
855		515,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,22 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,65 – 4,32 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H).	I-104
856		578,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,62 – 4,33 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-197
857		548,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,47 (ddt, J = 44,6, 13,9, 6,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-197; Ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico

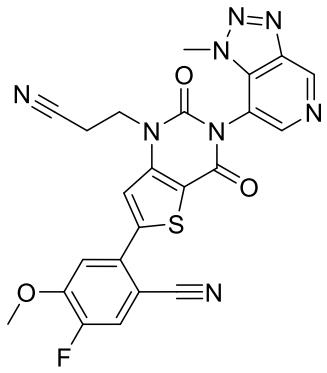
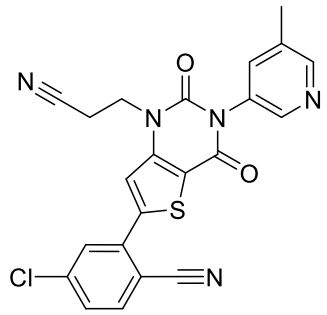
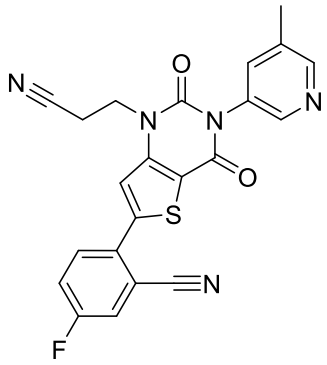
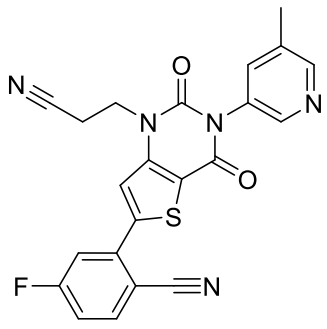
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
858		521,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,02 – 7,87 (m, 2H), 7,76 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 4,47 (ddt, J = 52,5, 13,9, 6,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-197; Ácido (2-cianofenil)borónico
859		569,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,48 (ddt, J = 55,7, 13,9, 6,7 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-197; I-104
860		512,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 8,10 – 7,98 (m, 2H), 4,60 – 4,35 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H).	2-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
861		524,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,44 (ddt, J = 44,7, 14,4, 6,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	I-200

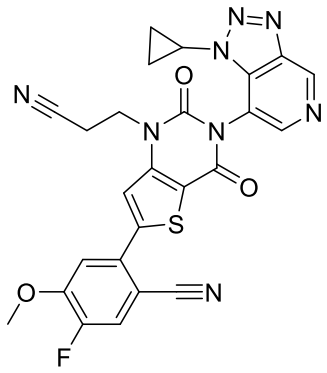
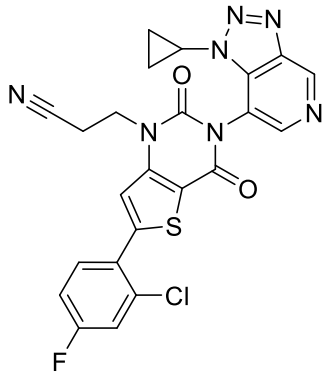
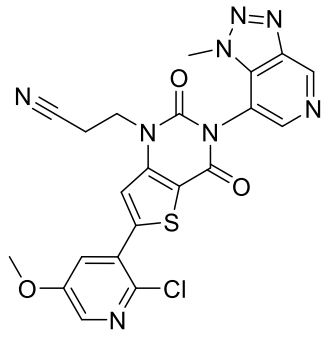
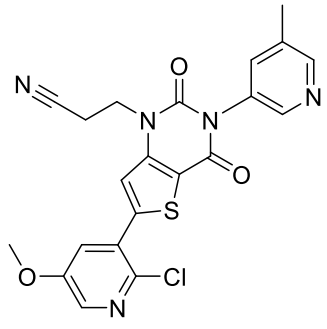
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
862		515,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,14 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 4,60 – 4,25 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,17 – 2,88 (m, 2H).	I-200; I-104
863		434,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,78 – 8,72 (m, 1H), 8,63 – 8,54 (m, 1H), 8,16 – 8,08 (m, 1H), 8,12 – 8,07 (m, 2H), 7,99 – 7,88 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 2H).	I-265; Ácido (2-cianofenil)borónico
864		418,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (d, 1H), 8,54 – 8,49 (m, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 2H), 7,98 – 7,87 (m, 3H), 7,79 – 7,70 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 2,98 (t, 2H).	I-266; Ácido (2-cianofenil)borónico
865		446,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (dt, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).	I-266; I-104

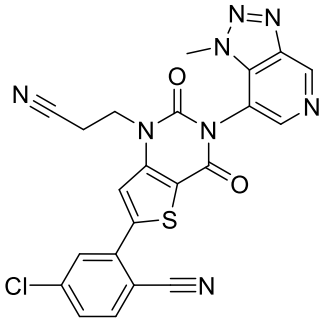
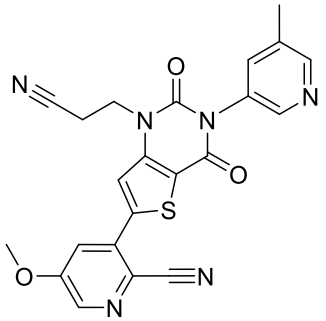
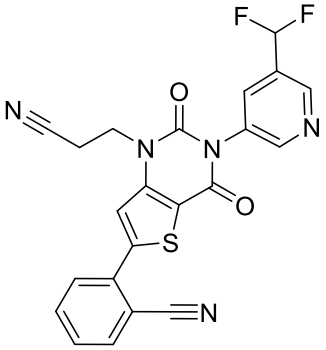
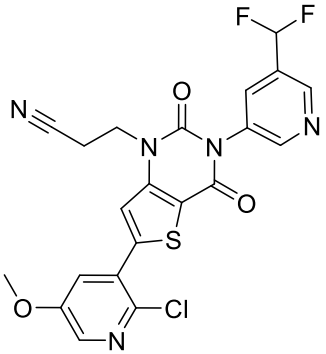
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
866		482,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,18 – 8,10 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).	I-265; I-104
867		506,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,50 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 7,94 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 3H), 7,66 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,31 (td, J = 6,5, 1,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,10 (d, J = 13,0 Hz, 2H).	I-329
868		495,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 – 9,01 (m, 1H), 8,95 – 8,79 (m, 1H), 7,95 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,51 (q, J = 5,5, 5,0 Hz, 1H), 4,50 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,02 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).	I-242
869		524,6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,42 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	I-244

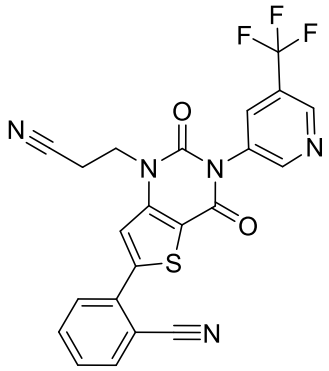
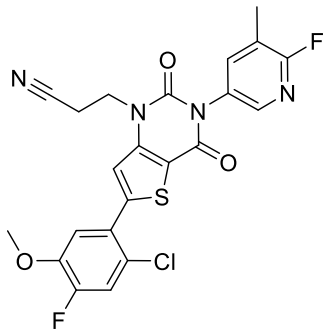
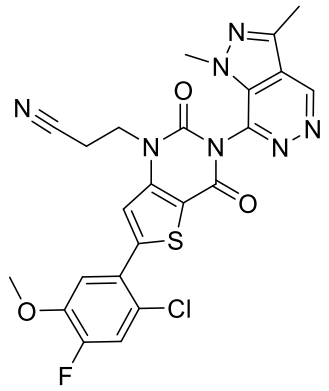
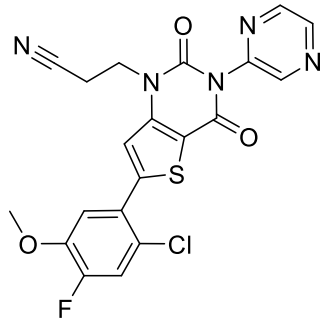
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
870		486,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 4,42 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	I-245
871		500,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,49 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H).	I-246
872		522,6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,19 (t, J= 72,0 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	I-247
873		541,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,77 (dd, J = 5,9, 3,9 Hz, 4H), 3,30 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	I-248

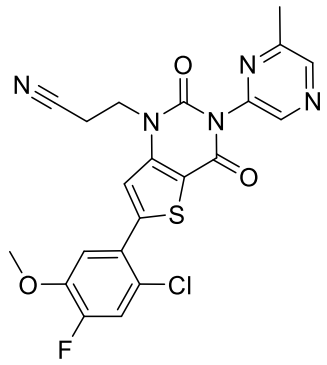
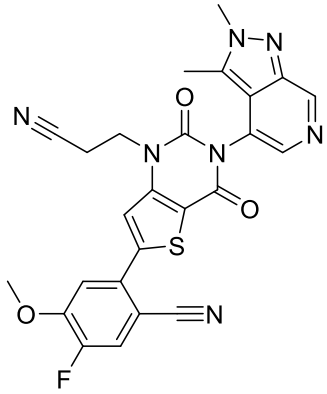
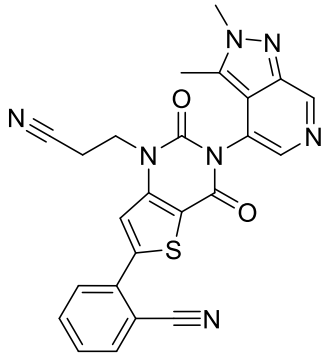
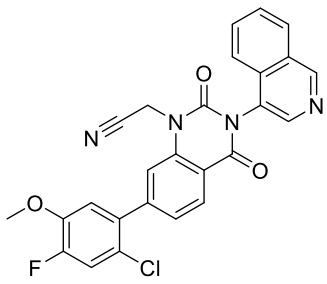
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
874		499,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 2,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H).	I-249
875		413,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,53 – 8,34 (m, 2H), 8,10 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,94 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 7,79 – 7,67 (m, 2H), 4,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).	I-286; Ácido (2-cianofenil)borónico
876		461,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).	I-286; I-104
877		454,9	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 2H), 8,01 – 7,89 (m, 2H), 7,76 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 14,4, 6,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-228, ácido (2-cianofenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
878		502,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,19 – 8,09 (m, 2H), 7,67 – 7,56 (m, 1H), 4,55 (dt, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 14,3, 6,3 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-228, I-104
879		447,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,13 – 8,11 (m, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 2H), 7,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).	I-286; ácido (5-cloro-2-ciano-fenil)borónico
880		431,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,40 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).	I-286; ácido (2-ciano-4-fluoro-fenil)borónico
881		431,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,55 – 8,50 (m, 1H), 8,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).	I-286; ácido (2-ciano-5-fluoro-fenil)borónico

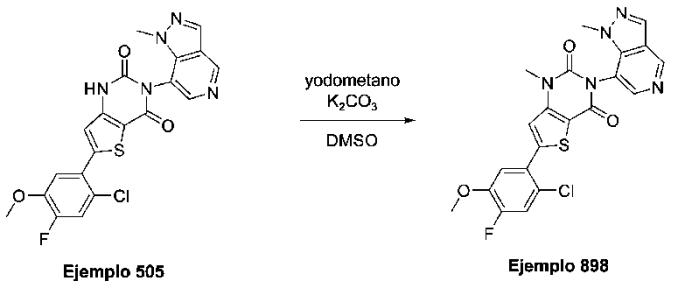
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
882		528,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,19 – 8,11 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 13,8, 6,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,80 (td, J = 6,7, 3,5 Hz, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 2H), 1,31 – 0,88 (m, 4H).	I-300, I-104
883		507,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,58 – 4,38 (m, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,26 (dd, J = 11,6, 5,7 Hz, 2H), 1,11 – 0,90 (m, 2H).	I-300, ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)borónico
884		494,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,60 – 4,37 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-228, ácido (2-cloro-5-metoxi-3-piridil)borónico
885		453,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).	I-286; ácido (2-cloro-5-metoxi-3-piridil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
886		488,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 5,2, 3,1 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 14,4, 6,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,14 – 3,05 (m, 2H).	I-228, ácido (5-cloro-2-ciano-fenil)borónico
887		444,9	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).	I-286; ácido (2-ciano-5-metoxi-3-piridil)borónico
888		449,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,90 – 8,85 (m, 1H), 8,78 (dd, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 8,22 – 8,07 (m, 3H), 7,97 – 7,88 (m, 2H), 7,79 – 7,70 (m, 1H), 7,28 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	I-289; Ácido (2-cianofenil)borónico
889		489,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,87 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,18 – 8,08 (m, 2H), 7,92 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,11 (m, 1H), 4,43 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-289; ácido (2-cloro-5-metoxi-3-piridil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
890		467,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,13 – 9,08 (m, 1H), 8,97 – 8,92 (m, 1H), 8,42 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,99 – 7,88 (m, 2H), 7,75 (ddd, J = 7,8, 7,0, 1,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	I-244; Ácido (2-cianofenil)borónico
891		488,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).	I-213
892		525,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,60 – 4,39 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,11 (td, J = 6,5, 1,8 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H).	I-214
893		457,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,89 – 8,76 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-215

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 102: Diferentes reactivos/materiales de partida
894		471,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H).	I-216
895		515,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,52 (dt, J = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 14,4, 6,3 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).	I-257; I-104
896		467,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (s, 1H), 8,16 – 8,07 (m, 3H), 8,01 – 7,89 (m, 2H), 7,75 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 14,6, 6,5 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).	I-257; ácido 2-cianofenilborónico
897		486,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,51 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 3H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H).	I-337

Procedimiento 103: Ejemplo 898:

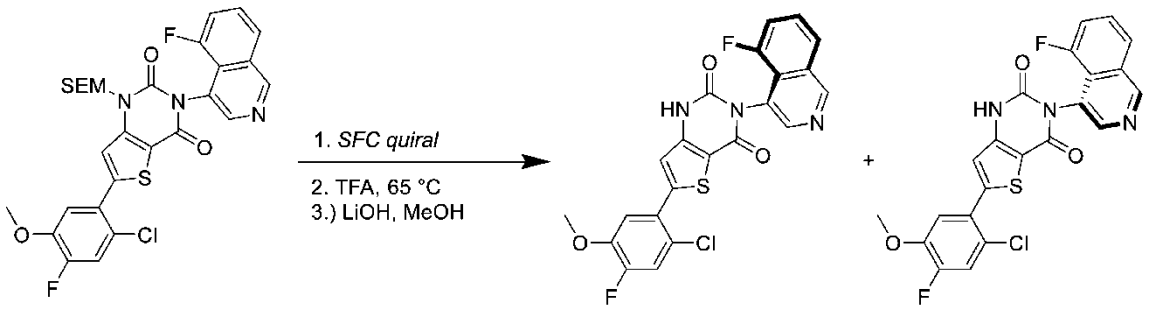


6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 898): A una solución agitada de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 505**) (sal de HCl) (100 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.), en DMSO (1 ml), se le añadió K_2CO_3 (112 mg, 0,81 mmol) seguido de yodometano (0,13 ml, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 50 °C, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (0,2 ml) y TFA (0,5 ml), y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 µM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto **Ejemplo 898.**

ES/MS: 471,5 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Procedimiento 104: Ejemplo 899 y Ejemplo 900:



I-354 Ejemplo 899 Ejemplo 900

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **(I-354)** como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (AD-H 21X250 5um de columna con cosolvente de MeOH al 30 %) para dar dos enantiómeros, que se asignó como Isómero 1 e Isómero 2. Después, cada isómero se sometió individualmente a eliminación de SEM en condiciones ácidas.

Isómero 1:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 899): A un vial de centelleo de 20 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Isómero 1) (100 mg, 0,166 mmol), TFA (2 ml), seguido de 0,1 ml de H_2O. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material bruto se disolvió en MeOH (1 ml), y se le añadió LiOH

monohidrato (20,9 mg, 3 eq.) disuelto en agua (0,5 ml) a la reacción. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y se añadieron secuencialmente agua (2 ml) y TFA (0,2 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y un precipitado formado. El precipitado se filtró y se lavó una vez con agua. El precipitado se secó a presión reducida para dar el compuesto del título del **Ejemplo 899** como una sal de trifluoroacetato. La estereoquímica del **Ejemplo 899** se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 899** el isómero más activo.

ES/MS: 471,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (s, 1H), 9,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 7,73 – 7,58 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

Isómero 2:

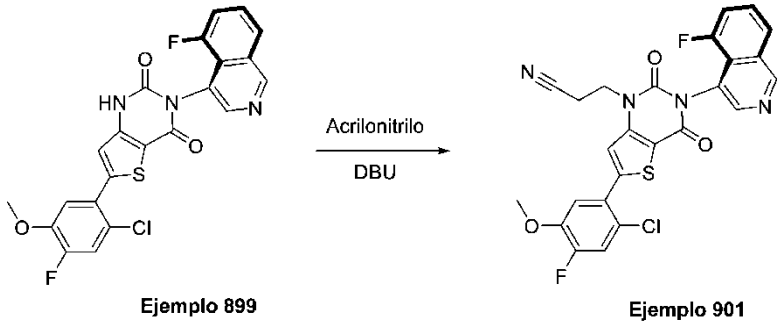
6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 900): A un vial de centelleo de 20 ml que contenía una barra de agitación se le añadió 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Isómero 2) (100 mg, 0,166 mmol), TFA (2 ml), seguido de 0,1 ml de H_2O. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material bruto se disolvió en MeOH (1 ml), y se le añadió LiOH monohidrato (20,9 mg, 3 eq.) disuelto en agua (0,5 ml) a la reacción. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y se añadieron secuencialmente agua (2 ml) y TFA (0,2 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y un precipitado formado. El precipitado se filtró y se

lavó una vez con agua. El precipitado se secó a presión reducida para dar el compuesto del título del **Ejemplo 900** como una sal de trifluoroacetato. La estereoquímica del **Ejemplo 900** se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 900** el isómero menos activo.

ES/MS: 471,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (s, 1H), 9,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 12,9, 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

Procedimiento 105: Ejemplo 901:



Ejemplo 899 Ejemplo 901

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 901): A un vial que contiene el **Ejemplo 899** (sal de TFA) (40 mg, 0,075 mmol) se le añadió acrilonitrilo (1,5 ml) seguido de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (63 µl, 0,424 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 80 °C, después de lo cual la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en acetonitrilo (1 ml), agua (0,5 ml) y TFA (0,1 ml). La mezcla de reacción después se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-

ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 µM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el producto del **Ejemplo 901** como una sal de trifluoroacetato.

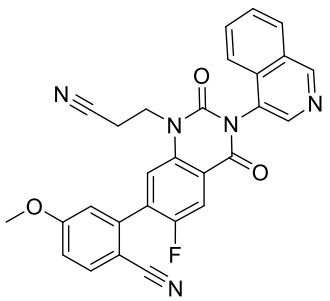
ES/MS: 524,7 (M^+).

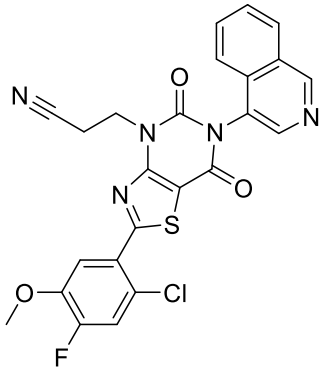
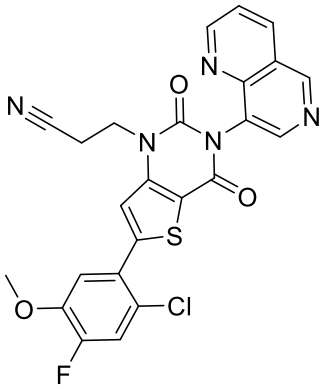
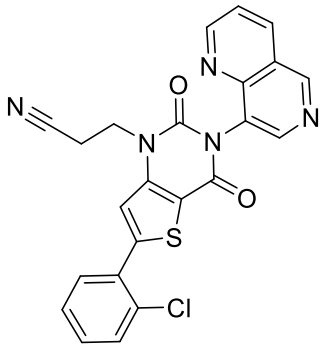
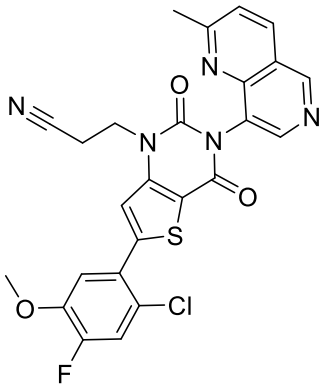
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 – 7,71 (m, 2H), 7,71 – 7,51 (m, 2H), 4,55 – 4,38 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

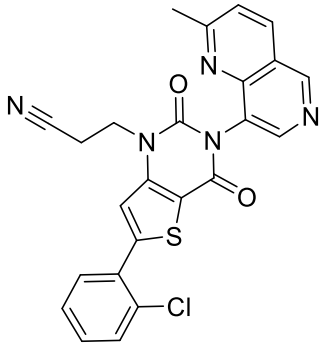
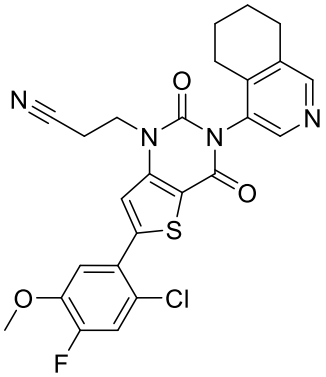
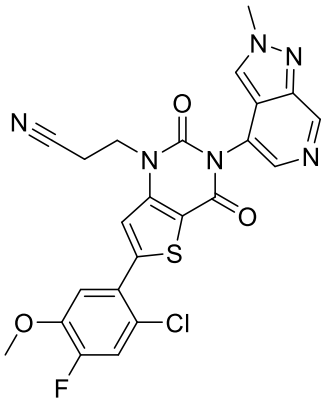
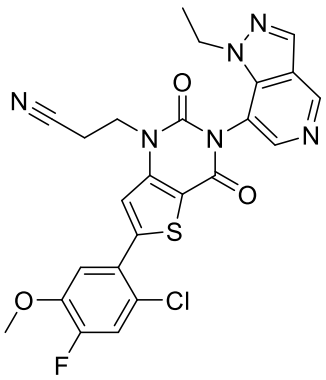
Ejemplos 902-954:

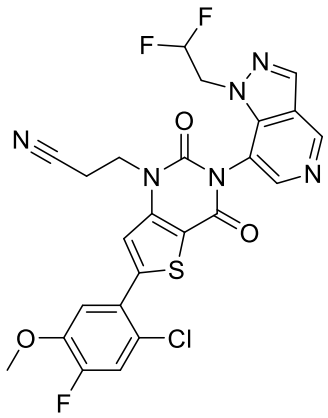
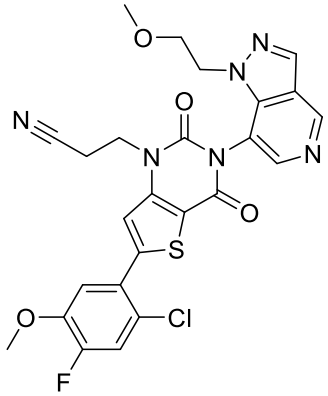
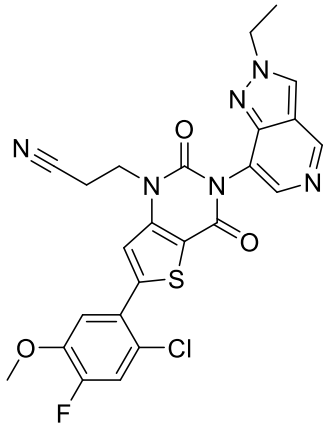
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 105 y se muestran a continuación en la Tabla 44. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 105 y se indican en la última columna de la Tabla 44 – "Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida".

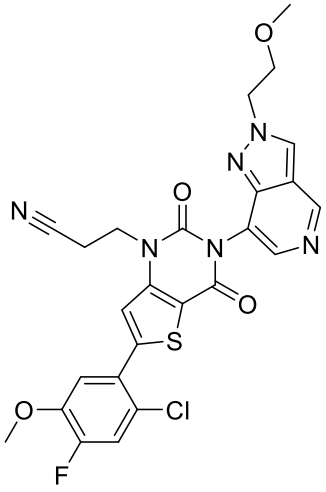
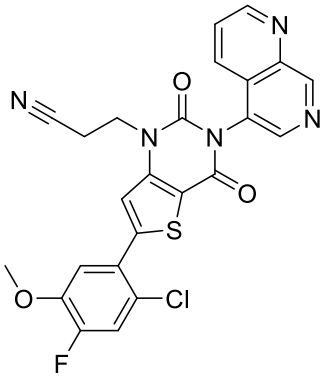
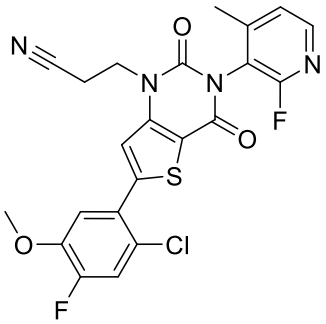
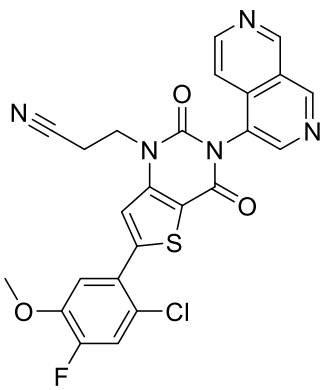
Tabla 44: Ejemplos 902-954

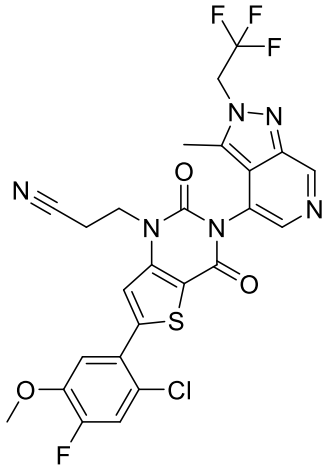
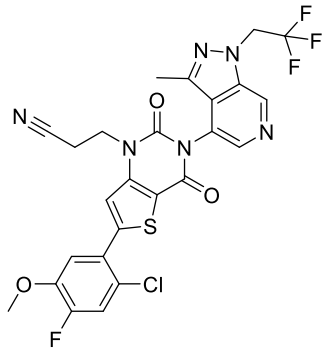
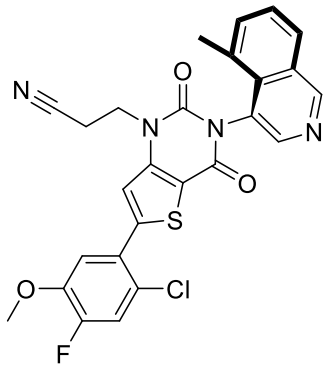
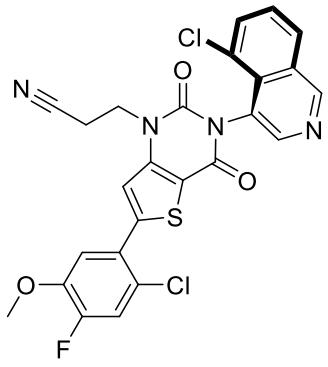
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
902		491,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 – 8,24 (m, 1H), 8,17 – 7,94 (m, 4H), 7,90 – 7,67 (m, 2H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 4,67 – 4,40 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).	Ejemplo 428

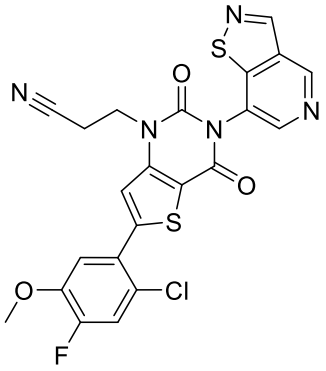
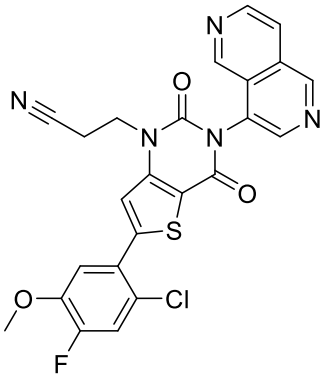
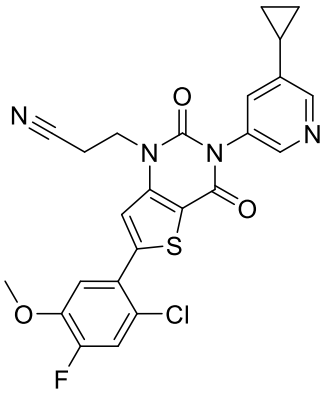
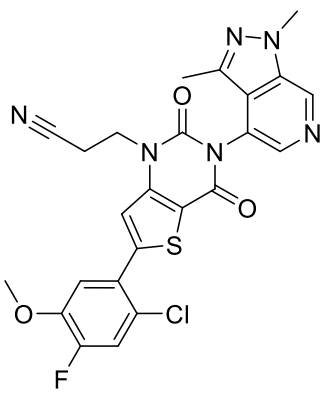
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
903		507,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 4,74 – 4,44 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,11 (t, J = 6,1 Hz, 2H).	Ejemplo 704
904		508,2.	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,58 (s, 1H), 9,11 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,46 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,07 – 2,98 (m, 2H).	Ejemplo 553
905		460,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,58 (s, 1H), 9,11 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (dt, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,05 – 2,95 (m, 2H).	Ejemplo 133
906		522,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,46 (td, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,64 (s, 3H).	Ejemplo 461

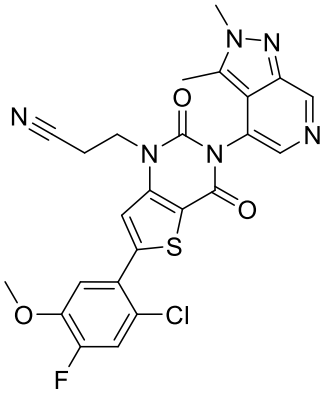
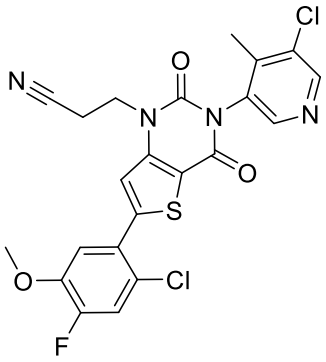
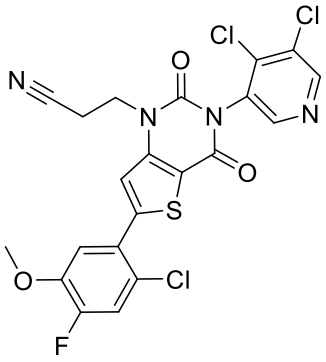
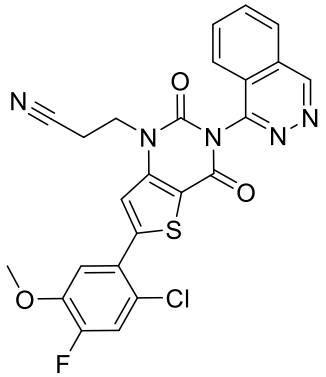
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
907		474,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 1H), 7,76 – 7,64 (m, 2H), 7,64 – 7,51 (m, 2H), 4,45 (tt, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,65 (s, 3H).	Ejemplo 453
908		511,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,49 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,38 – 3,35 (m, 1H), 3,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,87 – 2,82 (m, 2H), 1,76 – 1,61 (m, 4H)	Ejemplo 729
909		510,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	Ejemplo 731
910		525,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 4,43 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 4,23 (dq, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,06 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	Ejemplo 732

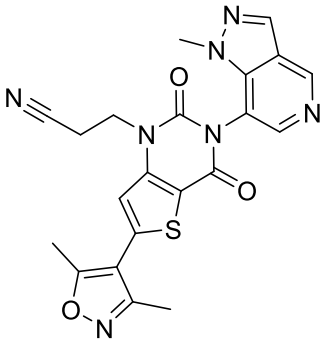
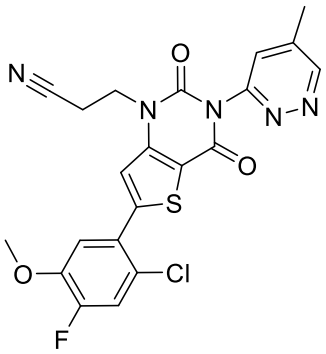
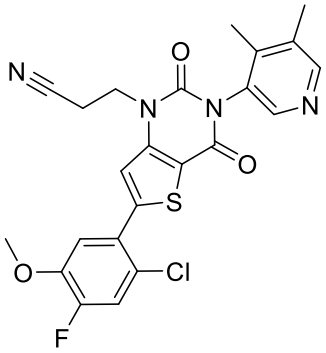
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
911		560,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,74 – 4,40 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,06 – 3,00 (m, 2H).	Ejemplo 730
912		554,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,32 (dq, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,56 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H)	Ejemplo 733
913		524,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,63 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,59 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,46 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,02 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,52 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	Ejemplo 734

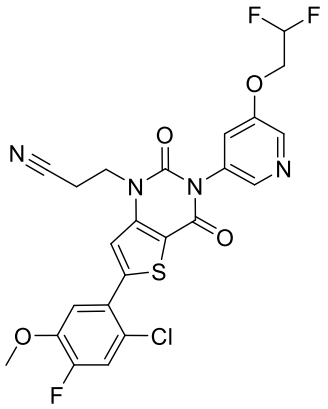
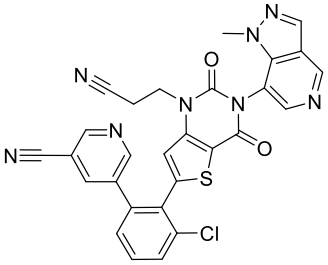
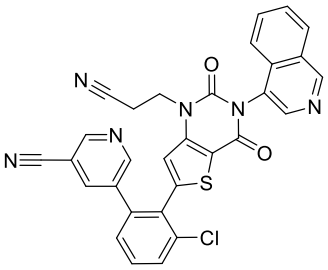
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
914		554,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,64 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,45 (p, J = 7,9, 7,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,82 (td, J = 5,3, 4,8, 1,9 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H).	Ejemplo 735
915		507,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 9,15 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,49 (dt, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (d, J = 6,6 Hz, 2H).	Ejemplo 737
916		488,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,61 – 4,36 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,07 (td, J = 6,5, 2,5 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H).	Ejemplo 738
917		507,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,70 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 6,0, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (d, J = 13,2 Hz, 2H).	Ejemplo 736

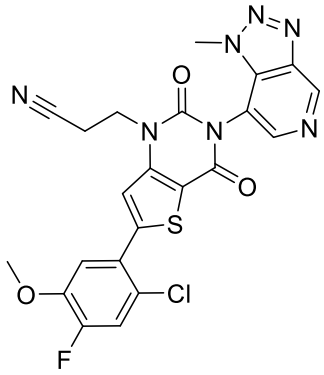
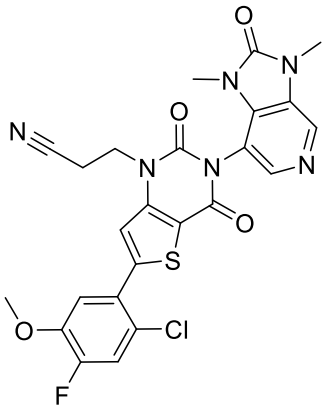
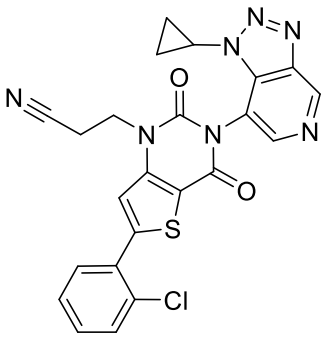
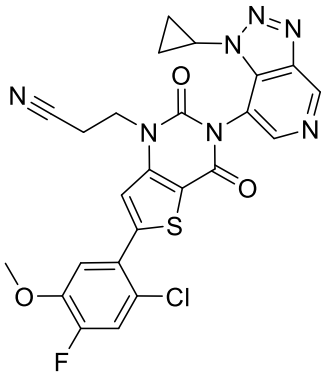
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
918		592,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,65 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 4,53 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,3, 6,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,11 – 3,04 (m, 2H), 2,49 (s, 3H)	Ejemplo 740
919		592,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,63 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,08 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H).	Ejemplo 741
920		520,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,45 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 13,8, 6,7 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).	Ejemplo 995
921		541,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,56 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 2H), 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,12 – 2,94 (m, 2H).	Ejemplo 1074

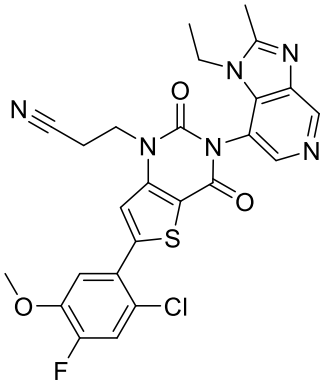
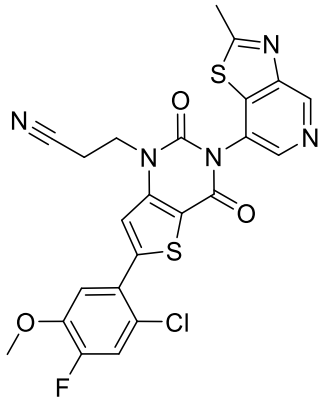
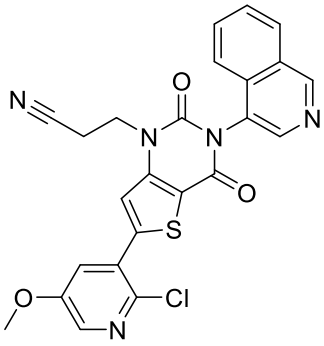
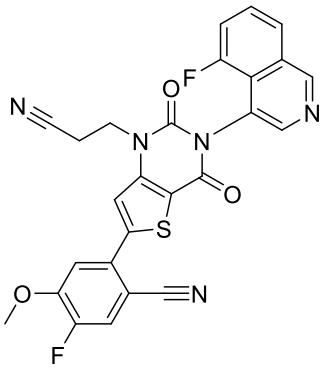
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
922		513,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,94 (q, J = 6,5 Hz, 2H)	I-227
923		507,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,60 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 5,7, 1,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,45 (hept, J = 7,1, 6,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H)	Ejemplo 739
924		496,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,12 – 1,03 (m, 2H), 0,82 – 0,74 (m, 2H).	Ejemplo 753
925		524,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,4, 6,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H).	Ejemplo 752

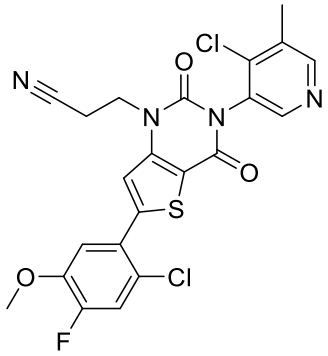
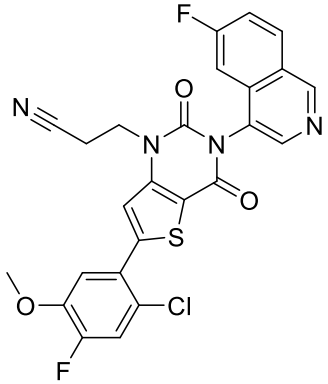
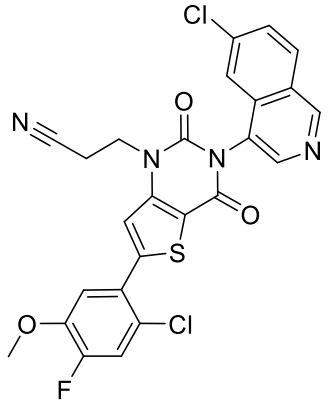
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
926		524,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,38 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,52 (dt, J = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).	Ejemplo 754
927		504,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).	Ejemplo 743
928		524,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,96 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 14,2, 6,9 Hz, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	Ejemplo 741
929		507,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,11 – 7,99 (m, 2H), 7,76 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,11 – 3,02 (m, 2H).	Ejemplo 744

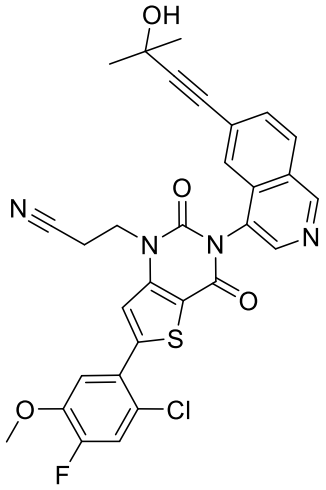
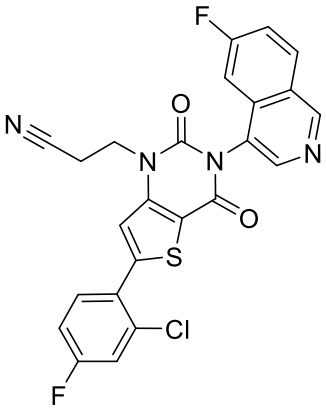
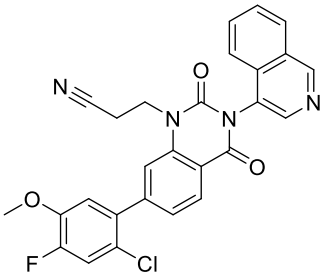
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
930		447,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,25 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,54 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).	Ejemplo 805
931		471,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).;1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,99 – 3,95 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).	Ejemplo 746
932		484,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 14,6, 6,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).	Ejemplo 747

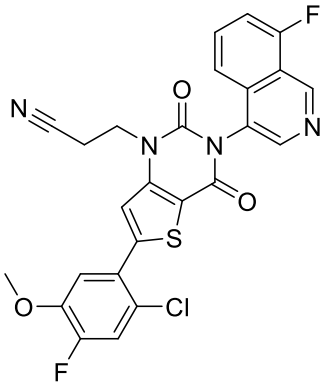
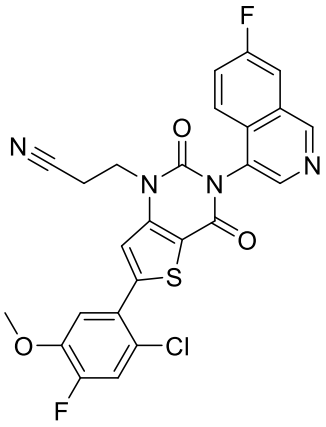
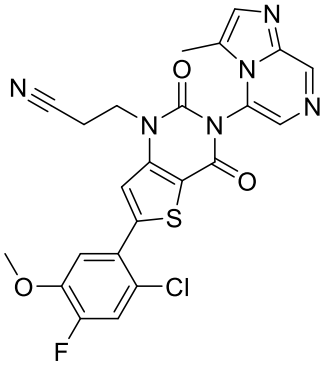
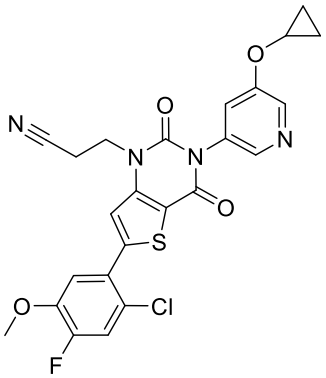
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
933		504,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (tt, J = 54,3, 3,4 Hz, 1H), 4,54 – 4,38 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H).	I-251
934		564,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,30 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 14,0, 7,5, 6,2 Hz, 1H), 4,26 (dt, J = 14,4, 6,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,95 (dt, J = 17,1, 6,0 Hz, 1H), 2,83 (dt, J = 17,2, 7,0 Hz, 1H).	Ejemplo 677
935		560,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,46 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,88 – 7,67 (m, 6H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 4,31 (qt, J = 13,9, 6,6 Hz, 2H), 2,96 – 2,80 (m, 2H).	Ejemplo 673

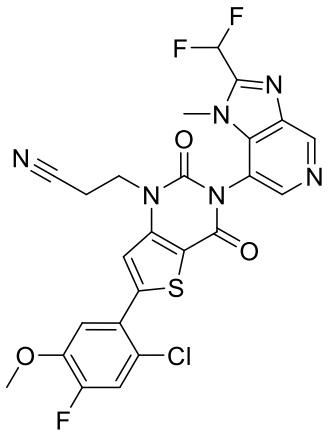
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
936		511,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,60 – 4,38 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	Ejemplo 749
937		540,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,4, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,11 – 3,03 (m, 2H).	Ejemplo 750
938		489,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,60 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 4,59 – 4,39 (m, 2H), 3,79 (tt, J = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,43 – 0,82 (m, 4H).	I-301
939		537,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,60 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,61 – 4,39 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (tt, J = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,33 – 1,21 (m, 2H), 1,04 (dddd, J = 13,7, 11,2, 6,7, 3,7 Hz, 2H).	I-302

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
940		538,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 4,43 (dt, J = 14,5, 6,2 Hz, 1H), 4,21 – 4,00 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	I-288
941		527,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,27 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,63 – 4,29 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H).	Ejemplo 652
942		490,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 4,55 – 4,34 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	Ejemplo 364
943		516,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 4,54 – 4,39 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,04 - 2,99 (m, 2H).	Ejemplo 762

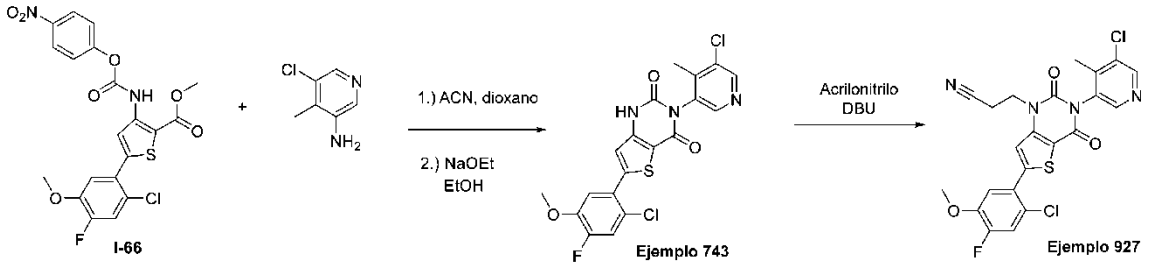
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
944		505,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,55 – 4,35 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).	Ejemplo 1080
945		525,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,92 – 7,81 (m, 1H), 7,79 – 7,64 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,05 - 2,98 (m, 2H).	Ejemplo 763
946		540,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,45 (td, J = 6,8, 3,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-305

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
947		588,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,45 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 – 7,96 (m, 2H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).	I-303
948		494,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 2H), 7,79 – 7,63 (m, 2H), 7,50 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,44 (hept, J = 7,3 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-310
949		500,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 – 7,94 (m, 1H), 7,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 2H), 7,69 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,61 – 4,47 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,06 – 2,96 (m, 2H).	Ejemplo 299

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
950		525,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,60 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,75 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,55 – 4,38 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	Ejemplo 1081
951		525,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,45 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 9,3, 5,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,73 (q, J = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-340
952		511,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 14,4, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,15 – 3,02 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).	Ejemplo 1082
953		512,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47 – 4,37 (m, 2H), 3,96 (m, 4H), 3,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 0,83 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 0,74 (s, 2H).	I-349

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 105: Diferentes reactivos/materiales de partida
954		560,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,25 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,67 – 7,37 (m, 2H), 4,61 – 4,35 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H)	I-343

Ejemplo 927:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-metil-3-piridil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 743): A una suspensión de 5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[(4-nitrofenoxi)carbonilamino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-66**) (830 mg, 1,73 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió 5-cloro-4-metil-piridin-3-amina (295 mg, 2,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Posteriormente, la reacción se enfrió a 0 °C. Se formó un precipitado, y el precipitado se aisló mediante filtración. El precipitado se suspendió en EtOH (10 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió etóxido sódico (21 % en

peso en EtOH; 0,82 ml) a temperatura ambiente gota a gota, y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Aproximadamente la mitad del solvente se eliminó a presión reducida y se le añadió HCl (1N, 5 ml). La mezcla se dejó reposar a 0 °C, después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración y se secó al aire para suministrar el producto como una sal de HCl.

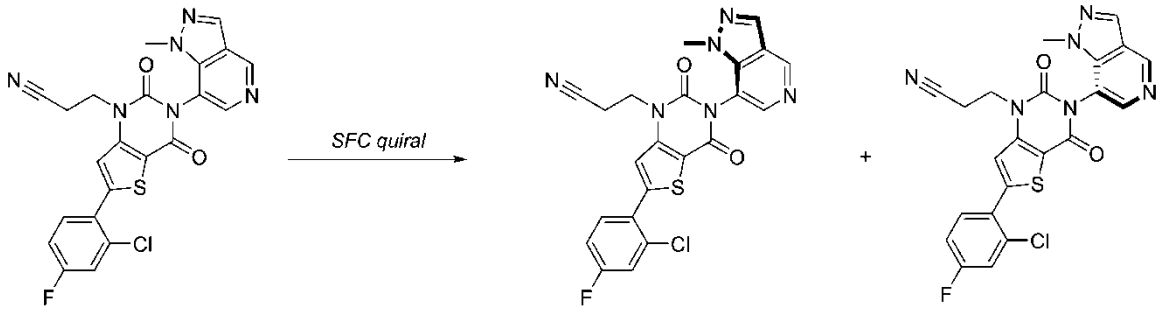
ES/MS: 451,7 [M^+].

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (Ejemplo 927): A un RBF de 100 ml con 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-metil-3-piridil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**Ejemplo 743**) (sal de HCl) (769 mg, 1,70 mmol) en DMF (17 ml) se le añadió DBU (0,76 ml, 5,10 mmol) y 3-bromopropionitrilo (10 ml, 153 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas después de lo cual la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, y el material bruto se disolvió en acetona y se cargó seco sobre sílice. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto.

ES/MS: 504,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

Procedimiento 106: Ejemplo 955 y Ejemplo 956:



3-(6-(2-cloro-4-fluorofenill)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 955 y Ejemplo 956)**: 3-(6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 769)** como una mezcla de 2 isómeros se separó por SFC quiral (columna IB 5um-21X 250 mm con cosolvente de EtOH al 30 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 955** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-4-fluorofenill)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 955)

ES/MS: 480,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,96 (ddd, J = 8,3, 6,0, 1,9 Hz,

1H), 7,76 (dt, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (tt, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,61 – 4,35 (m, 2H), 3,94 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,12 – 3,02 (m, 2H).

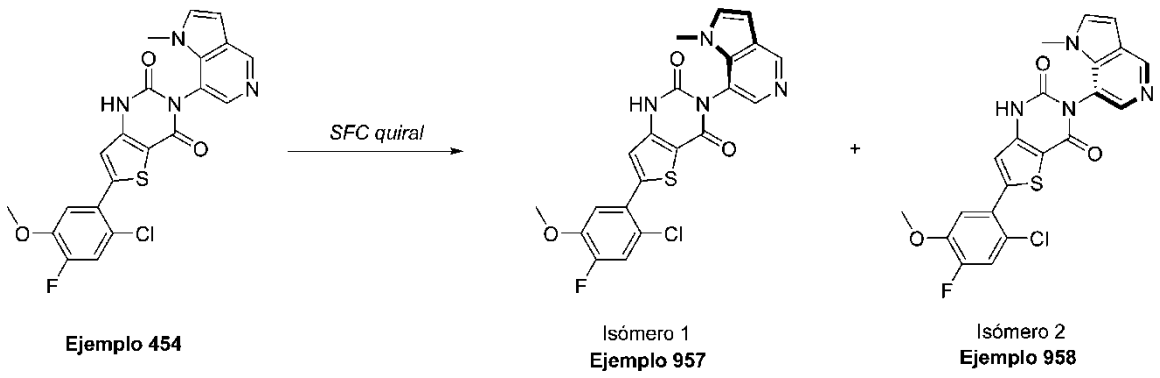
Isómero 2:

3-(6-(2-cloro-4-fluorofenill)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 956)

ES/MS: 480,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,59 – 4,36 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Procedimiento 107: Ejemplo 957 y Ejemplo 958:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 957 y Ejemplo 958): 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 454)** como una mezcla de 2 isómeros se

separó mediante SFC quiral (columna IB 5 um-21X 250 mm con cosolvente de MeOH-DEA al 25 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 957** el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 957)

ES/MS: 456,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

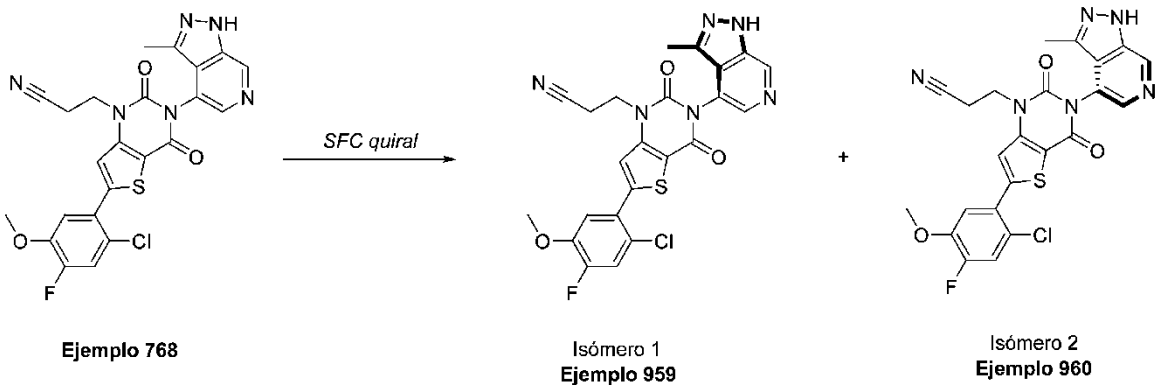
Isómero 2:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 958)

ES/MS: 456,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Procedimiento 108: Ejemplo 959 y Ejemplo 960:



3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 959 y Ejemplo 960)**: 3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 768)** como una mezcla de 2 isómeros se separó por SFC quiral (ID 5um-21X 250 mm columna con cosolvente de EtOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 959** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 959)

ES/MS: 510,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,55 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,42 (m, 1H), 4,64 – 4,37 (m, 2H), 3,97 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H).

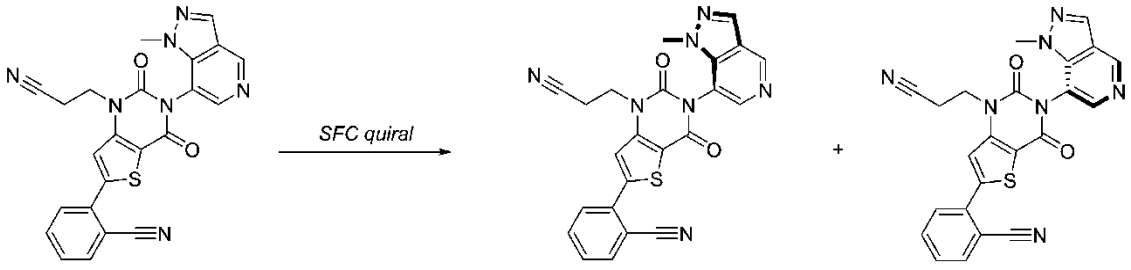
Isómero 2:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 960)

ES/MS: 510,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,54 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,58 – 4,21 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H).

Procedimiento 109: Ejemplo 961 y Ejemplo 962:



Ejemplo 782

Isómero 1
Ejemplo 961

Isómero 2
Ejemplo 902

2-(1-(2-cianoetil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (**Ejemplo 961 y Ejemplo 962)**: 2-(1-(2-cianoetil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-

1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (**Ejemplo 782)** como una mezcla de 2 isómeros se separaron por SFC quiral (AD-H columna de 5um-21X 250 mm con cosolvente de EtOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 961** el isómero más activo.

Isómero 1:

2-(1-(2-cianoetil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 961)

ES/MS: 453,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,02 – 7,87 (m, 2H), 7,76 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 4,60 – 4,21 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

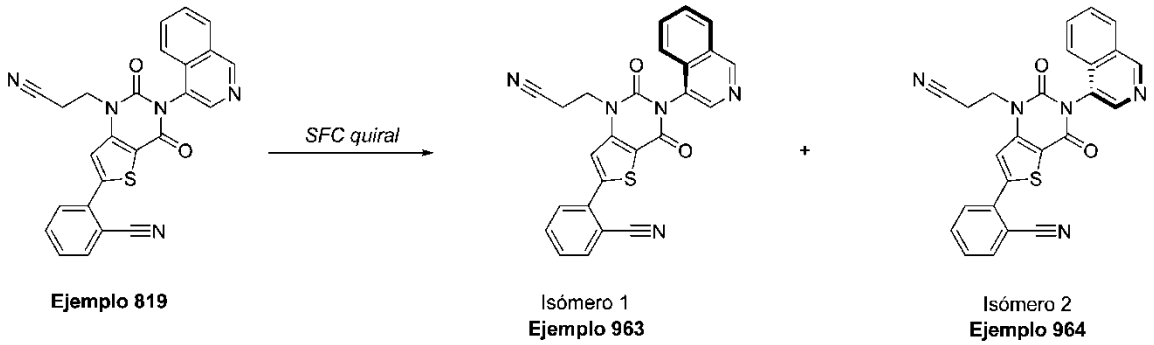
Isómero 2:

2-(1-(2-cianoetil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 962)

ES/MS: 453,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 – 8,07 (m, 2H), 8,02 – 7,89 (m, 2H), 7,76 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,3, 6,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

Procedimiento 110: Ejemplo 963 y Ejemplo 964:



Ejemplo 819

Isómero 1
Ejemplo 963

Isómero 2
Ejemplo 964

2-(1-(2-cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (**Ejemplo 963 y Ejemplo 964)**: 2-(1-(2-cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (**Ejemplo 819)** como una mezcla de 2 isómeros se separaron por SFC quiral (IB columna de 5um-21X 250 mm con cosolvente de MeOH al 30 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 963** el isómero más activo.

Isómero 1:

2-(1-(2-cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 963)

ES/MS: 449,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,45 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,31 – 8,22 (m, 1H), 8,17 – 8,07 (m, 2H), 7,99 – 7,89 (m, 2H), 7,87 – 7,65 (m, 3H), 4,59 – 4,31 (m, 2H), 3,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

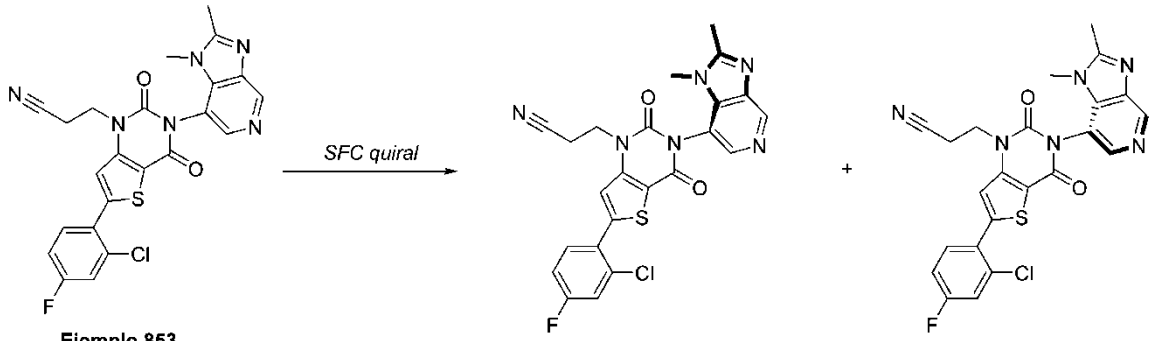
Isómero 2:

2-(1-(2-cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 964)

ES/MS: 449,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,45 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 – 8,24 (m, 2H), 8,16 – 8,08 (m, 2H), 8,01 – 7,88 (m, 2H), 7,86 – 7,70 (m, 3H), 4,55 – 4,31 (m, 2H), 3,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Procedimiento 111: Ejemplo 965 y Ejemplo 966:



3-(6-(2-cloro-4-fluorofenill)-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 965 y Ejemplo 966)**: 3-(6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 853)** como una mezcla de 2 isómeros se separó por SFC quiral (IB 5um-21X 250 mm columna con cosolvente de MeOH al 30 %) para dar dos enantiómeros, que se

asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 965** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-4-fluorofenill)-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo

(Ejemplo 965)

ES/MS: 494,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,59 – 4,36 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H).

Isómero 2:

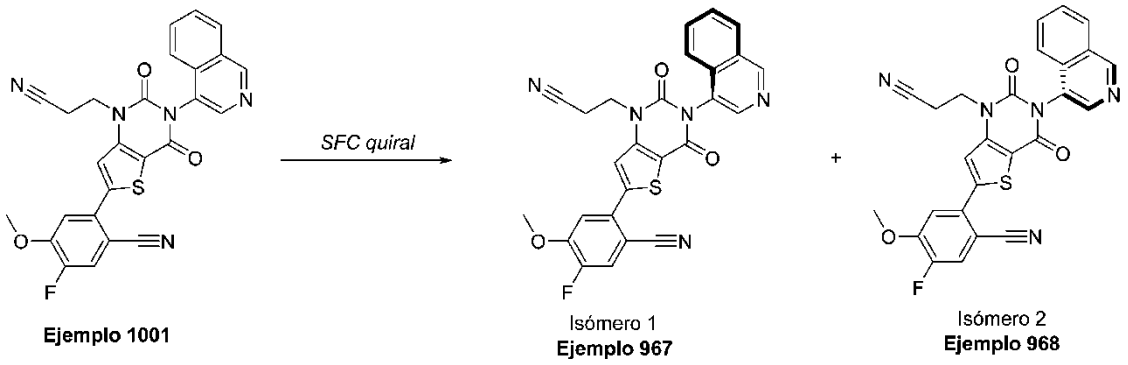
3-(6-(2-cloro-4-fluorofenill)-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo

(Ejemplo 966)

ES/MS: 494,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,18 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,46 (ddt, J = 47,1, 13,7, 6,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H).

Procedimiento 112: Ejemplo 967 y Ejemplo 968:



2-(1-(2-cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (**Ejemplo 967 y Ejemplo 968)**: 2-(1-(2-cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-fluoro-4-metxibenzonitrilo (**Ejemplo 1001)** como una mezcla de 2 isómeros se separaron por SFC quiral (columna AD-H 5um-21X 250 mm con cosolvente de EtOH al 50 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 967** el isómero más activo.

Isómero 1:

2-(1-(2-cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 967)

ES/MS: 497,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 – 8,24 (m, 1H), 8,15 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,85 – 7,73 (m,

2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,45 (dt, J = 10,9, 7,0 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

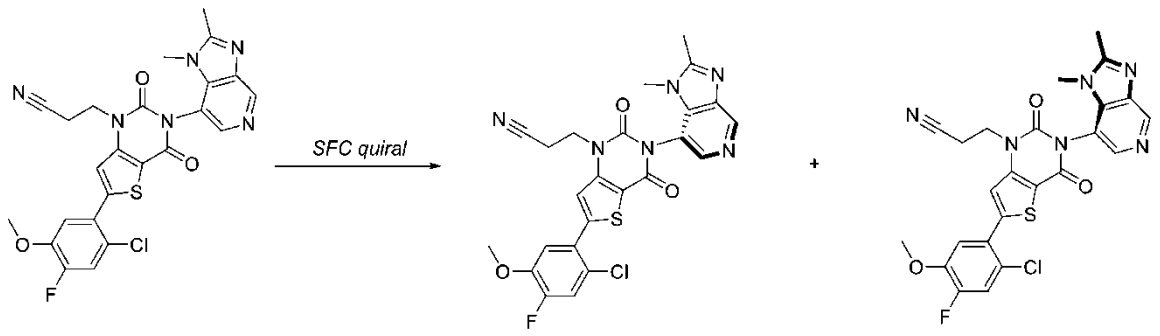
Isómero 2:

2-(1-(2-cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 968)

ES/MS: 497,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 – 8,27 (m, 1H), 8,15 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 1H), 7,89 – 7,77 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,53 – 4,39 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Procedimiento 113: Ejemplo 969 y Ejemplo 970:



Ejemplo 842

Isómero 1
Ejemplo 969

Isómero 2
Ejemplo 970

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 969 y Ejemplo 970)**: 3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-

il)propanenitrilo (**Ejemplo 842)** como una mezcla de 2 isómeros se separó por SFC quiral (columna IK 5um-30X 250 mm con cosolvente de EtOH al 50 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 970** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 969)

ES/MS: 524,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,24 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,64 – 4,24 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H).

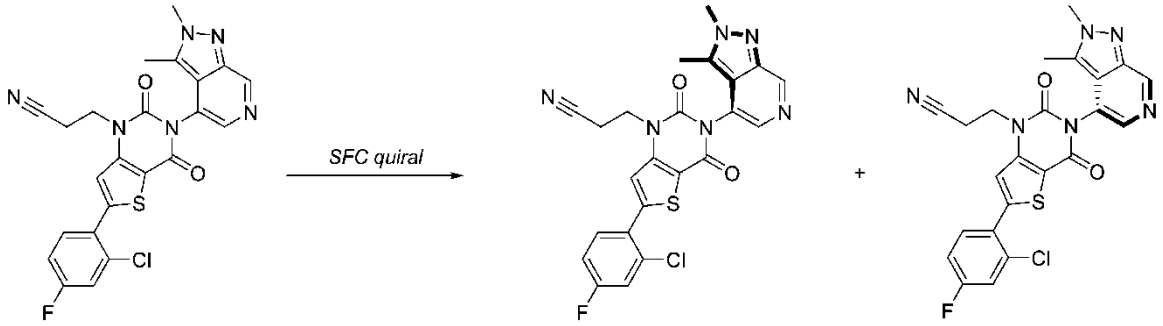
Isómero 2:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 970)

ES/MS: 524,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,18 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,59 – 4,35 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H).

Procedimiento 114: Ejemplo 971 y Ejemplo 972:



3-(6-(2-cloro-4-fluorofenill)-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 971 y Ejemplo 972)**: 3-(6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 797)** como una mezcla de 2 isómeros se separó por SFC quiral (columna AD-H 5um-21X 250 mm con cosolvente de EtOH al 45 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 971** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-4-fluorofenill)-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 971)

ES/MS: 494,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,71 – 4,25 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).

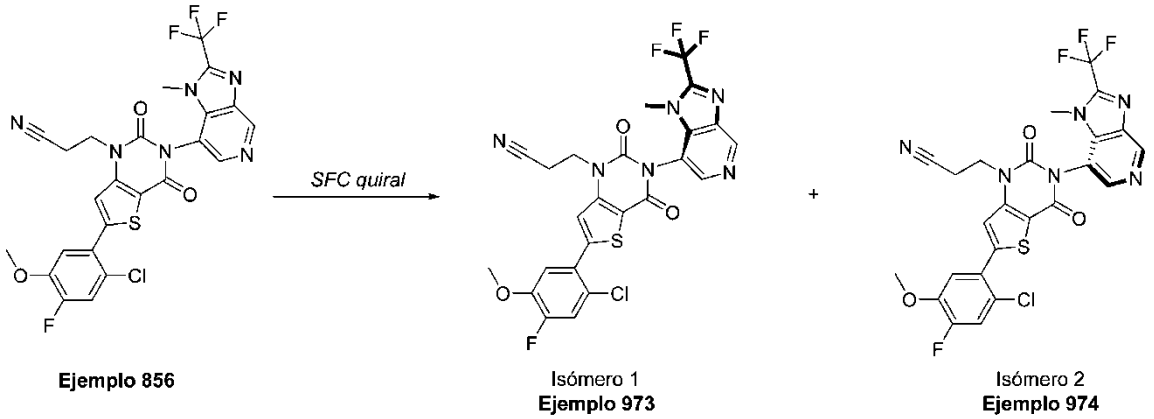
Isómero 2:

3-(6-(2-cloro-4-fluorofenill)-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 972)

ES/MS: 494,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 – 7,92 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,56 – 4,30 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).

Procedimiento 115: Ejemplo 973 y Ejemplo 974:



Ejemplo 856

Isómero 1
Ejemplo 973

Isómero 2
Ejemplo 974

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 973 y Ejemplo 974)**: 3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-

metoxifenil)-3-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 856)** como una mezcla de 2 isómeros se separó por SFC quiral (columna IB 5um-21X 250 mm con cosolvente de EtOH al 25 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 973** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 973)

ES/MS: 578,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,65 – 4,32 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

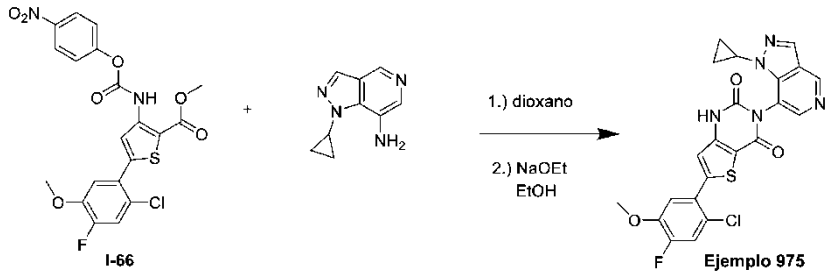
Isómero 2:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 974)

ES/MS: 578,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,66 – 4,29 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Procedimiento 116: Ejemplo 975:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-ciclopropilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 975): A una suspensión de 5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[(4-nitrofenoxi)carbonilamino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**I-66**) (250 mg, 0,52 mmol) en dioxano (2,67 ml) se le añadió 1-ciclopropilpirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (109 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Posteriormente, la reacción se enfrió a 0 °C. Se formó un precipitado, y el precipitado se aisló mediante filtración. El precipitado se suspendió en EtOH (1,63 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió etóxido sódico (21 % en peso en EtOH; 0,25 ml, 0,78 mmol) a temperatura ambiente gota a gota, y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Aproximadamente la mitad del solvente se eliminó a presión reducida y se le añadió HCl (1N, 4 ml). La mezcla se dejó reposar a 0 °C, después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se recogió a través de filtración y se secó sobre aire para dar el **Ejemplo 975** del compuesto del título.

ES/MS: 483,7 [M^+].

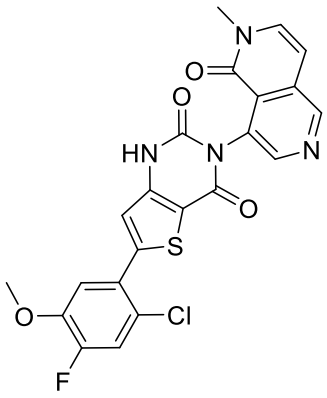
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,55 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,95

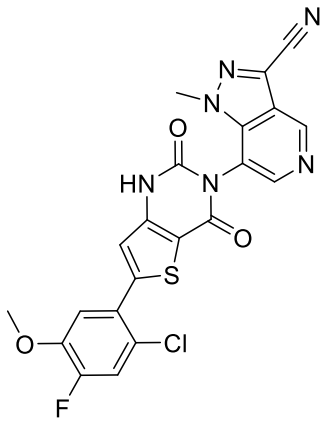
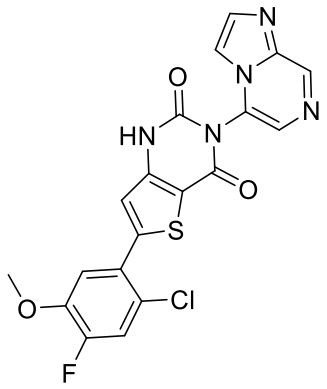
(s, 3H), 3,52 (dq, J = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 1,15 – 0,99 (m, 2H), 0,88 (dqd, J = 9,5, 7,3, 5,2 Hz, 2H).

Ejemplos 976-978:

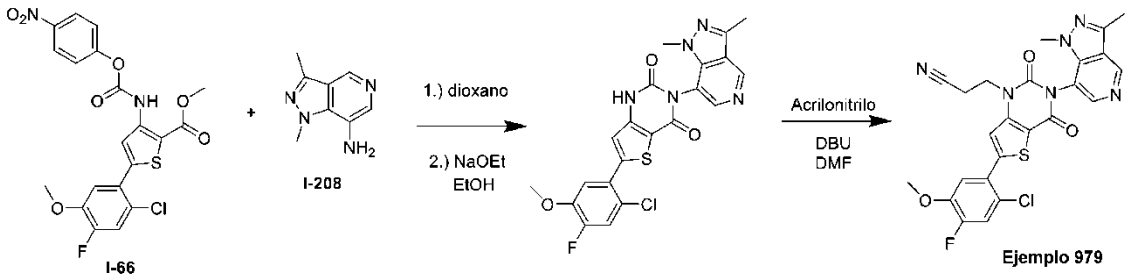
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 116 y se muestran a continuación en la Tabla 45. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 116 y se indican en la última columna de la Tabla 45 – "Cambios en el Procedimiento 116: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 45: Ejemplos 976-978

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 116: Diferentes reactivos/materiales de partida
976		484,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,12 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,53 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 1H), 6,87 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,44 (s, 3H).	I-203

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 116: Diferentes reactivos/materiales de partida
977		482,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,53 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,0 (s, 3H).	I-206
978		443,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,46 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).	imidazo[1,2-a]pirazin-5-amina;clorhidrato

Procedimiento 117: Ejemplo 979:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona: A una suspensión de 5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[(4-nitrofenoxi)carbonilamino]tiofeno-2-carboxilato de metilo

(**I-66**) (50 mg, 0,104 mmol) en dioxano (1,5 ml) se le añadió 1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina (**I-208**) (20,2 mg, 0,125 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Posteriormente, la reacción se enfrió a 0 °C. Se formó un precipitado, y el precipitado se aisló mediante filtración. El precipitado se suspendió en EtOH (1 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió etóxido sódico (21 % en peso en EtOH; 0,05 ml, 0,15 mmol) a temperatura ambiente gota a gota, y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se le añadió HCl (1N, 2 ml). La mezcla se dejó reposar a 0 °C, después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se recogió a través de filtración y se secó sobre aire para dar el producto.

ES/MS: 471,7 [M^+].

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 979): A una solución agitada de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (50,8 mg, 0,1 mmol), en DMF (0,17 ml), se le añadió acrilonitrilo (0,2 ml, 3 mmol) seguido de DBU (50 µl, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80 °C, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (0,2 ml) y TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción después se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 µM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para producir el producto del **Ejemplo 979** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 524,7 (M^+).

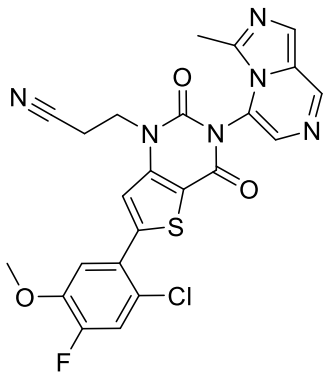
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,40 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 4,42

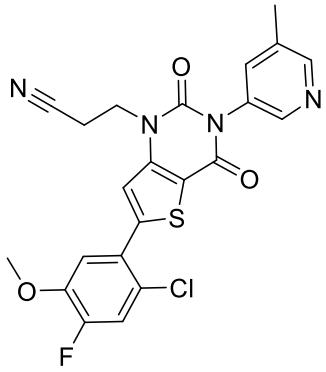
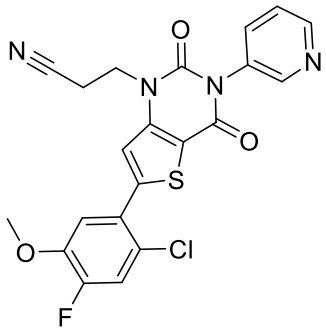
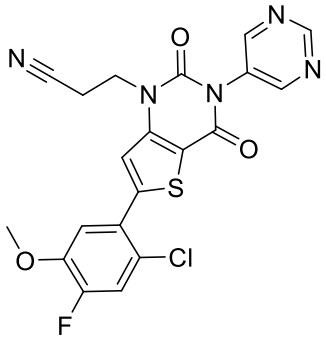
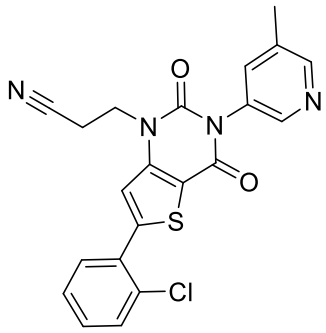
(dt, J = 14,3, 6,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H).

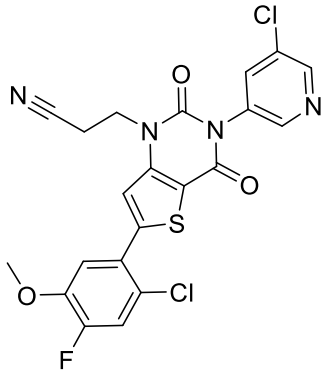
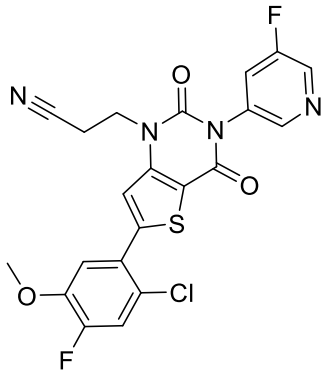
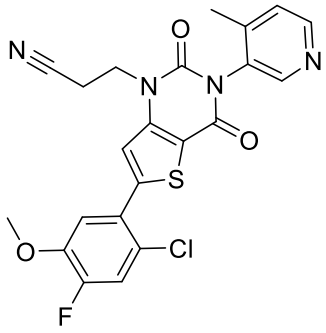
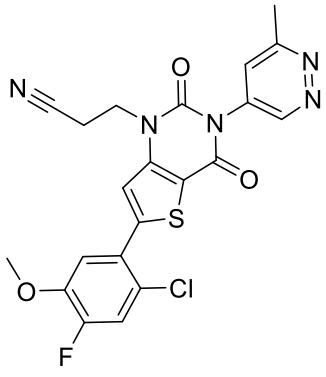
Ejemplos 980-992:

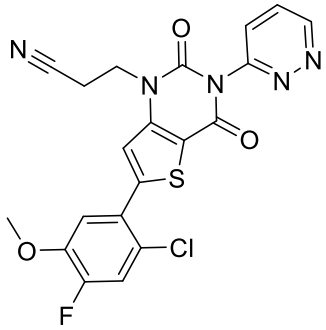
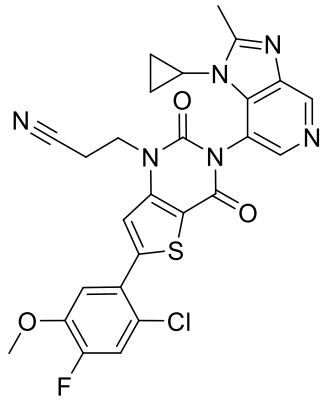
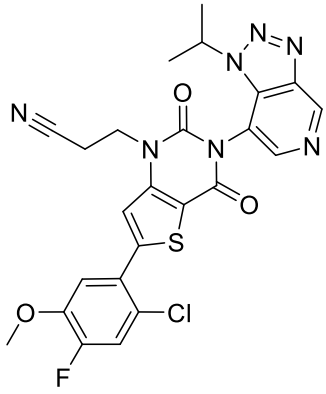
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 117 y se muestran a continuación en la Tabla 46. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 117 y se indican en la última columna de la Tabla 46 – "Cambios en el Procedimiento 117: Diferentes reactivos/materiales de partida".

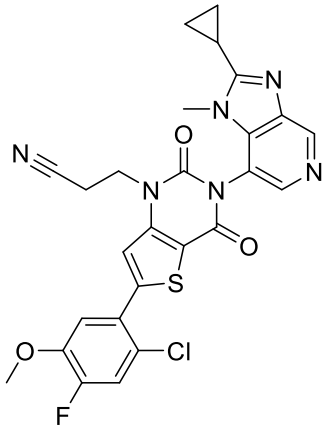
Tabla 46: Ejemplos 980-992

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 117: Diferentes reactivos/materiales de partida
980		510,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 4,47 – 4,37 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H).	I-211

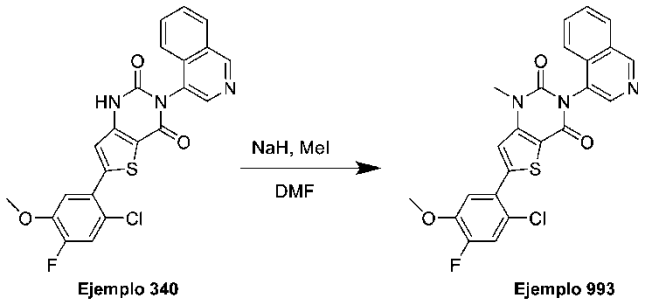
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 117: Diferentes reactivos/materiales de partida
981		471,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,54 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,40 (s, 3H).	5-metilpiridin-3-amina
982		457,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).	piridin-3-amina
983		458,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,27 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).	pirimidin-5-amina
984		423,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,52 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 2H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 4,41 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,39 (s, 3H).	5-metilpiridin-3-amina; I-30

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 117: Diferentes reactivos/materiales de partida
985		491,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,04 – 2,96 (m, 2H).	5-cloropiridin-3-amina
986		475,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).	5-fluoropiridin-3-amina
987		471,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 – 8,55 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,51 (dt, 1H), 4,38 (dt, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,08 – 3,00 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).	4-metilpiridin-3-amina
988		472,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,74 (s, 3H).	6-metilpiridazin-4-amina

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 117: Diferentes reactivos/materiales de partida
989		458,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,38 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,02 (t, 2H).	piridazin-3-amina
990		550,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,22 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,60 – 4,37 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,37 (td, J = 7,0, 3,5 Hz, 1H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,30 – 0,99 (m, 2H), 0,89 (dq, J = 19,0, 7,1, 5,4 Hz, 2H)	I-231
991		539,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,61 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,75 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,34 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H)	I-234

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 117: Diferentes reactivos/materiales de partida
992		550,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,33 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,41 (tt, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 1,36 – 1,00 (m, 4H)	I-236

Procedimiento 118: Ejemplo 993:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1-metil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 993): A una solución de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1*H*-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**Ejemplo 340**) (sal de HCl) (100 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) en DMF seco a 0 °C (0,7 ml, 0,3 M) se le añadió 60 % de NaH (16,4 mg, 0,43 mmol, 2,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, después de lo cual se le añadió MeI (0,013 ml, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (0,2 ml) y TFA

(0,5 ml), y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 993** como una sal de trifluoroacetato.

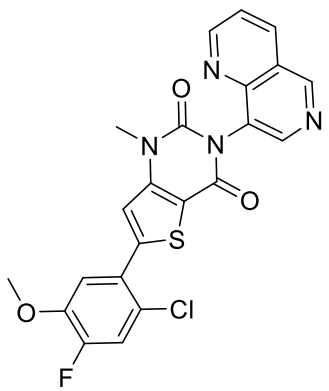
ES/MS: 467,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,70 (m, 5H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

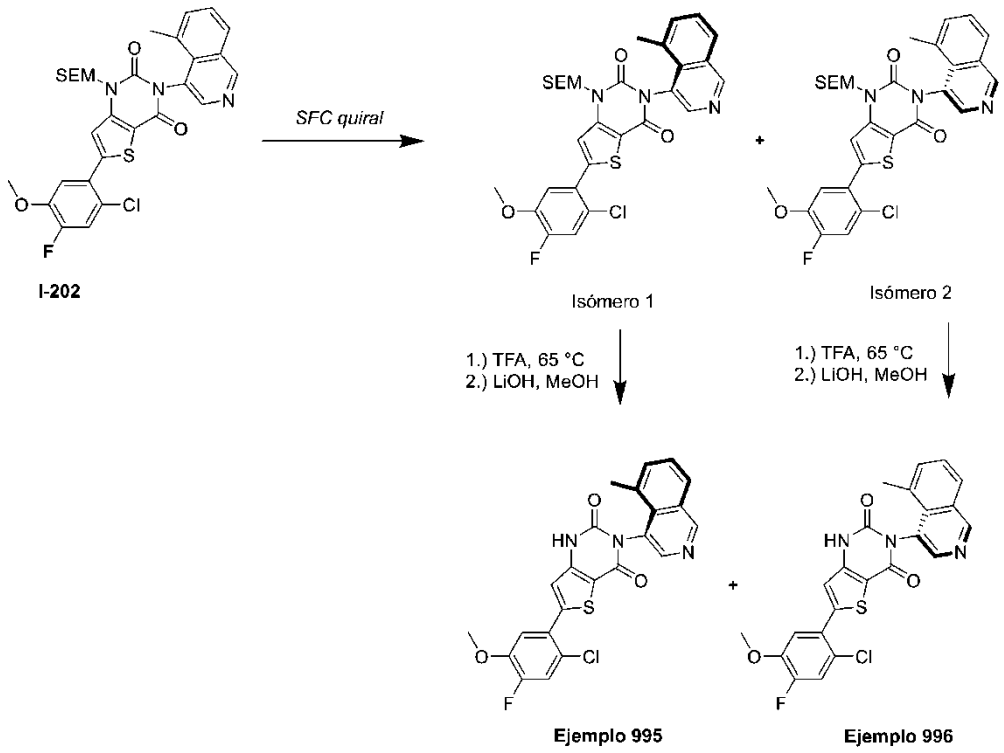
Ejemplo 994:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 118 y se muestran a continuación en la Tabla 47. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 118 y se indican en la última columna de la Tabla 47 – "Cambios en el Procedimiento 118: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 47: Ejemplo 994

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 118: Diferentes reactivos/materiales de partida
994		469,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,57 (s, 1H), 9,11 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (dd, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).	Ejemplo 553

Procedimiento 119: Ejemplo 995 y Ejemplo 996:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-metilisoquinolin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **(I-202)** como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna AD-H 21X250 5um con cosolvente de MeOH al 45 %) para dar dos enantiómeros, que se asignó como Isómero 1 e Isómero 2. Después, cada isómero se sometió individualmente a eliminación del grupo SEM en condiciones ácidas.

Isómero 1:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-metilisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 995): A un vial de escintilación de 20 ml que contiene una barra de agitación se le añadió 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-

3-(5-metil-4-isoquinolil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Isómero 1) (130 mg, 0,217 mmol), TFA (2 ml), seguido de 0,1 ml de H_2O. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material bruto se disolvió en MeOH (1 ml), y se le añadió LiOH monohidrato (20,9 mg, 3 eq.) disuelto en agua (0,5 ml) a la reacción. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y se añadieron secuencialmente agua (2 ml) y TFA (0,2 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y un precipitado formado. El precipitado se filtró y se lavó una vez con agua. El precipitado se secó a presión reducida para dar el compuesto del título del **Ejemplo 995** como una sal de trifluoroacetato. La estereoquímica del **Ejemplo 995** se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 995** el isómero más activo.

ES/MS: 467,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,40 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,78 – 7,61 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Isómero 2:

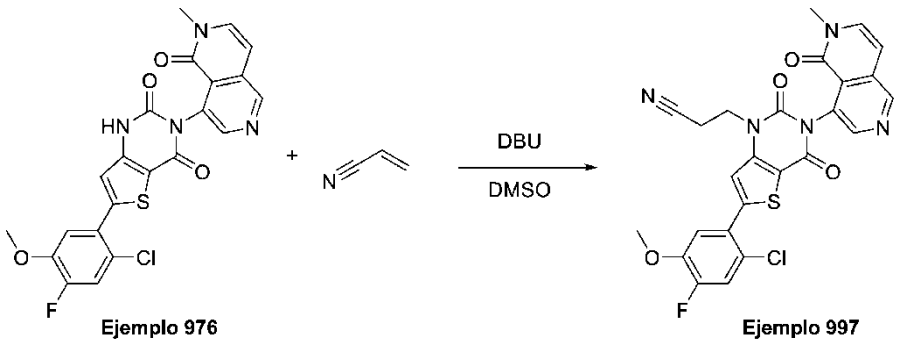
6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-metilisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 996): A un vial de escintilación de 20 ml que contiene una barra de agitación se le añadió 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-metil-4-isoquinolil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Isómero 2) (130 mg, 0,217 mmol), TFA (2 ml), seguido de 0,1 ml de H_2O. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después

de lo cual la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material bruto se disolvió en MeOH (1 ml), y se le añadió LiOH monohidrato (20,9 mg, 3 eq.) disuelto en agua (0,5 ml) a la reacción. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y se añadieron secuencialmente agua (2 ml) y TFA (0,2 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y un precipitado formado. El precipitado se filtró y se lavó una vez con agua. El precipitado se secó a presión reducida para dar el compuesto del título del **Ejemplo 996** como una sal de trifluoroacetato. La estereoquímica del **Ejemplo 996** se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 996** el isómero menos activo.

ES/MS: 467,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,41 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,76 – 7,62 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Procedimiento 120: Ejemplo 997:



Ejemplo 976 Ejemplo 997

2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (Ejemplo 997): A una solución agitada de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(6-metil-5-oxo-2,6-naftiridin-4-il)-1H-tieno[3,2-

d]pirimidina-2,4-diona (**Ejemplo 976**) (sal de HCl) (32 mg, 0,06 mmol, 1,0 equiv.), en DMSO (0,11 ml, 0,54 M), se le añadió acrilonitrilo (0,36 ml, 5,52 mmol, 90 equiv.) seguido de DBU (19 µl, 0,12 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 80 °C, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (0,2 ml) y TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción después se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 997** como una sal de trifluoroacetato.

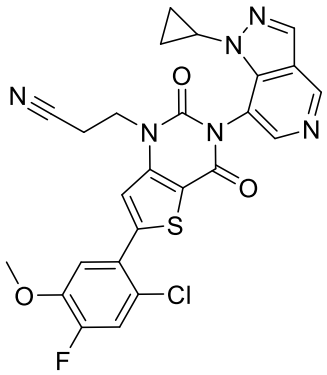
ES/MS: 537,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,43 (s, 3 H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

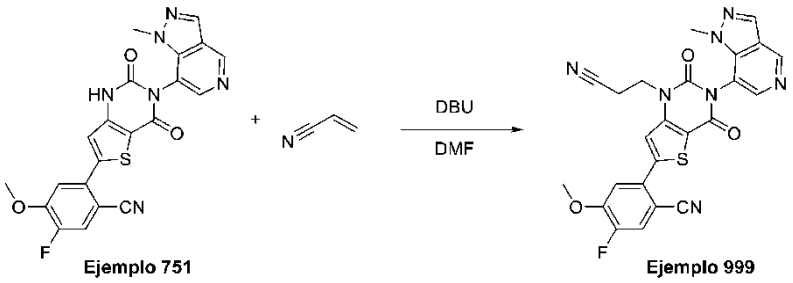
Ejemplo 998:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 120 y se muestran a continuación en la Tabla 48. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 120 y se indican en la última columna de la Tabla 48 – “Cambios en el Procedimiento 120: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 48: Ejemplo 998

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 120: Diferentes reactivos/materiales de partida
998		536,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,52 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 13,6, 6,6 Hz, 1H), 4,44 (dt, J = 14,4, 6,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,59 (tt, J = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,19 – 1,08 (m, 1H), 1,01 – 0,75 (m, 3H).	Ejemplo 975

Procedimiento 121: Ejemplo 999:



2-(1-(2-cianoetil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 999): A una solución agitada de 5-fluoro-4-metoxi-2-[3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]benzonitrilo (**Ejemplo 751**) (sal de TFA) (42 mg, 0,075 mmol, 1,0 equiv.), en DMF (0,13 ml, 0,54 M), se le añadió acrilonitrilo (0,15 ml, 2,24 mmol, 30 equiv.) seguido de DBU (22 µl,

0,15 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80 °C, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (0,2 ml) y TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción después se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 999** como una sal de trifluoroacetato.

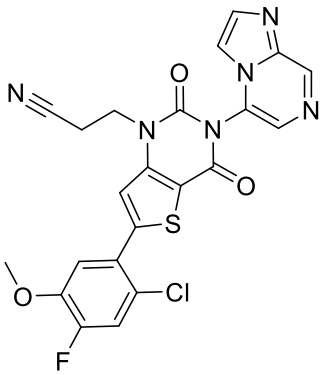
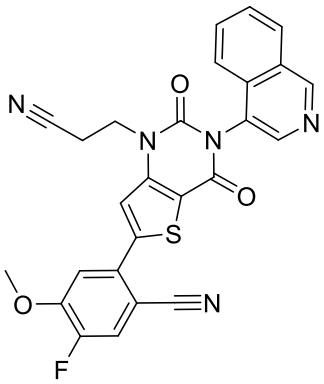
ES/MS: 501,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20 – 8,08 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

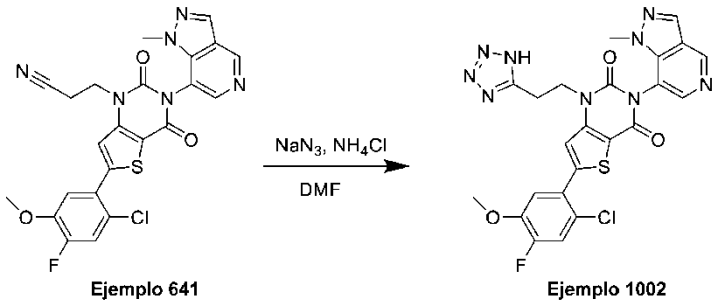
Ejemplos 1000-1001:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 121 y se muestran a continuación en la Tabla 49. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 121 y se indican en la última columna de la Tabla 49 – "Cambios en el Procedimiento 121: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 49: Ejemplos 1000-1001

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 121: Diferentes reactivos/materiales de partida
1000		496,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (s, 1H), 8,45 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,42 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	Ejemplo 978
1001		497,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 8,19 – 8,07 (m, 2H), 7,98 – 7,90 (m, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,55 – 4,36 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	Ejemplo 537

Procedimiento 122: Ejemplo 1002:



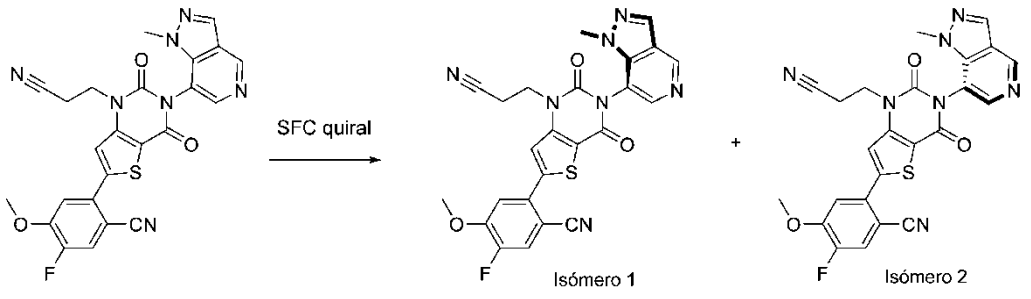
6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 1002): A una solución

de 3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 641) (sal de HCl) (60 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,48 ml) se le añadió NaN_3 (14,3 mg, 0,22 mmol) y NH_4Cl (11,7 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con 5:1 de MeCN/agua (1,2 ml) y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 µM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del Ejemplo 1002 como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 553,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,55 (h, J = 7,5 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 33,6 Hz, 6H), 3,42 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

Procedimiento 123: Ejemplo 1003 y Ejemplo 1004:



2-[1-(2-cianoetil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-5-fluoro-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 1003 y Ejemplo 1004):

2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (Ejemplo 999) como una mezcla de 2 atropisómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um 21x250 mm con cosolvente de MeOH al 30 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1003** el isómero más activo.

Isómero 1:

2-[1-(2-cianoetil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-5-fluoro-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 1003)

ES/MS: 501,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 – 8,08 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 4,46 – 4,34 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

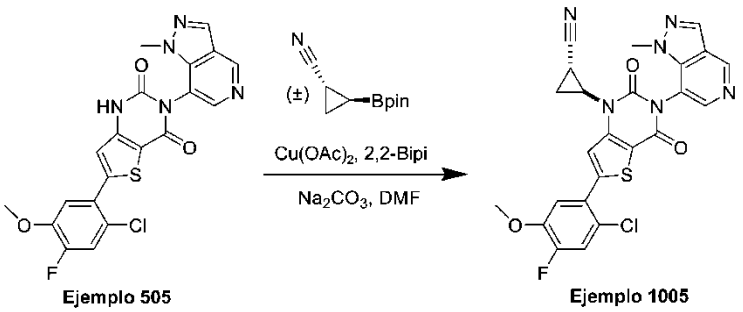
Isómero 2:

2-[1-(2-cianoetil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-5-fluoro-4-metoxi-benzonitrilo (Ejemplo 1004)

ES/MS: 501,8 (M+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 – 8,08 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 14,5, 6,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Procedimiento 124: Ejemplo 1005:



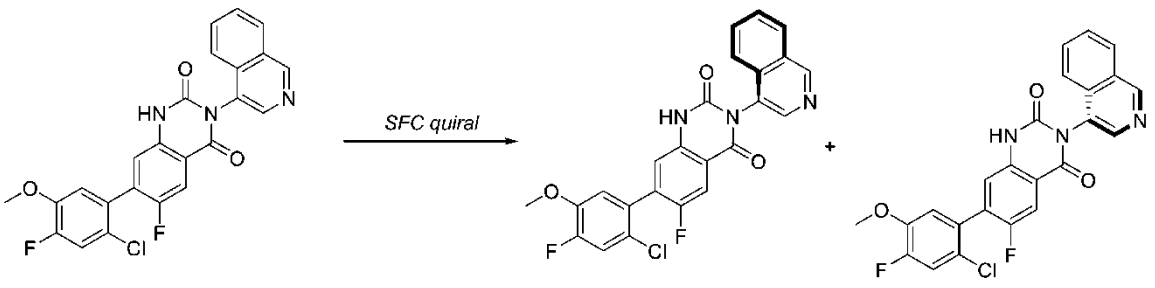
2-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)ciclopropano-1-carbonitrilo (Ejemplo 1005): A una solución en agitación de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**Ejemplo 505**) (sal de HCl) (50 mg, 0,10 mmol), (±) trans-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopropancarbonitrilo (39,1 mg, 0,20 mmol), acetato de Cu(II)·H_2O (30,3 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,3 ml) se le añadió Na_2GC_3 (21,4 mg, 0,22 mmol, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se desgasificó con globo de O_2 y se calentó a 50 °C durante 48 horas después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con 5:1 de MeCN/agua (1,2 ml) y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el compuesto del título del **Ejemplo 1005** como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 522,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz,

1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3 H), 3,86 (dt, J = 6,8, 3,5 Hz, 1H), 2,43 (dt, J = 6,8, 3,5 Hz, 1H), 2,12 – 1,98 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H).

Procedimiento 125: Ejemplo 1006 y Ejemplo 1007:



7-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-6-fluoro-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (**Ejemplo 1006 y Ejemplo 1007):** 7-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-6-fluoro-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (**Ejemplo 650**) como una mezcla de 2 enantiómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4 x 100 mm con cosolvente de EtOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1006** el isómero más activo.

Isómero 1:

7-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-6-fluoro-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 1006)

ES/MS: 465,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,93 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 – 8,27 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 – 7,76 (m, 3H), 7,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

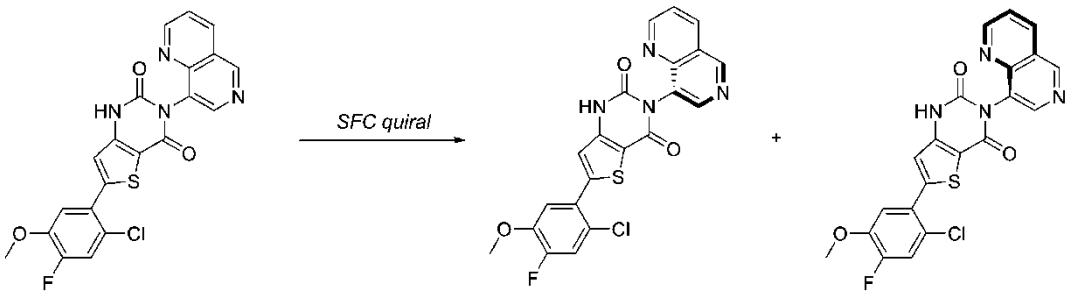
Isómero 2:

7-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-6-fluoro-3-(4-isoquinolil)-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 1007)

ES/MS: 465,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,93 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 – 8,24 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 3H), 7,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Procedimiento 126: Ejemplo 1008 y Ejemplo 1009:



Ejemplo 553 | Isómero 1 **Ejemplo 1008** | Isómero 2 **Ejemplo 1009**

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 1008 y Ejemplo 1009): 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)-1H-ieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**Ejemplo 553)** como una mezcla de 2 enantiómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4,6X100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros,

que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1009** el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 1008)

ES/MS: 454,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

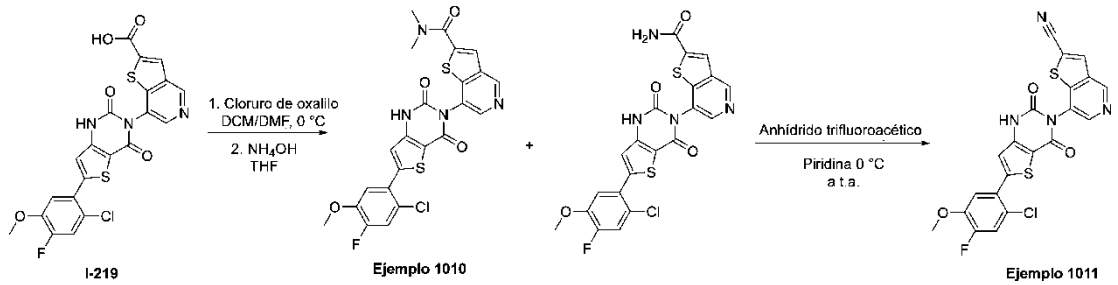
Isómero 2:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 1009)

ES/MS: 454,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,28 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

Procedimiento 127: Ejemplo 1010 y Ejemplo 1011:



I-219 Ejemplo 1010 Ejemplo 1011

7-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]-N,N-dimetil-tieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 1010): A una mezcla de ácido 7-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (**I-219)** (16,3 mg, 0,03 mmol) en 1:1 d eDCM/DMF (0,81 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (5,5 µl, 0,06 mmol). Después, la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y posteriormente se disolvió en THF (1,0 ml) seguido de la adición de NH_4OH (0,7 ml). La mezcla después se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El residuo bruto se disolvió en ACN (1 ml), agua (0,4 ml) y TFA (0,2 ml), y se purificó directamente mediante RP-HPLC (0,1 % TFA-ACN en 0,1 % TFA agua, Columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar los productos como sales de trifluoroacetato.

ES/MS: 530,7 (M+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,41 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

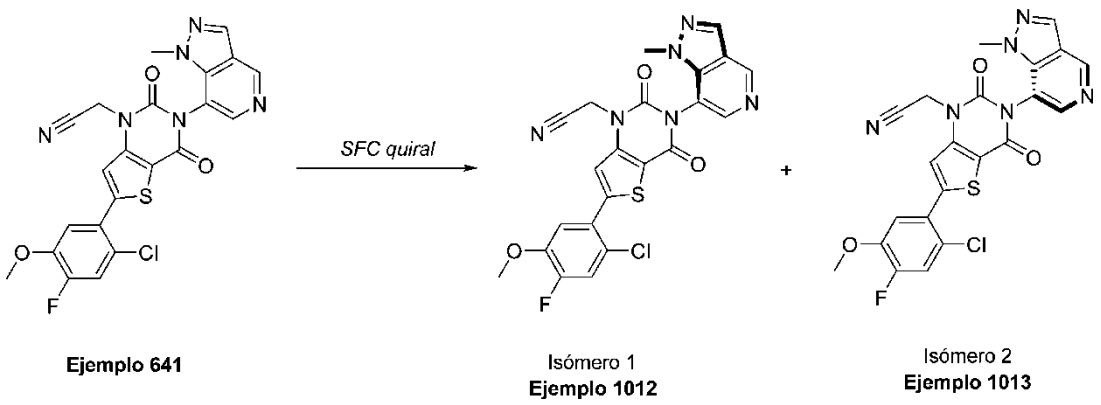
7-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]tieno[3,2-c]piridina-2-carbonitrilo (Ejemplo 1011): A una solución de 7-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]tieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (10 mg, 0,02 mmol) en piridina (1 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,1 ml, 0,7 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El residuo bruto se disolvió en ACN (1 ml), agua (0,4 ml) y TFA (0,2 ml), y se purificó directamente mediante RP-

HPLC (0,1 % TFA-ACN en 0,1 % TFA agua, Columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 484,6 (M+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,44 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

Procedimiento 128: Ejemplo 1012 y Ejemplo 1013:



2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetronitrilo (Ejemplo 1012 y Ejemplo 1013): 2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (**Ejemplo 641**) como una mezcla de 2 enantiómeros se separó mediante SFC quiral (columna IA 4,6X100 mm con cosolvente de EtOH al 40 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1012** el isómero más activo.

Isómero 1:

2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (Ejemplo 1012)

ES/MS: 496,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,48 – 5,26 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

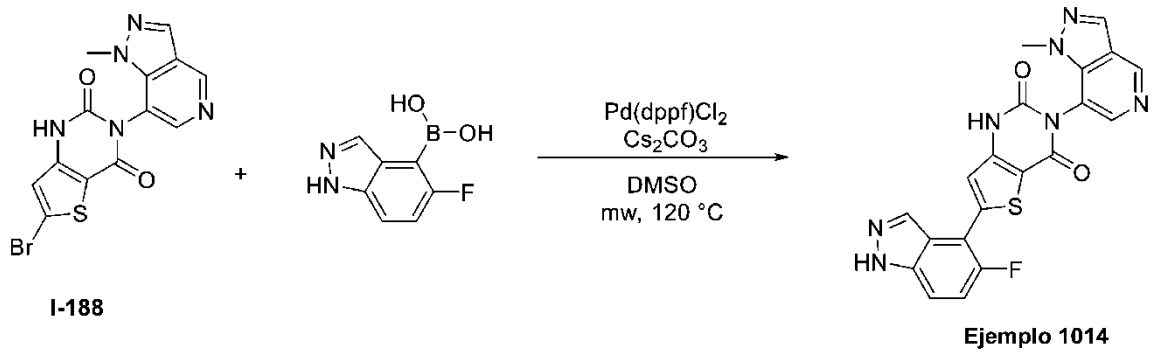
Isómero 2:

2-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]acetonitrilo (Ejemplo 1013)

ES/MS: 496,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,48 – 5,27 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

Procedimiento 129: Ejemplo 1014:



I-188 **Ejemplo 1014**

6-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**Ejemplo 1014)** A un vial de microondas de 10 ml que contiene una barra de agitación se le añadió 6-bromo-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (sal de HCl) (**I-188**) (25,0 mg, 0,06 mmol), ácido (5-fluoro-1H-indazol-4-il)borónico (21,7 mg, 0,12 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (6,71 mg, 15 % mol) y Cs_2CO_3 (78,6 mg, 0,24 mmol). se le añadió DMSO (1,0 ml), y la mezcla de reacción se selló con teflón, se desgasificó en Ar (5 min) y se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 20 min. El producto en bruto se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto como una sal de trifluoroacetato.

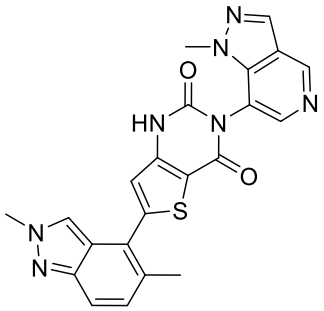
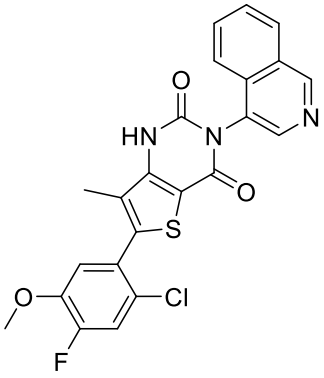
ES/MS: 433,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,16 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 9,0, 4,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H).

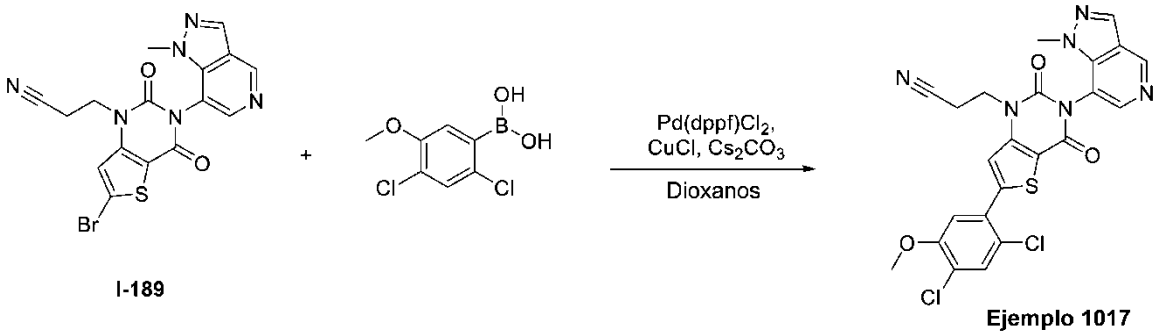
Ejemplos 1015-1016:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 129 y se muestran a continuación en la Tabla 50. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 129 y se indican en la última columna de la Tabla 50 – “Cambios en el Procedimiento 129: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 50: Ejemplos 1015-1016

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 129: Diferentes reactivos/materiales de partida
1015		443,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,50 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,57 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,16 (s, 6H), 3,97 (s, 3H)	I-224
1016		467,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,86 – 7,76 (m, 3H), 7,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).	I-11; ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico

Procedimiento 130: Ejemplo 1017:



I-189

Ejemplo 1017

3-[6-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 1017): A un vial de microondas que contenía 3-[6-bromo-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (**I-189**) (37,5 mg, 0,09 mmol) se le añadió ácido (2,4-dicloro-5-metoxi-fenil) borónico (20,2 mg, 0,09 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(6,5 mg, 10 % mol), CuCl (8,6 mg, 0,09 mmol), Cs_2CO_3 (85,0 mg, 0,26 mmol), y dioxanos (1,0 ml). La mezcla se desgasificó después con Ar durante 30 segundos, se selló y se irradió en condiciones de microondas a 90 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla resultante se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida, se diluyó en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (1,5 ml; 5:1:0,2), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 527,1 (M^+).

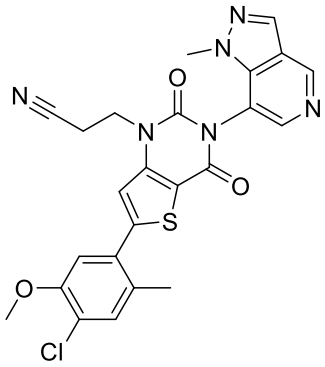
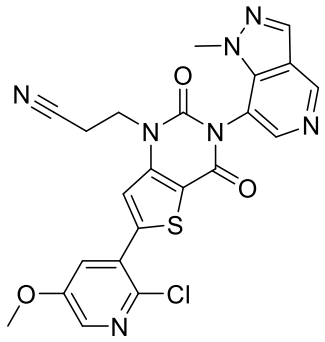
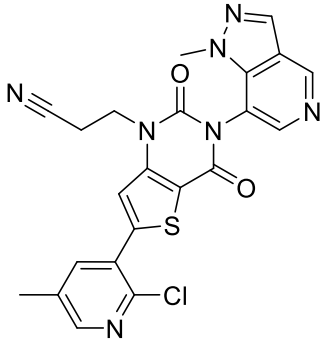
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,63 – 4,36 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,09 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

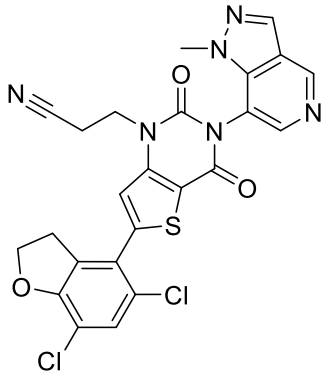
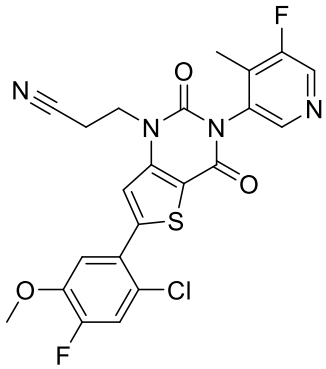
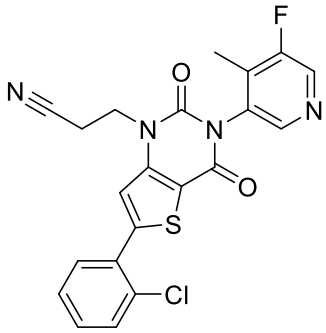
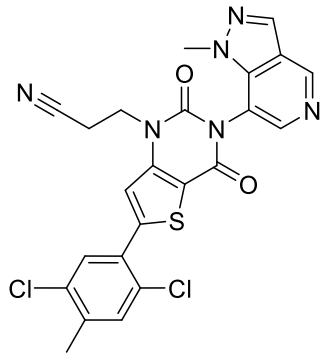
Ejemplos 1018-1025:

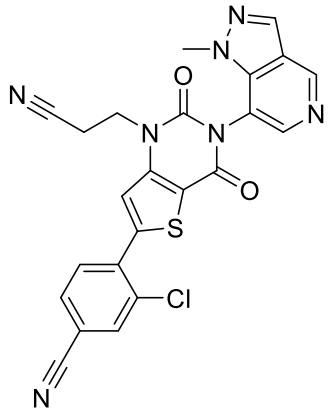
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 130 y se muestran a continuación en la Tabla 51. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 130 y se indican en la última columna

de la Tabla 51 – “Cambios en el Procedimiento 130: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

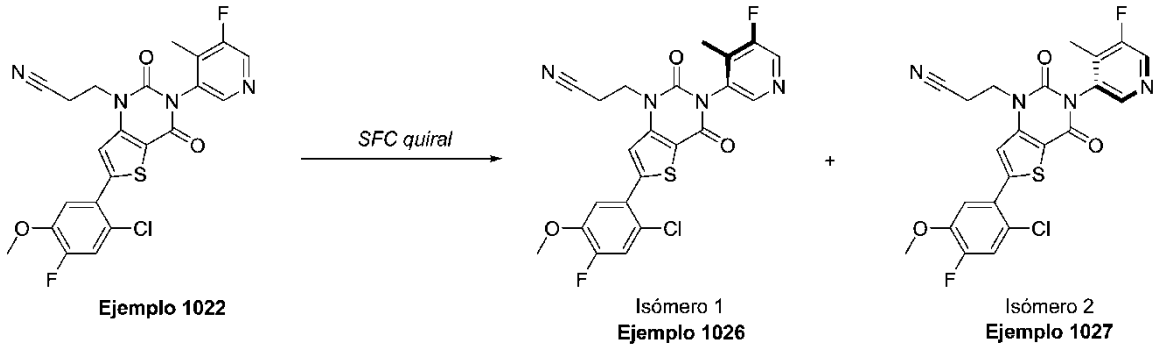
Tabla 51: Ejemplos 1018-1025

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 130: Diferentes reactivos/materiales de partida
1018		506,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,47 (ddt, J = 46,9, 14,3, 6,4 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 1,3 Hz, 6H), 3,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H)	2-(4-cloro-5-metoxi-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
1019		493,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,48 (ddt, J = 52,4, 14,3, 6,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,13 – 3,05 (m, 2H)	ácido (2-cloro-5-metoxi-3-piridil)borónico
1020		477,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,62 – 4,32 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H)	ácido (2-cloro-5-metil-3-piridil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 130: Diferentes reactivos/materiales de partida
1021		540,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,73 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,44 (ddt, J = 44,2, 14,4, 6,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 – 3,32 (m, 2H), 3,02 (td, J = 6,9, 6,5, 2,4 Hz, 2H)	ácido (5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)borónico
1022		488,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,61 – 4,33 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,02 (q, J = 5,5, 4,3 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H)	I-199; ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico
1023		440,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 6,0, 3,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,9, 3,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz, 2H), 4,55 – 4,18 (m, 2H), 3,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 1,6 Hz, 3H)	I-199; ácido (2-clorofenil)borónico
1024		512,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,48 (ddt, J = 49,5, 14,2, 6,5 Hz, 2H), 3,92 (s,3H), 3,08 (td, J = 6,6, 3,2 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H)	ácido (2,5-dicloro-4-metil-fenil)borónico

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 130: Diferentes reactivos/materiales de partida
1025		487,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 4,47 (ddt, J = 48,8, 14,3, 6,6 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H)	ácido (2-cloro-4-ciano-fenil)borónico

Procedimiento 131: Ejemplo 1026 y Ejemplo 1027:



3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 1026 y Ejemplo 1027):

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (**Ejemplo 1022**) como una mezcla de 2 enantiómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 30 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1026** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (Ejemplo 1026

ES/MS: 488,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,56 – 4,31 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,07 – 3,00 (m, 2H), 2,10 (d, J = 1,6 Hz, 3H).

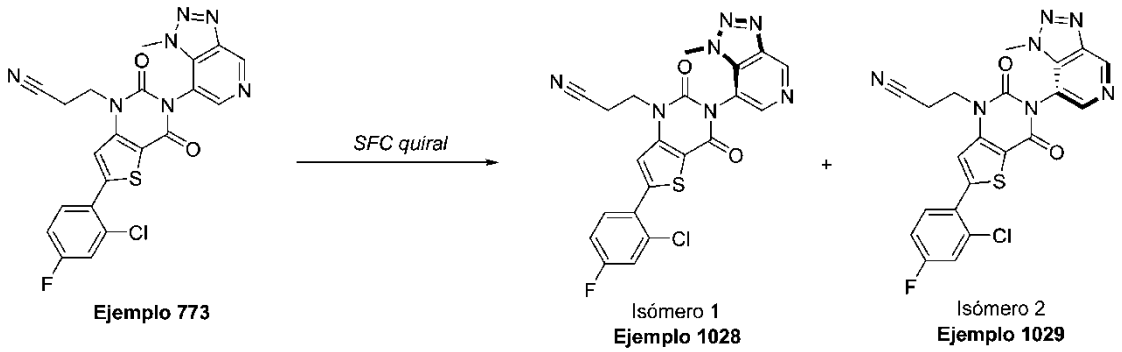
Isómero 2:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (Ejemplo 1027):

ES/MS: 488,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,44 (ddt, J = 44,0, 14,3, 6,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,10 (d, J = 1,6 Hz, 3H).

Procedimiento 132: Ejemplo 1028 y Ejemplo 1029:



3-[6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(1-metiltriazolo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (Ejemplo 1028 y Ejemplo 1029): 3-[6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(1-metiltriazolo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (**Ejemplo 773**) como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4 x 100 mm con cosolvente de EtOH al 45 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1028** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(1-metiltriazolo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 1028)

ES/MS: 481,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,60 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,9, 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 4,60 – 4,32 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

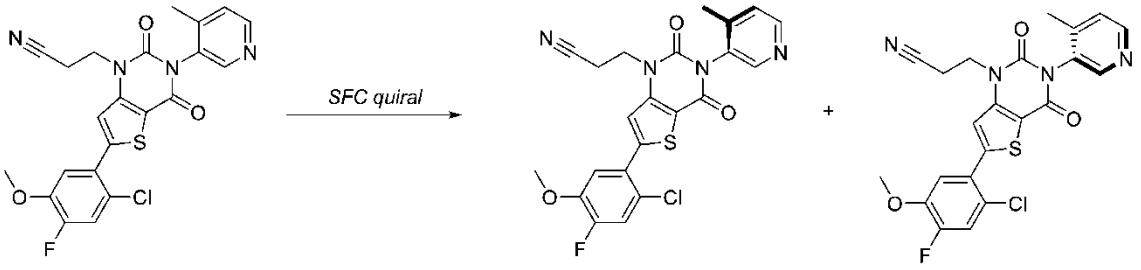
Isómero 2:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(1-metiltriazolo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 1029)

ES/MS: 481,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,60 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,59 – 4,36 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Procedimiento 133: Ejemplo 1030 y Ejemplo 1031:



Ejemplo 987

Isómero 1
Ejemplo 1030

Isómero 2
Ejemplo 1031

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 1030 y Ejemplo 1031): 3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (**Ejemplo 987**) como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna AD-H 4,6x100 mm 5mic con cosolvente de MeOH al 50 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1030** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (Ejemplo 1030):

ES/MS: 470,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 – 8,57 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 14,1,

6,9 Hz, 1H), 4,38 (dt, *J* = 14,3, 6,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,08 – 3,00 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

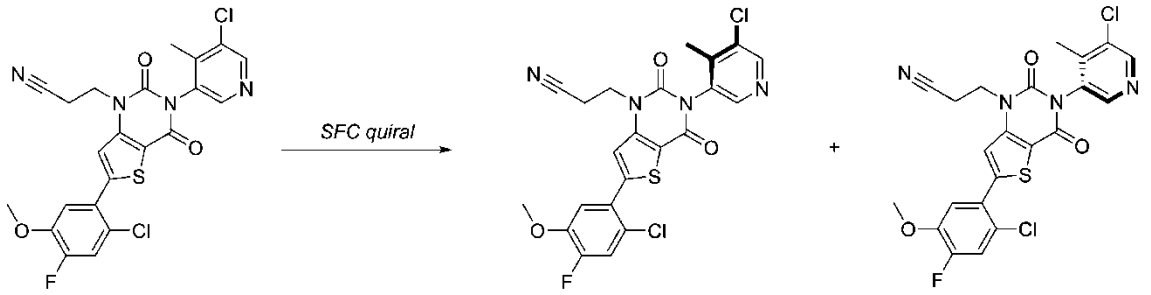
Isómero 2:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (Ejemplo 1031):

ES/MS: 470,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,51 (dt, *J* = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 4,44 – 4,33 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,04 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H).

Procedimiento 134: Ejemplo 1032 y Ejemplo 1033:



3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo **1032 y Ejemplo 1033)**: 3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (**Ejemplo 927**) como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna IID 250x21 5 mic con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero

2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1032** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (Ejemplo 1032)

ES/MS: 504,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,50 (dt, *J* = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 4,39 (dt, *J* = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,03 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

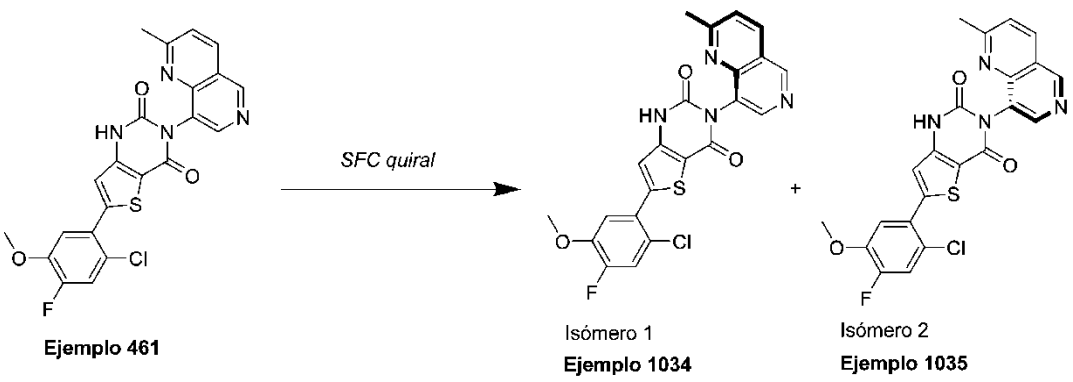
Isómero 2:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-metil-3-piridil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (Ejemplo 1033)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

ES/MS: 504,7 (M^+).

Procedimiento 135: Ejemplo 1034 y Ejemplo 1035:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(2-metil-1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1034 y Ejemplo 1035): 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(2-metil-1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-c]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 461)** como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna IA 5um-21X 250 mm con cosolvente EtOH-NH_3 al 30 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1034** el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(2-metil-1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1034)

ES/MS: 469,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,69 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

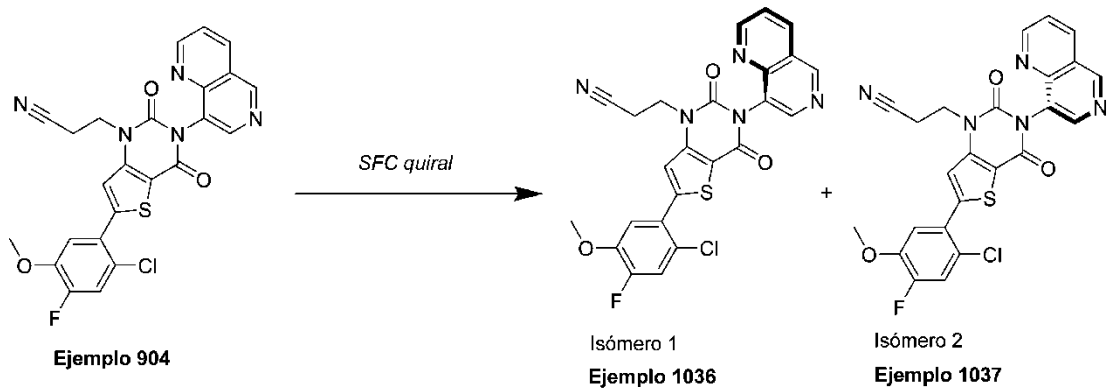
Isómero 2:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(2-metil-1,6-naftiridin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1035):

ES/MS: 469,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,69 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Procedimiento 136: Ejemplo 1036 y Ejemplo 1037:



3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 1036 y Ejemplo 1037)**: 3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 904)** como una mezcla de 2 isómeros se separó por SFC quiral (columna AD-H 5um-21X 250 mm con cosolvente de EtOH al 45 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1036** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1036)

ES/MS: 508,4 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,58 (s, 1H), 9,11 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,46 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,02 (td, 2H).

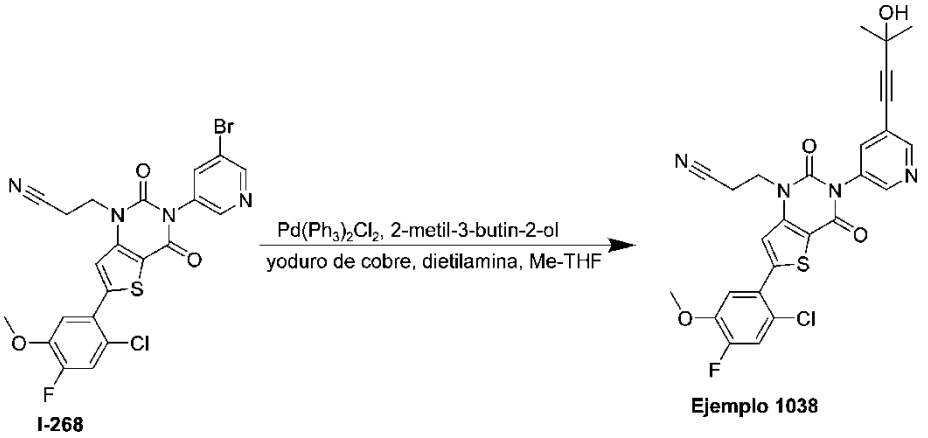
Isómero 2:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,6-naftiridin-8-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1037)

ES/MS: 508,4 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,58 (s, 1H), 9,11 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,46 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,02 (td, 2H).

Procedimiento 137: Ejemplo 1038:



3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1038): 3-(3-(5-bromopiridin-3-il)-6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanonitrilo (**I-268**) (100 mg, 0,19 mmol), yoduro de cobre (3,6 mg, 0,02 mmol), y 2-metil-3-butin-2-ol (78,5 mg, 0,93 mmol) se disolvieron en Me-THF (6 ml). Después se le añadió dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio(II) (13,1 mg, 0,02 mmol) a la mezcla, seguido de dietilamina (0,19 ml, 1,87 mmol). La reacción se calentó a 80 C durante dos horas,

después se diluyó con EtOAc y salmuera, la capa orgánica se mantuvo, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo en bruto se purificó por RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN *TFA al 0,1 %) para crear el producto.

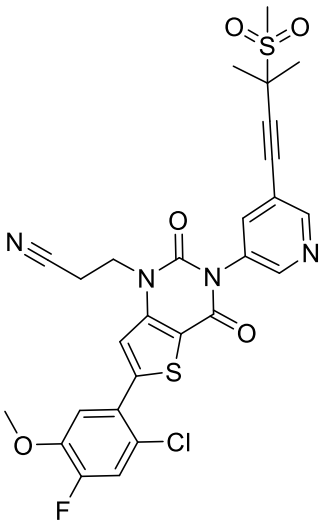
ES/MS: 539,8 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 1,50 (s, 6H).

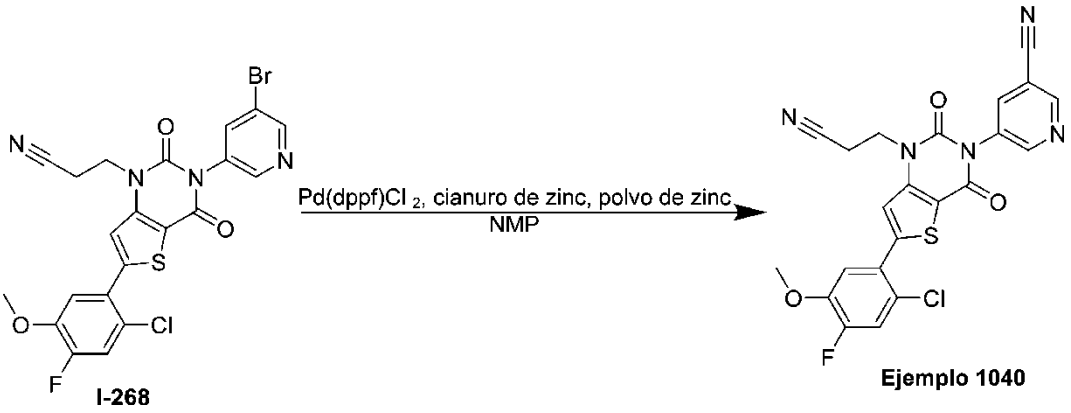
Ejemplo 1039:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 137 y se muestran a continuación en la Tabla 52. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 137 y se indican en la última columna de la Tabla 52 – “Cambios en el Procedimiento 137: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 52: Ejemplo 1039

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 137: Diferentes reactivos/materiales de partida
1039		601,4	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,76 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 1,68 (s, 6H).	3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-ino

Procedimiento 138: Ejemplo 1040:



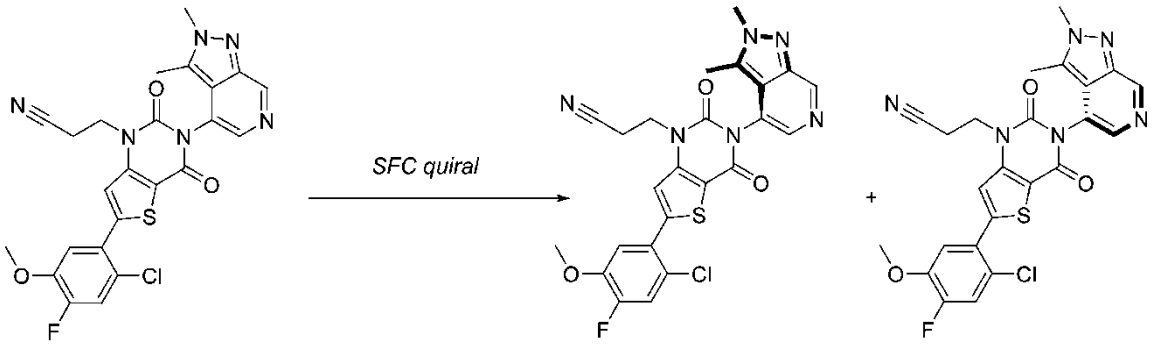
5-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-1-(2-cianoetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)nicotinonitrilo (Ejemplo 1040): 3-(3-(5-bromopiridin-3-il)-6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanonitrilo (**I-268**) (150 mg, 0,28 mmol), cianuro de zinc (33 mg, 0,28 mmol), polvo de zinc (37 mg, 0,56 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (17 mg,

0,03 mmol) se disolvieron en NMP (5 ml). La reacción se desgasificaron y se calentó a 120 °C durante 6 horas, después se diluyó con EtOAc y salmuera, la capa orgánica se mantuvo, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo en bruto se purificó por RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN *TFA al 0,1 %) para crear el producto.

ES/MS: 482,1 ($M+H^+$).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,49 (t, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).

Procedimiento 139: Ejemplo 1041 y Ejemplo 1042:



Ejemplo 926 **Ejemplo 1041** **Ejemplo 1042**

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 1041 y Ejemplo 1042)**: 3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 926)** como una mezcla de 2 atropisómeros se separó por SFC quiral (columna AD-H 5um 21X250 mm con 50 % de cosolvente de MeOH) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2.

La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1041** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1041)

ES/MS: 524,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,06 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H).

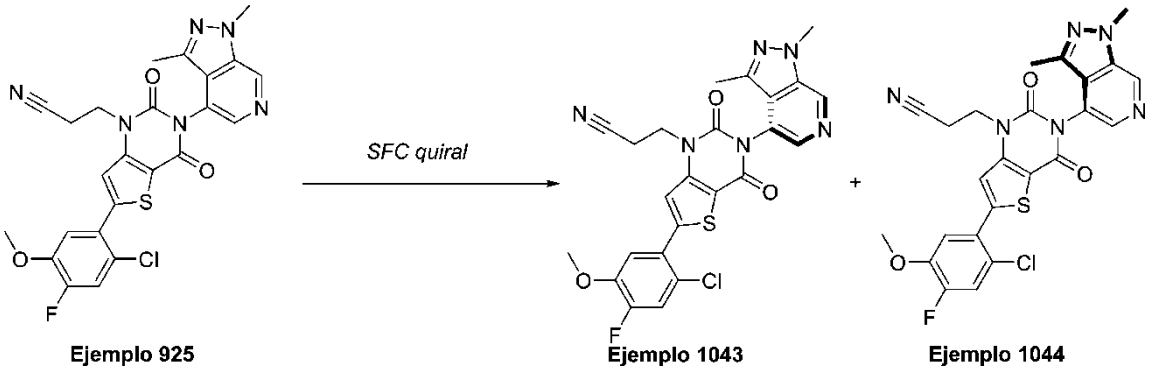
Isómero 2:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1042)

ES/MS: 524,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,59 – 4,44 (m, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,06 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H).

Procedimiento 140: Ejemplo 1043 y Ejemplo 1044:



3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 1043 y Ejemplo 1044)**: 3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 925)** como una mezcla de 2 atropisómeros se separó por SFC quiral (columna AD-H 5um 21X250 mm con cosolvente de EtOH al 45 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1044** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1043)

ES/MS: 524,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,52 (dt, *J* = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,06 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

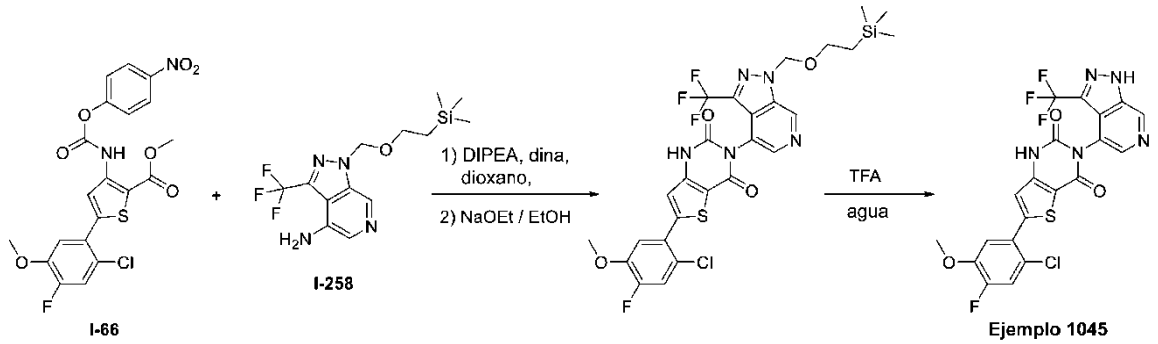
Isómero 2:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1044)

ES/MS: 524,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,52 (dt, *J* = 13,7, 6,5 Hz, 1H), 4,40 (dt, *J* = 14,2, 6,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,06 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

Procedimiento 141: Preparación del Ejemplo 1045:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-trifluorometil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona: A **I-66** (221 mg, 0,46 mmol) e **I-258** (183 mg, 0,55 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) y piridina (0,04 ml,

0,46 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C. Después de 16 horas, se añadieron EtOH (2 ml) y solución de NaOEt (21 % en EtOH, 0,69 ml). Después de 10 minutos, se le añadió TFA (0,2 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de sílice (EtOAc/hexanos) proporcionó el producto.

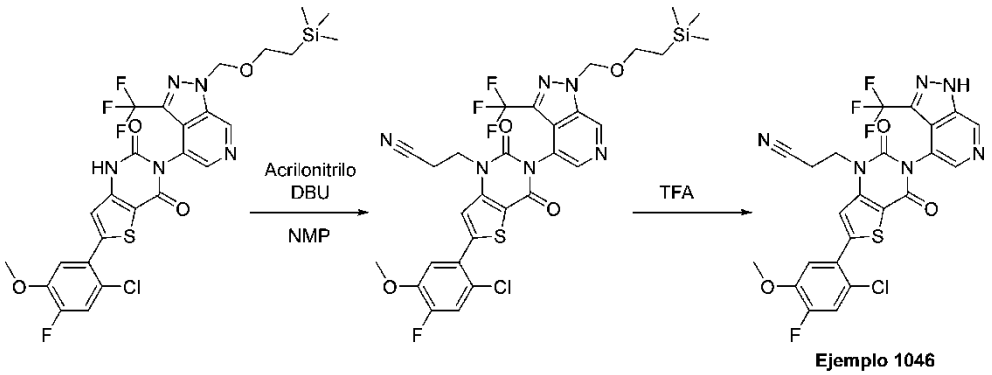
ES/MS: 641,8 (M^+).

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1045): A 6- (2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (13 mg, 0,02 mmol) se le añadió TFA (1 ml) y una gota de agua, y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. La purificación por RP-HPLC (MeCN en agua con 0,1 % de TFA, columna: 5 uM Kinetex, C18 110 Angstrom, 250 x 30 mm) produjo el producto del título.

ES/MS: 511,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,98 (s, 1H), 12,35 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

Procedimiento 142: Preparación del Ejemplo 1046:



Ejemplo 1046

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-3-(3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina-1(2H)-il)propanonitrilo: A 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (como se preparó en el Procedimiento 141) (105 mg, 0,16 mmol) en NMP (0,75 ml) se le añadió DBU (0,05 ml, 0,33 mmol) y acrilonitrilo (0,96 ml, 15 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de 16 horas, la reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con salmuera (5 x 10 ml), y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto bruto que se usó sin purificación adicional.

ES/MS: 694,8 (M^+).

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-3-(3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina-1(2H)-il)(Ejemplo 1046) propanonitrilo (Ejemplo 1046): A 3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-3-(3-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)propanonitrilo crudo se le añadió TFA (5 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. La purificación por RP-HPLC (MeCN en agua con 0,1 % de TFA, columna: 5 uM Kinetex, C18 110 Angstrom, 250 x 30 mm) produjo el producto del título.

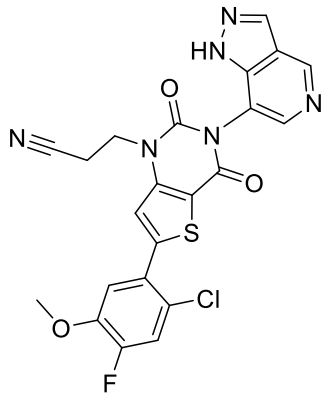
ES/MS: 564,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 15,01 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,01 – 2,94 (m, 2H).

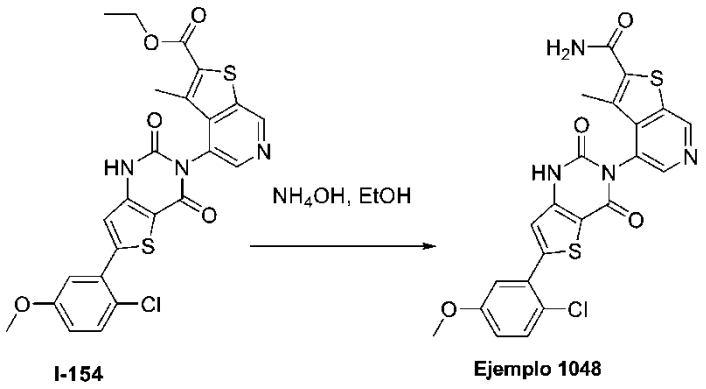
Ejemplo 1047:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 142 y se muestran a continuación en la Tabla 53. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 142 y se indican en la última columna de la Tabla 53 – "Cambios en el Procedimiento 142: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 53: Ejemplo 1047

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 142: Diferentes reactivos/materiales de partida
1047		497,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,82 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,59 – 4,35 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,02 (t, 2H).	I-264

Procedimiento 143: Preparación del Ejemplo 1048:



4-(6-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)-3-metiltieno[2,3-c]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 1048): Una solución de 4-(6-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il) -3-metiltieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (**I-154**) sal de TFA (10 mg, 0,02 mmol) y NH_4OH (1 ml) en EtOH (1 ml) se agitó a 80 ^oC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó con TFA y se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el **Ejemplo 1048.**

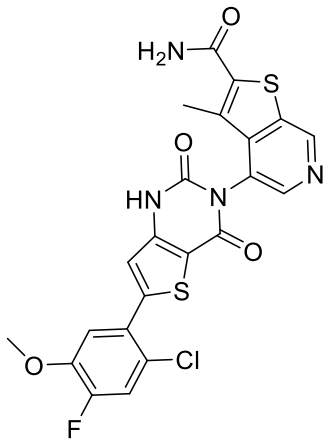
ES/MS: 499,7 (M^+).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,42 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

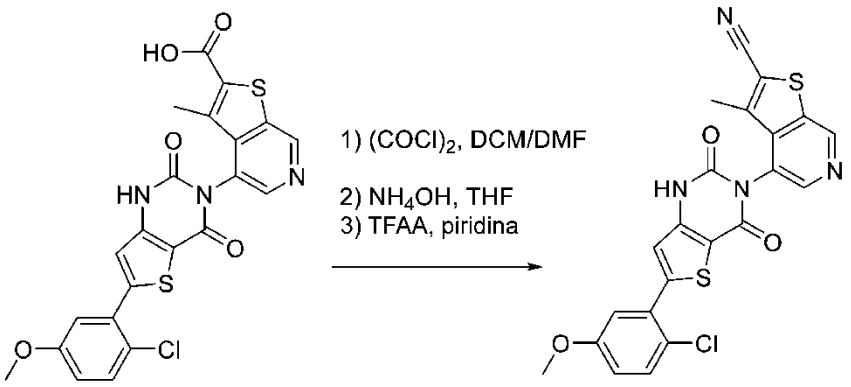
Ejemplo 1049:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 143 y se muestran a continuación en la Tabla 54. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 143 y se indican en la última columna de la Tabla 54 – "Cambios en el Procedimiento 143: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 54: Ejemplo 1049

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 143: Diferentes reactivos/materiales de partida
1049		516,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,44 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 – 7,85 (m, 2H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).	I-269

Procedimiento 144: Preparación del Ejemplo 1050:



Ejemplo 1050

4-(6-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)-3-metiltieno[2,3-c]piridina-2-carbonitrilo (Ejemplo 1050): A una solución enfriada de ácido 4-[6-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]-3-metil-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (preparado de manera análoga a I-127, comenzando a partir de I-154) (40 mg, 0,08 mmol) en una mezcla de DCM (1 ml) y DMF (1 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (20 mg, 0,16 mmol). El baño de hielo se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. El solvente se evaporó y se le añadió THF (1 ml) seguido de hidróxido de amonio (0,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con TFA, se filtró y se purificó por HPLC preparativa. A una solución del producto purificado disuelto en piridina (0,5 ml) a 0 º C se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,2 ml). La mezcla de reacción resultante se permitió para calentarse hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de acrodisc y se purificó secuencialmente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %,

columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el **Ejemplo 1050.**

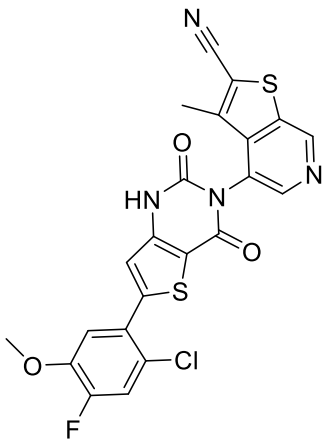
ES/MS: 480,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,48 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

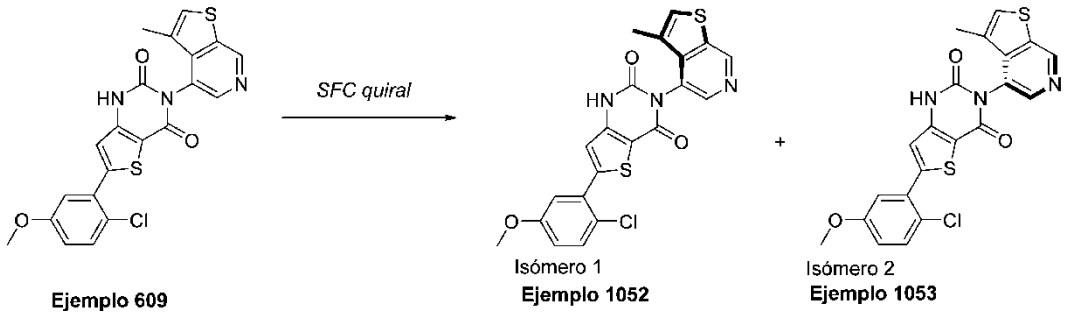
Ejemplo 1051:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 144 y se muestran a continuación en la Tabla 55. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 144 y se indican en la última columna de la Tabla 55 – "Cambios en el Procedimiento 144: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 55: Ejemplo 1051

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 144: Diferentes reactivos/materiales de partida
1051		498,6	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,50 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).	I-269

Procedimiento 145: Preparación del Ejemplo 1052 y el Ejemplo 1053:



6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1052 y Ejemplo 1053): 6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 609**) como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4,6X100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1052** el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1052):

ES/MS: 455,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,21 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

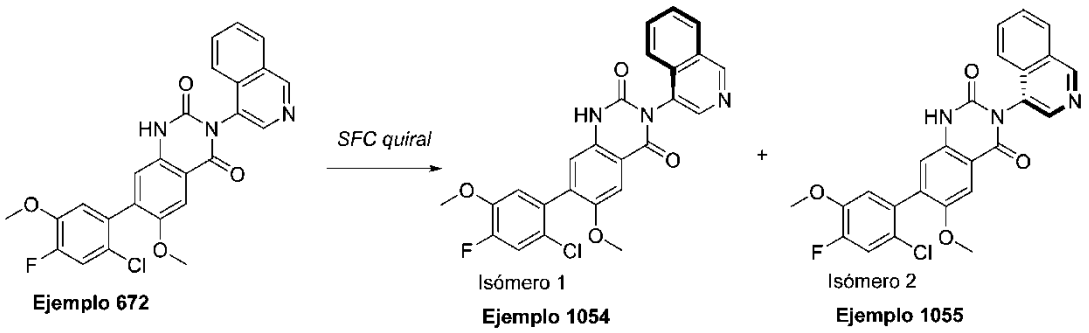
Isómero 2:

6-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1053):

ES/MS: 455,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,21 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

Procedimiento 146: Preparación del Ejemplo 1054 y el Ejemplo 1055:



7-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)-6-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1054 y Ejemplo 1055): 7-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)-6-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 672**) como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4,6X100 mm con 35 % de cosolvente de MeOH) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1054** el isómero más activo.

Isómero 1:

7-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)-6-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1054):

ES/MS: 477,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (dt, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 3H), 7,60 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

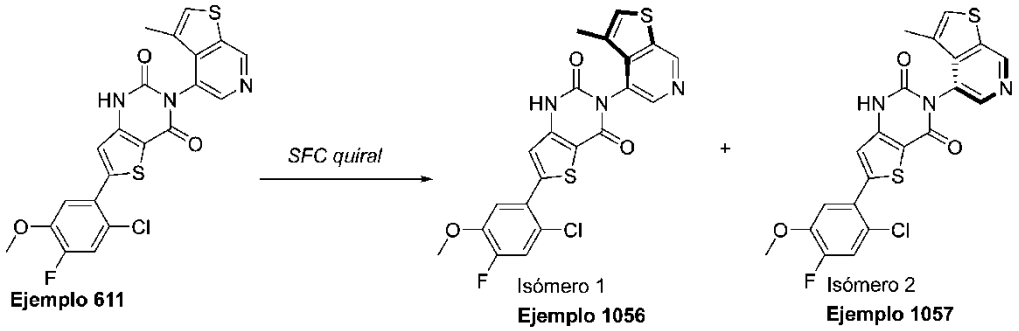
Isómero 2:

7-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)-6-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1055):

ES/MS: 477,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 13,3, 10,9, 5,7 Hz, 3H), 7,60 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Procedimiento 147: Preparación del Ejemplo 1056 y el Ejemplo 1057:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1056 y Ejemplo 1057): 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 611**) como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4,6X100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1056** el isómero más activo.

Isómero 1:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1056)

ES/MS: 473,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,20 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

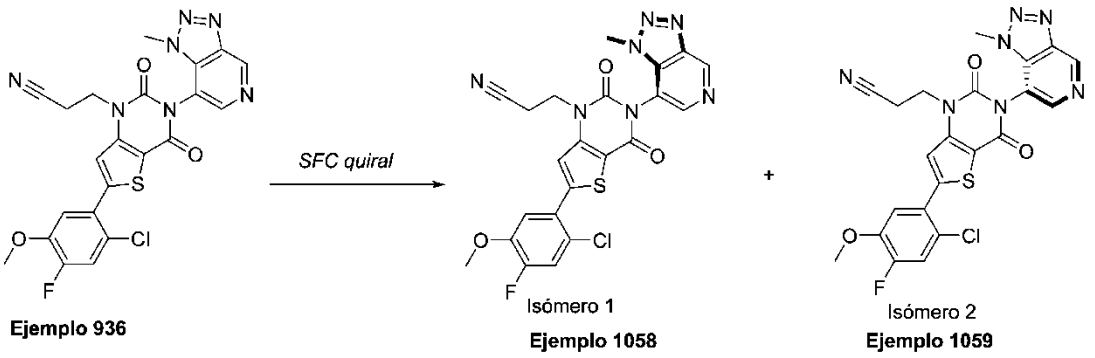
Isómero 2:

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1057)

ES/MS: 473,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,20 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

Procedimiento 148: Preparación del Ejemplo 1058 y el Ejemplo 1059:



3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrothieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1058 y Ejemplo 1059): 3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-dimetil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 936)** como una mezcla de 2 isómeros se separó por SFC quiral (columna IB 5um-4,6X100 mm con cosolvente de EtOH al 30 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1058** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrothieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1058)

ES/MS: 511,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,60 – 4,37 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

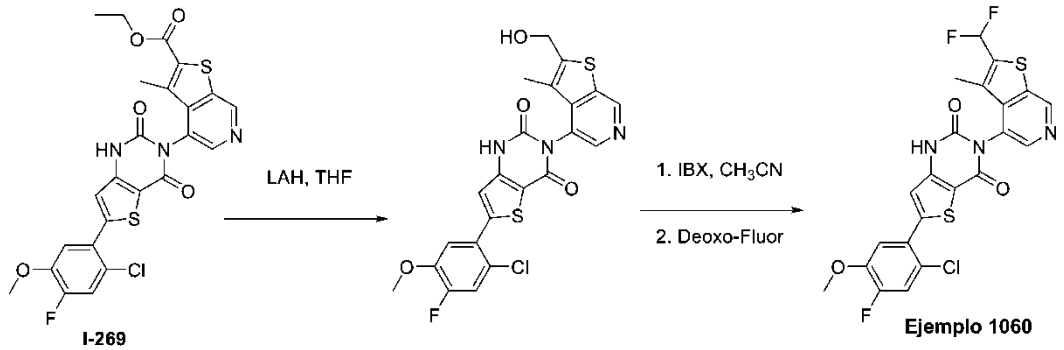
Isómero 2:

3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrothieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1059)

ES/MS: 511,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 4,43 (dt, J = 14,3, 6,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Procedimiento 149: Preparación del Ejemplo 1060:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[2-(hidroximetil)-3-metil-tieno[2,3-c]piridin-4-il]-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona: A una solución de agitación de 4-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-2,4-dioxo-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]-3-

metil-tieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo (**I-269**) (100 mg, 0,18 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LAH en 2-metiltetrahidrofurano (2,3 M en 2-metiltetrahidrofurano, 0,5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de 1 N HCl. La mezcla de reacción se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

ES/MS: 503,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,42 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,64 – 7,46 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H).

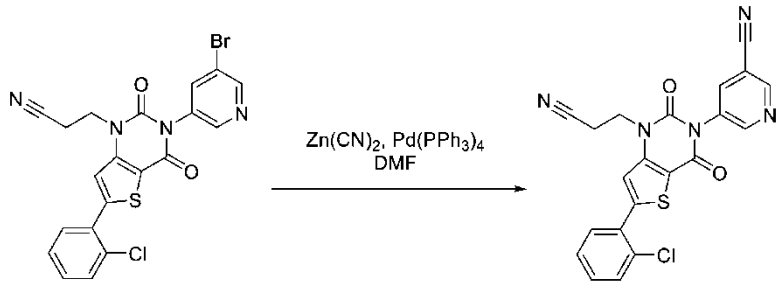
6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(2-(difluorometil)-3-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1060): Una mezcla de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[2-(hidroximetil)-3-metil-tieno[2,3-c]piridin-4-il]-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (sal de TFA) (22 mg, 0,04 mmol) y IBX (30 mg, 0,1 mmol) en CH_3CN (1 ml) se agitó a 80 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró con la ayuda de Celite, se lavó posteriormente con EtOAc y DCM y después se secó a presión reducida para dar el intermedio de aldehído. El producto en bruto se transfirió a un recipiente de reacción de plástico mediante la disolución en DCM (1 ml) y se trató con Deoxo-Fluor (20 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó a temperatura ambiente mediante la adición cuidadosa de $NaHCO_3$ acuoso diluido. La mezcla se filtró a través de un acrodisc y posteriormente se purificó mediante RP-HPLC (TFA-

ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

ES/MS: 523,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,46 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 – 7,25 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 2,25 (t, J = 1,7 Hz, 3H).

Procedimiento 150: Preparación del Ejemplo 1061:



I-291 Ejemplo 1061

5-(6-(2-clorofenil)-1-(2-cianoetil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)nicotinonitrilo (Ejemplo 1061): A un vial de dracmas se le añadió 3-[3-(5-bromo-3-piridil)-6-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (I-291) (100 mg, 0,21 mmol), $Zn(CN)_2$ (24 mg, 0,21 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,062 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 30 segundos. El vial se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un acrodisc, y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

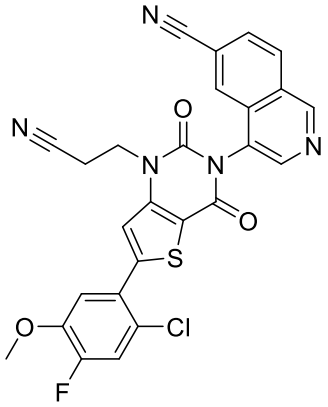
ES/MS: 433,8 (M^+).

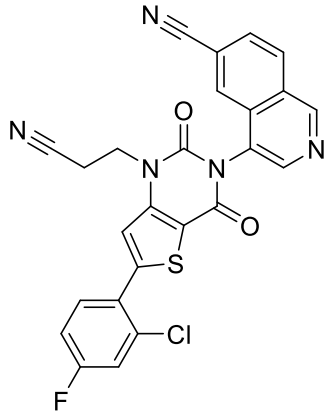
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 4,43 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Ejemplos 1062-1063:

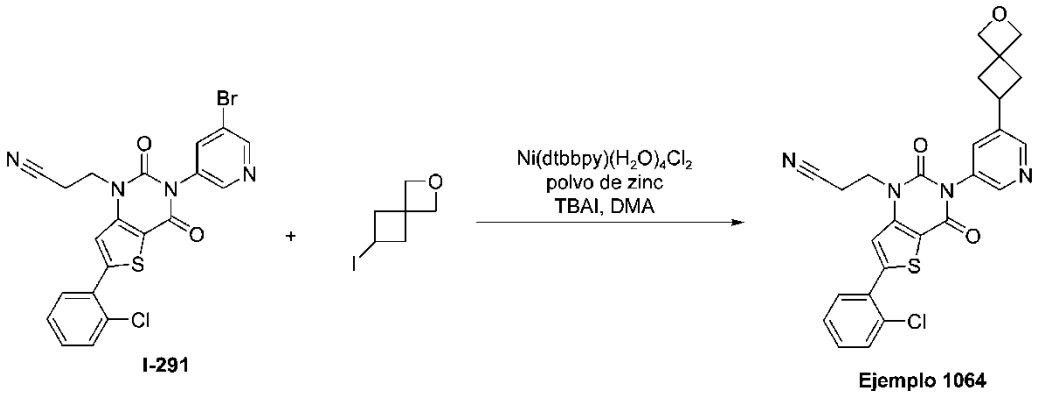
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 150 y se muestran a continuación en la Tabla 56. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 150 y se indican en la última columna de la Tabla 56 – "Cambios en el Procedimiento 150: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 56: Ejemplos 1062-1063

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 150: Diferentes reactivos/materiales de partida
1062		531,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H).	I-298

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 150: Diferentes reactivos/materiales de partida
1063		501,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,61 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,44 (td, J = 6,8, 1,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	I-309

Procedimiento 151: Preparación del Ejemplo 1064:



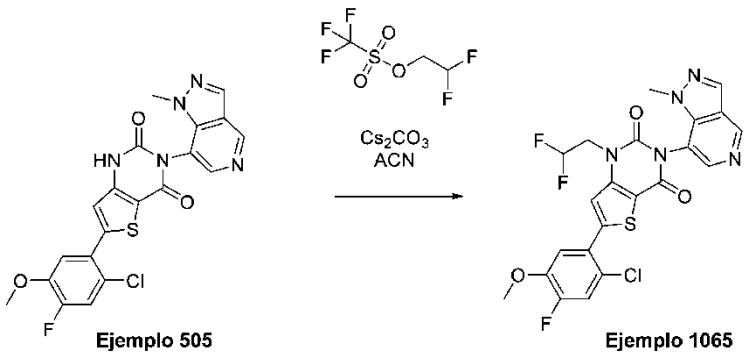
3-(3-(5-(2-oxaespiro[3,3]heptan-6-il)piridin-3-il)-6-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanonitrilo (Ejemplo 1064): Se le añadió a un vial seco: 3-[3-(5-bromo-3-piridil)-6-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (I-291) (200 mg, 0,41 mmol), TBAI (182 mg, 0,49 mmol), polvo de zinc (160 mg, 2,46 mmol), Ni(dtbbpy)$(H_2O)_4Cl_2$ (23 mg, 0,049 mmol) y DMA (2 ml). La mezcla resultante se roció con argón durante un minuto, el vial se selló con sello de teflón y se agitó a temperatura ambiente durante

1 hora. Al completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de un acrodisc y se purificó posteriormente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 uM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

ES/MS: 504,8 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (dt, J = 6,2, 3,5 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,41 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,53 – 3,37 (m, 1H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,74 – 2,61 (m, 2H), 2,32 (tt, J = 9,4, 2,4 Hz, 2H).

Procedimiento 152: Ejemplo 1065:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 1065): A una solución agitada de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 505**) (sal de HCl) (25 mg, 0,051 mmol), en ACN (1 ml), se añadió Cs_2CO_3 (49,4 mg, 0,15 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil (14,1 mg,

0,066 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 50 °C, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (0,2 ml) y TFA (0,5 ml), y la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

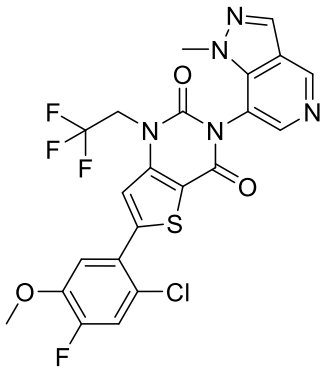
ES/MS: 521,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 8,53 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,38 (dt, J = 54,8, 3,6 Hz, 2H), 4,74 – 4,67 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

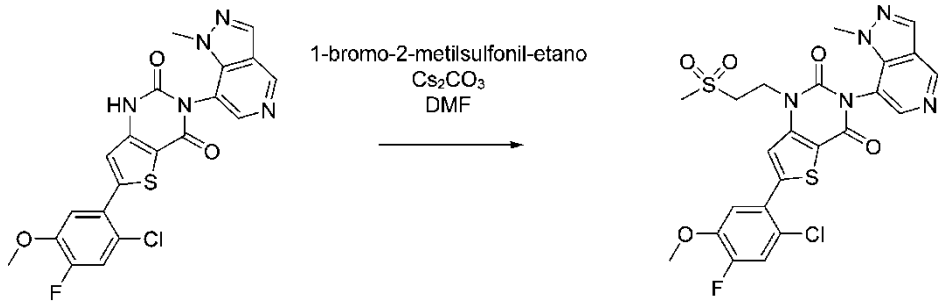
Ejemplo 1066:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 152 y se muestran a continuación en la Tabla 57. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 152 y se indican en la última columna de la Tabla 57 – “Cambios en el Procedimiento 152: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 57: Ejemplo 1066

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 152: Diferentes reactivos/materiales de partida
1066		539,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,59 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,16 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).	Trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo

Procedimiento 153: Ejemplo 1067:



Ejemplo 505 Ejemplo 1067

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-(2-metilsulfoniletil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 1067): A una solución agitada de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (**Ejemplo 505**) (sal de HCl) (33,3 mg, 0,067 mmol, 1,0 equiv.), en DMF (1 ml), se le añadió Cs_2CO_3 (65,8 mg, 0,20 mmol) seguido de 1-bromo-2-metilsulfonil-etano (37,8 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C, después de lo cual la mezcla se diluyó con agua (0,2 ml) y TFA (0,5 ml), y la mezcla se filtró a través de un

acrodisc, y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

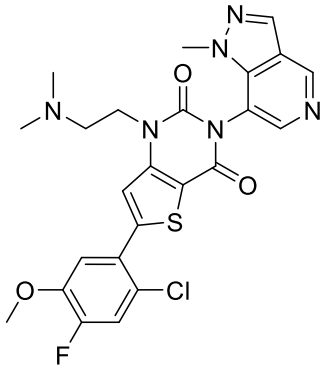
ES/MS: 565,7 (M^+).

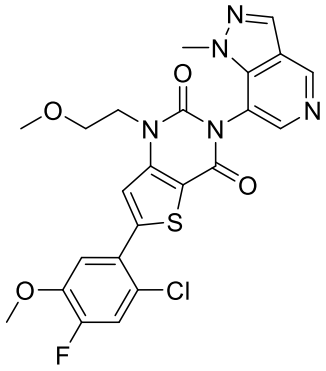
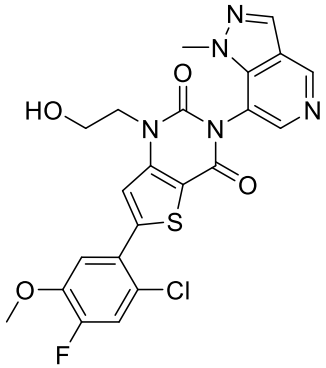
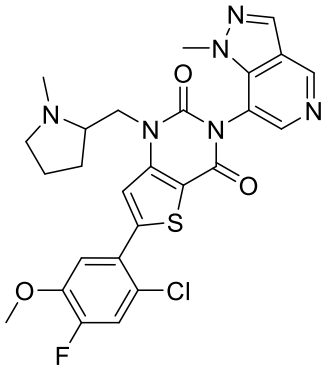
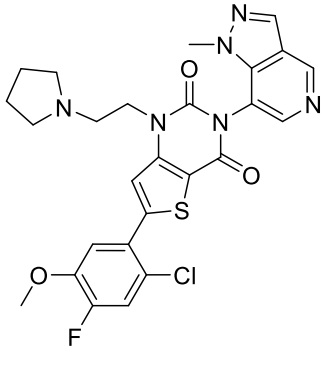
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 1H), 3,96 (d, J = 13,5 Hz, 6H), 3,70 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H).

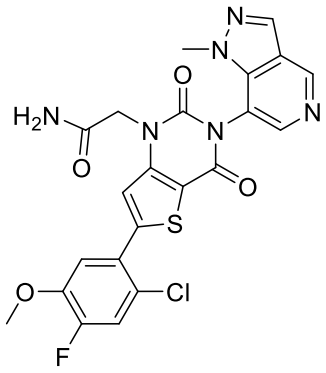
Ejemplos 1068-1073:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 153 y se muestran a continuación en la Tabla 58. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 153 y se indican en la última columna de la Tabla 58 – "Cambios en el Procedimiento 153: Diferentes reactivos/materiales de partida".

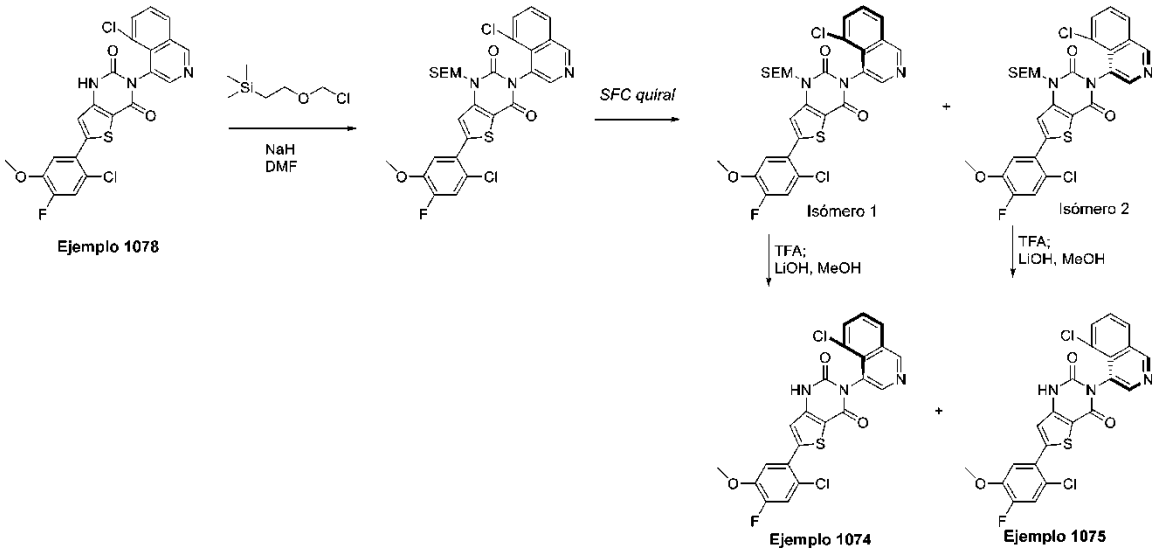
Tabla 58: Ejemplos 1068-1073

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 153: Diferentes reactivos/materiales de partida
1068		528,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,25 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,61 (dt, J = 14,4, 7,0 Hz, 2H), 4,45 (dt, J = 15,3, 5,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,94 (dd, J = 11,9, 4,6 Hz, 6H).	2-bromo-N,N-dimetil-etanamina;bromhidrato, DMSO

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 153: Diferentes reactivos/materiales de partida
1069		517,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 8,54 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 4,34 – 4,29 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (ddd, J = 15,3, 8,6, 4,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H).	1-yodo-2-metoxi-etano
1070		501,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,36 – 4,17 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 6H), 3,77 (t, J = 5,5 Hz, 2H).	2-yodoetanol
1071		554,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 8,50 – 8,42 (m, 2H), 7,85 – 7,75 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 13,7, 5,1 Hz, 2H), 4,48 (dd, J = 15,0, 7,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 3,85 – 3,64 (m, 3H), 3,16 (s, 1H), 2,99 (dd, J = 14,5, 4,0 Hz, 3H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,04 – 1,83 (m, 4H).	2-(bromometil)-1-metil-pirrolidin;bromhidrato
1072		554,8	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,62 (dt, J = 14,5, 7,0 Hz, 1H), 4,45 (dt, J = 15,1, 5,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,78 – 3,50 (m,4H), 3,26 – 3,09 (m, 2H), 2,03 (d, J =	1-(2-bromoetil)pirrolidina;clorhidrato

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 153: Diferentes reactivos/materiales de partida
			7,5 Hz, 2H), 1,92 – 1,84 (m, 2H).	
1073		514,7	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,25 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H),	2-bromoacetamida

Procedimiento 154: Ejemplo 1074 y Ejemplo 1075:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-isoquinolil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona. A una solución agitada de 6-(2-chloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 1078) (260 mg, 0,53 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C

se le añadió NaH al 60 % (40,8 mg, 0,106 mmol, 2 equiv.) y se agitó durante 45 minutos, después de lo cual se le añadió 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (0,104 ml, 0,586 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añadió $NaHCO_3$ (10 ml) seguido de EtOAc (100 ml). Las particiones se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto.

6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-isoquinolil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona como una mezcla de 2 atropisómeros se separó por SFC quiral (columna IG 5um 4,6X100 mm con cosolvente de EtOH al 35 %) para proporcionar 2 isómeros, que se desprotegieron por separado:

Isómero 1:

6-(2-loro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-isoquinolil)-1-(hidroximetil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 1074):

A un vial de escintilación de 20 ml que contiene una barra de agitación se le añadió 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-isoquinolil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Isómero 1) (40 mg, 0,064 mmol, 1,0 equiv.), seguido de TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y posteriormente se concentró a presión reducida. A una solución en agitación del material en bruto en MeOH/H_2O (1 ml, 0,1 M) a ta se le añadió LiOH (6,1 mg, 0,26 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora después de lo cual se añadió TFA (0,5 ml). El sólido se recolectó mediante

filtración y se volvió a disolver en DMSO/ácido trifluoroacético (4,0 ml; 4:1), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el **Ejemplo 1074** de compuesto del título como una sal de trifluoroacetato. La estereoquímica del **Ejemplo 1074** se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1074** el isómero más activo.

ES/MS: 489,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,82 – 7,66 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

Isómero 2:

6-(2-loro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-isoquinolil)-1-(hidroximetil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 1075):

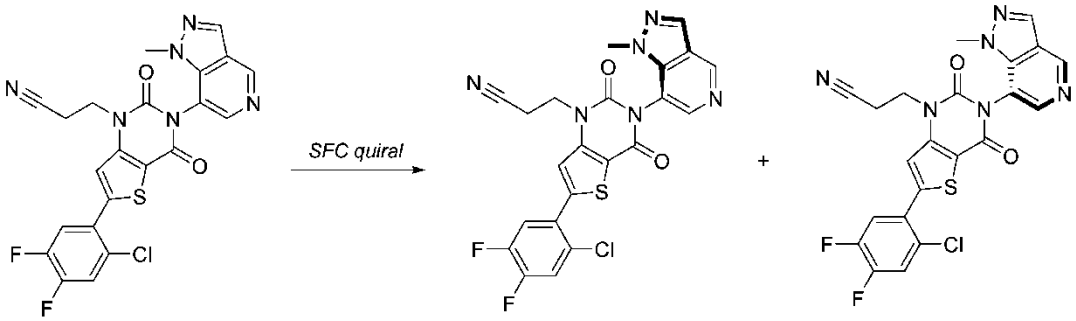
A un vial de escintilación de 20 ml que contiene una barra de agitación se le añadió 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(5-cloro-4-isoquinolil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Isómero 2) (63,1 mg, 0,102 mmol, 1,0 equiv.), seguido de TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y posteriormente se concentró a presión reducida. A una solución en agitación del material en bruto en MeOH/H_2O (1 ml, 0,1 M) a ta se le añadió LiOH (12,2 mg, 0,52 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora después de lo cual se añadió TFA (0,5 ml). El sólido se recolectó mediante filtración y se volvió a disolver en DMSO/ácido trifluoroacético (4,0 ml; 4:1), se filtró a través de un acrodisc y se purificó directamente mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA agua al 0,1 %, columna: 5 uM Gemini, NX-C18 110 Angstrom, 250

x 21,2 mm) para dar el **Ejemplo 1075** de compuesto del título como una sal de trifluoroacetato. La estereoquímica del **Ejemplo 1075** se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1075** el isómero menos activo.

ES/MS: 489,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,82 – 7,66 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

Procedimiento 155: Ejemplo 1076 y Ejemplo 1077:



Ejemplo 790

Isómero 1
Ejemplo 1076

Isómero 2
Ejemplo 1077

3-[6-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (**Ejemplo 1076 y Ejemplo 1077)**: 3-[6-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (**Ejemplo 790**) como una mezcla de 2 isómeros se separó mediante SFC quiral (columna AD-H 4,6X100 mm con cosolvente de EtOH al 50 %) para dar dos isómero, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1076** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-[6-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 1076)

ES/MS: 498,8 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,06 – 8,00 (m, 1H), 4,53 (dt, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,09 (td, J = 6,7, 2,6 Hz, 2H).

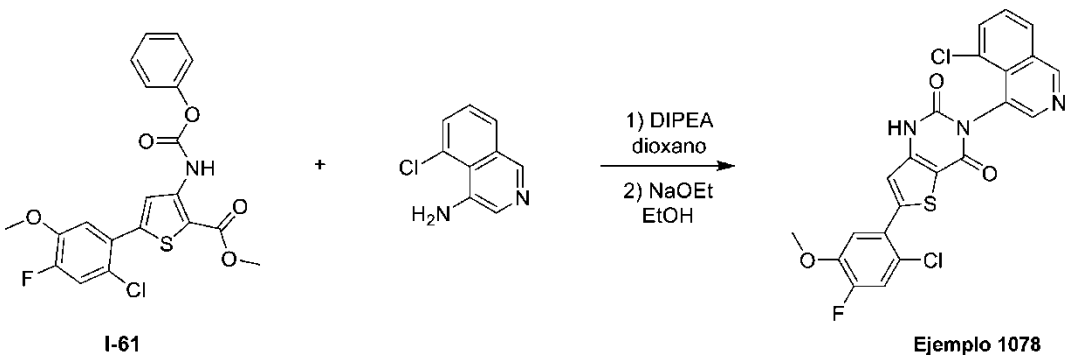
Isómero 2:

3-[6-(2-cloro-4,5-difluoro-fenil)-3-(1-metilpirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 1077)

ES/MS: 498,7 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,06 – 8,00 (m, 1H), 4,53 (dt, J = 14,2, 7,0 Hz,1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,09 (td, J = 6,7, 2,6 Hz, 2H).

Procedimiento 156: Ejemplo 1078:



6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-cloroisoquinolin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1078): A una suspensión de metil 5-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-((fenoxicarbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato (**I-61)** (50 mg, 0,115 mmol) en dioxano (2 ml) y DIPEA (99 µl, 0,57 mmol) se le añadió 5-cloroisoquinolin-4-amina (30,7 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo bruto resultante se le añadió después EtOH (2 ml) y etóxido de sodio (0,2 ml, de 21 % en peso EtOH). Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con mezcla de MeOH (0,5 ml), agua (0,5 ml), y TFA (0,08 ml), después se filtró a través de un acrodisc. El filtrado combinado se purificó mediante RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 10 µM Gemini, NX-C18, 110 Angstrom, 250 x 30 mm) para dar el producto.

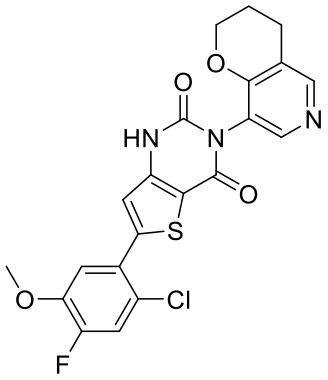
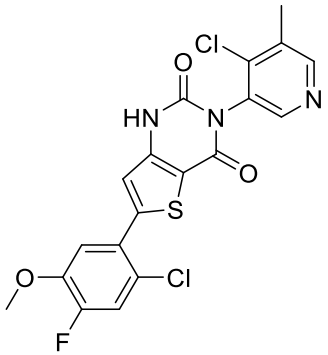
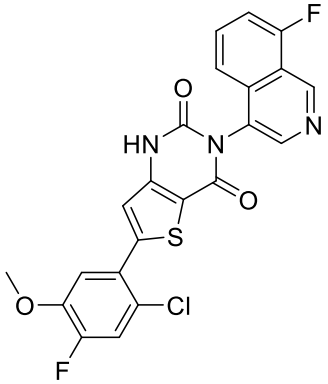
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

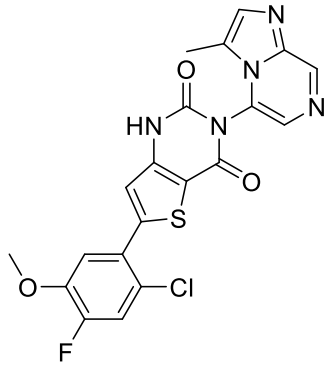
ES/MS: 488,2 (M^+).

Ejemplos 1079-1082:

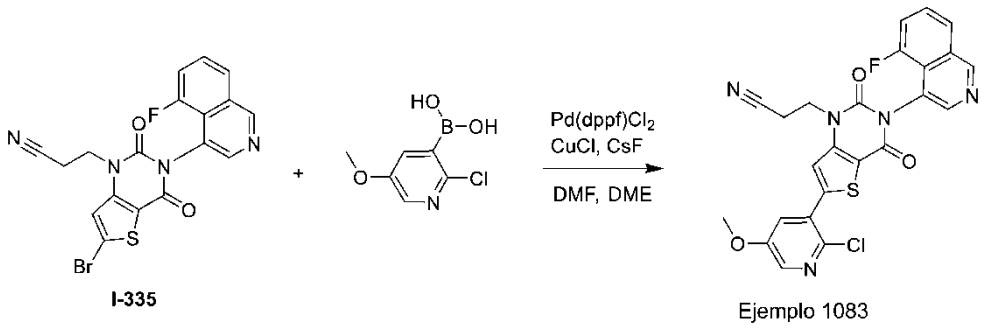
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 156 y se muestran a continuación en la Tabla 59. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 156 y se indican en la última columna de la Tabla 59 – "Cambios en el Procedimiento 156: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 59: Ejemplos 1079-1082

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 156: Diferentes reactivos/materiales de partida
1079		460,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (s, 1H), 8,58 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,40 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,91 (q, J = 4,7, 3,1 Hz, 2H), 2,03 - 1,97 (m, 2H).	I-61, I-164
1080		452,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,37 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	I-61, 4-cloro-5-metilpiridin-3-amina
1081		472,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,34 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 10,6, 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).	I-61, 8-fluoroisoquinolin-4-amina

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 156: Diferentes reactivos/materiales de partida
1082		458,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).	I-339; I-61

Procedimiento 157: Ejemplo 1083:



I-335 Ejemplo 1083

3-(6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1083). A un vial de microondas que contiene una barra de agitación se le añadió 3-[6-bromo-3-(5-fluoro-4-isoquinolil)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (**I-335**) (25 mg, 0,056 mmol), ácido (2-cloro-5-metoxi-3-piridil)borónico (15 mg, 0,084 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (9,2 mg, 0,011 mmol), fluoruro de cesio (25,6 mg, 0,168 mmol) y cloruro de cobre (I) (11 mg, 0,112 mmol), seguido de DMF (1 ml) y DME (1 ml). El vial se desgasificó en argón (1 min), se selló y se calentó a 90 °C

durante 20 minutos en condiciones de microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 20 % de MeOH/DCM, se filtró a través de celite, se enjuagó con 20 % de MeOH/DCM (80 ml) y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se disolvió en DMF (1 ml), MeOH (1 ml), agua (0,2 ml) y TFA (0,1 ml) y se filtró a través de un acrodisc. Esta solución purificada directamente por RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 10 µM Gemini, NX-C18, 110 Angstrom, 250 x 30 mm) para dar el producto.

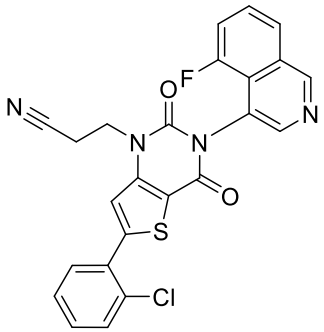
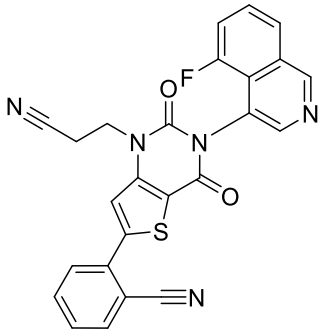
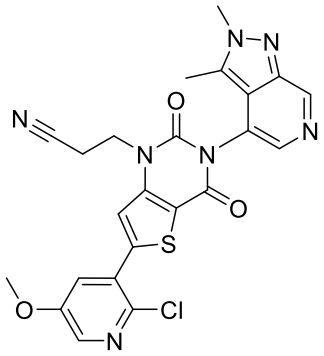
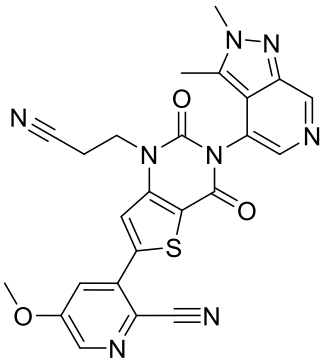
ES/MS: 508,06 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,03 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

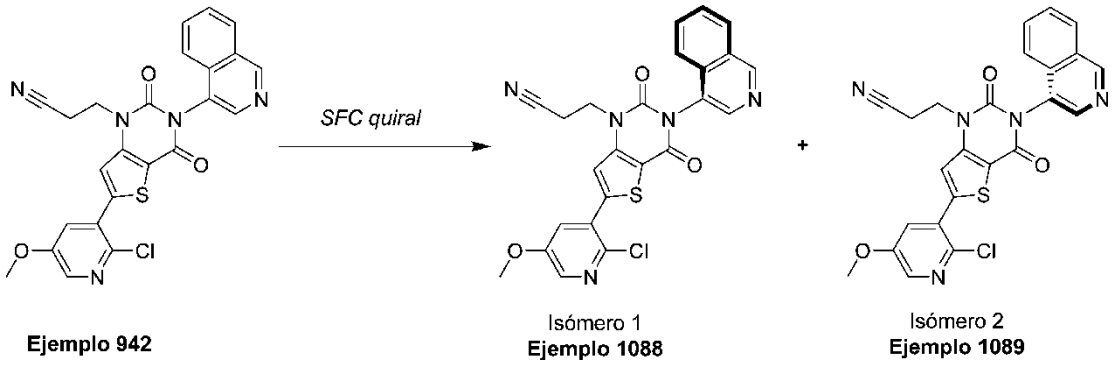
Ejemplos 1084-1087:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 157 y se muestran a continuación en la Tabla 60. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 157 y se indican en la última columna de la Tabla 60 – “Cambios en el Procedimiento 157: Diferentes reactivos/materiales de partida”.

Tabla 60: Ejemplos 1084-1087

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 157: Diferentes reactivos/materiales de partida
1084		477,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,58 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 1H), 7,65 (ddd, J = 12,9, 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 3,03 - 2,99 (m, 2H).	I-335, ácido (2-clorofenil)borónico
1085		468,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,85 – 7,73 (m, 2H), 7,70 – 7,61 (m, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 2H).	I-335, ácido (2-cianofenil)borónico
1086		508,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,52 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 14,2, 6,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).	I-257, ácido (2-cloro-5-metoxi-3-piridil)borónico
1087		499,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,25 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,56 - 4,35 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).	I-257, ácido (2-ciano-5-metoxipiridin-3-il)borónico

Procedimiento 158: Ejemplo 1088 y Ejemplo 1089:



3-(6-(2-cloro-4-fluorofenill)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1088 y Ejemplo 1089): 3-(6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 942)** como una mezcla de 2 isómeros se separó por SFC quiral (columna CCO-F2 3um-4,6 X 150 mm con cosolvente de MeOH al 50 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1088** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1088)

ES/MS: 490,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,93 – 7,90

(m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 4,54 – 4,37 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H).

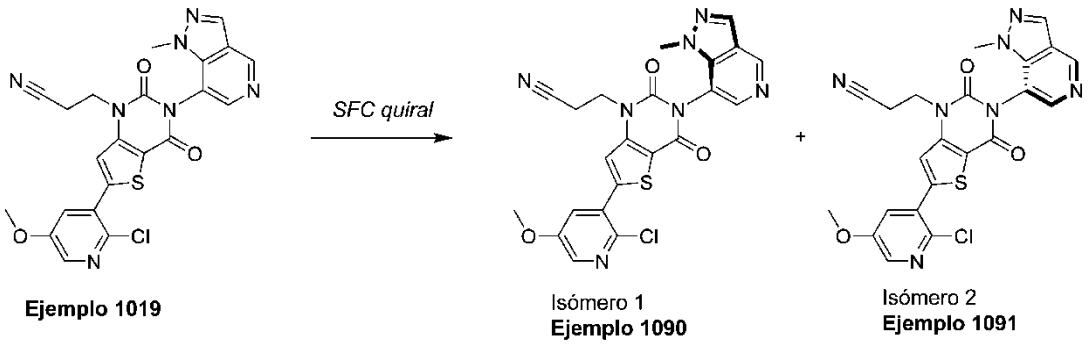
Isómero 2:

3-(6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1089)

ES/MS: 490,1 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,34 – 8,29 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 9,2, 2,2 Hz, 2H), 7,86 – 7,76 (m, 2H), 4,54 – 4,36 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H).

Procedimiento 159: Ejemplo 1090 y Ejemplo 1091:



3-(6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1090 y Ejemplo 1091): 3-(6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-ill)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 1019)** como una mezcla de 2 isómeros se separó por

SFC quiral (columna B 5um-4,6 X 100 mm con cosolvente de EtOH al 40 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1090** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo

(Ejemplo 1090)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,55 (dt, *J* = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 4,41 (dt, *J* = 14,4, 6,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,12 – 3,06 (m, 2H).

ES/MS: 494,0 (M^+).

Isómero 2:

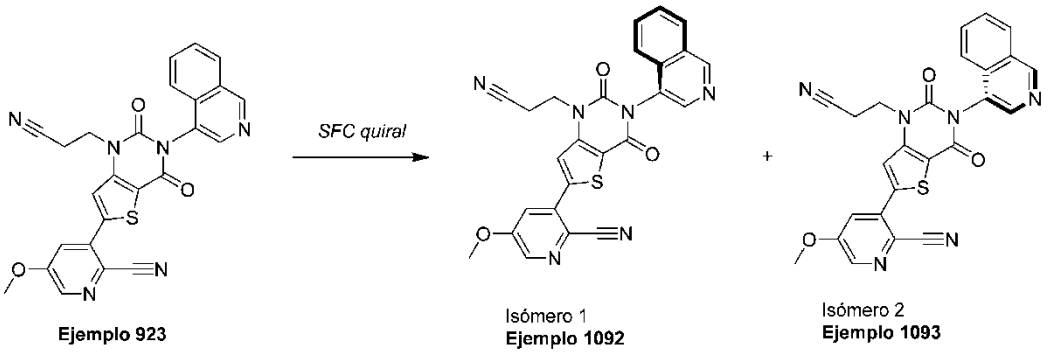
3-(6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo.

(Ejemplo 1091)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,25 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 14,4, 6,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,13 – 3,05 (m, 2H).

ES/MS: 494,1 (M^+).

Procedimiento 160: Ejemplo 1092 y Ejemplo 1093:



3-(1-(2-Cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-metoxipicolinotrilo (Ejemplo 1092 y Ejemplo 1093): 3-(1-(2-cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-metoxipicolinonitrilo (**Ejemplo 837)** como una mezcla de 2 isómeros se separaron por SFC quiral (columna ID 5 um-4,6 X 100 mm con cosolvente de MeOH al 45 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1092** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(1-(2-Cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-metoxipicolinonitrilo (Ejemplo 1092)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,33 – 8,26 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 4,53 – 4,37 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

ES/MS: 481,1 (M^+).

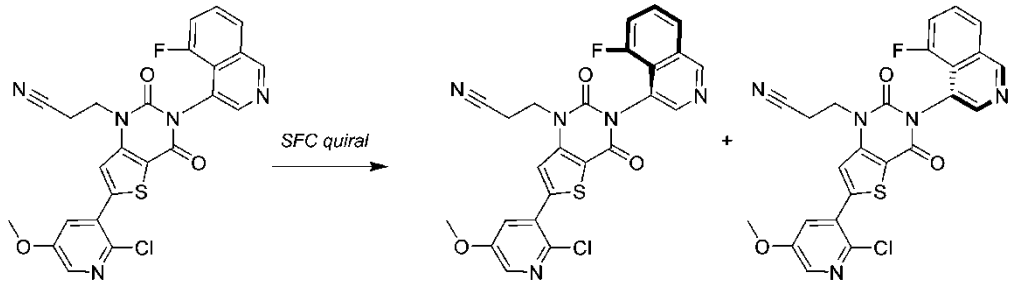
Isómero 2:

3-(1-(2-cianoetil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-5-metoxipicolinonitrilo (Ejemplo 1093)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 – 8,27 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 4,54 – 4,36 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

ES/MS: 481,1 (M^+).

Procedimiento 161: Ejemplo 1094 y Ejemplo 1095:



Ejemplo 1083 — Isómero 1 **Ejemplo 1094** — Isómero 2 **Ejemplo 1095**

3-(6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1094 y Ejemplo 1095): 3-(6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-ill)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**Ejemplo 1083)** como una mezcla de 2 isómeros se separó por SFC quiral (columna IB 5um-4,6 X 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron

como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1094** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-(6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1094)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,55 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

ES/MS: 508,2 (M^+).

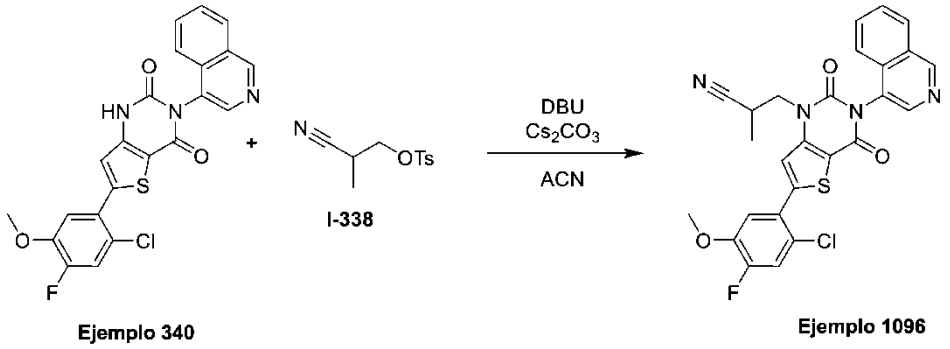
Isómero 2:

3-(6-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-(5-fluoroisoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1095)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,66 – 8,53 (m, 1H), 8,37 – 8,25 (m, 1H), 8,19 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 7,97 - 7,96 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,70 – 7,55 (m, 1H), 4,53 - 4,43 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

ES/MS: 508,2 (M^+).

Procedimiento 162: Ejemplo 1096:



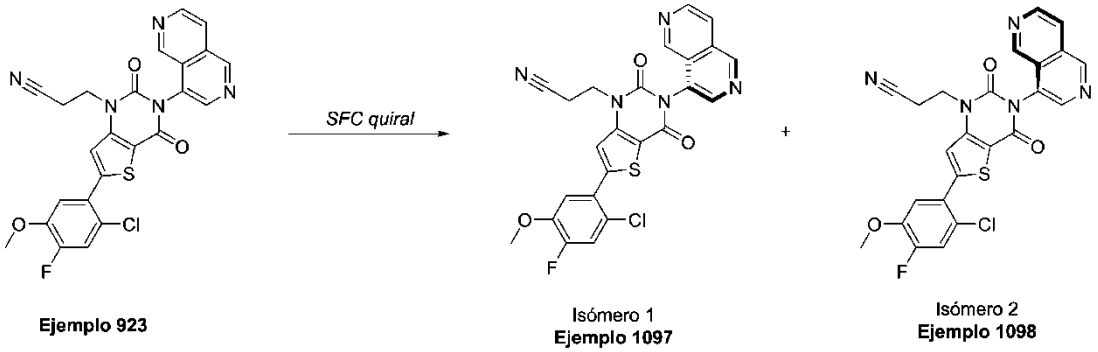
3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(isoquinolin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)-2-metilpropanenitrilo (Ejemplo 1096). A 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4 diona (Ejemplo 340) (80 mg, 0,16 mmol) en un vial de 10 ml se le añadió acetonitrilo (0,5 ml) y DBU (50 mg, 0,32 mmol). A esta mezcla se le añadió Cs_2CO_3 (159 mg, 0,49 mmol), seguido de 4-metilbencenosulfonato de 2-cianopropil **(I-338)** (97,6 mg, 0,4 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. A esta mezcla se le añadió posteriormente acetonitrilo (0,5 ml) y 4-metilbencenosulfonato de 2-cianopropil (195 mg, 0,81 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a la mezcla de reacción se le añadió DMF (2 ml), MeOH (1 ml), agua (0,2 ml) y TFA (0,1 ml) y la mezcla se filtró a través de un acrodisc. Esta solución purificada directamente por RP-HPLC (TFA-ACN al 0,1 % en TFA-agua al 0,1 %, columna: 10 µM Gemini, NX-C18, 110 Angstrom, 250 x 30 mm) para dar el producto.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,58 (d, J = 25,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 6,4, 3,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 3H), 7,75 (d, J =

11,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,52 - 4,47 (m, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,39 - 1,36 (dd, *J* = 7,1, 3,4 Hz, 3H).

ES/MS: 521,2 (M^+).

Procedimiento 163: Ejemplo 1097 y Ejemplo 1098:



3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(2,6-naftiridin-4-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 1097 y Ejemplo 1098): 3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(2,6-naftiridin-4-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanonitrilo (**Ejemplo 923**) como una mezcla de 2 enantiómeros se separó mediante SFC quiral (columna IB 5um-4 x 100 mm con cosolvente de MeOH al 35 %) para dar dos enantiómeros, que se asignaron como Isómero 1 e Isómero 2. La estereoquímica se asignó por analogía al **Ejemplo 438**, siendo el **Ejemplo 1098** el isómero más activo.

Isómero 1:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(2,6-naftirifin-4-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (Ejemplo 1097):

ES/MS: 507,7 (M^+).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,60 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 5,7, 1,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,45 (hept, J = 7,0, 6,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

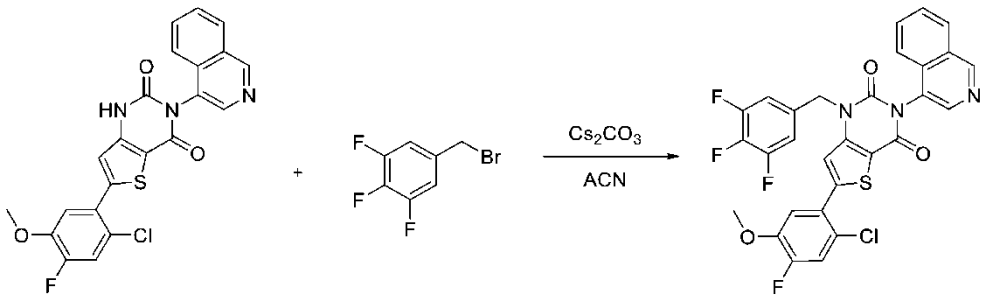
Isómero 2:

3-[6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(2,6-naftirifin-4-il)-2,4-dioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]propanenitrilo (Ejemplo 1098):

ES/MS: 507,7 (M^+).

-^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,55 (d, *J* = 38,9 Hz, 2H), 8,90 – 8,69 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 – 7,67 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,45 (dq, *J* = 13,7, 6,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,04 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H).

Procedimiento 164: Ejemplo 1099:



Ejemplo 340 Ejemplo 1099

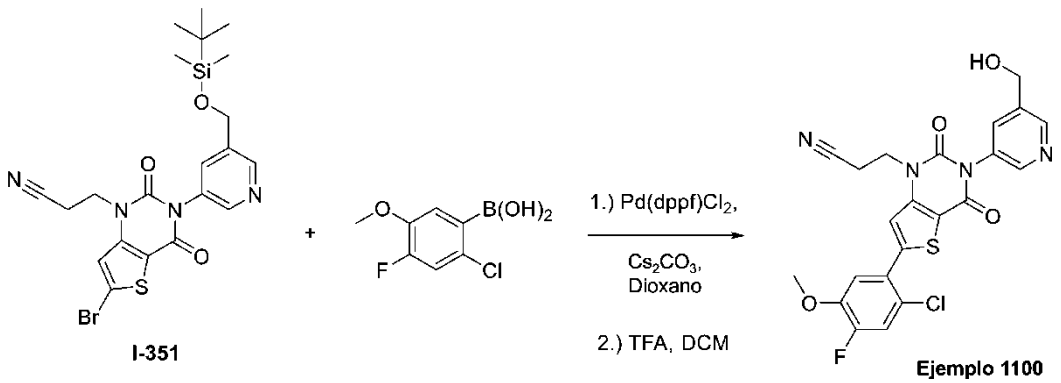
6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1-[(3,4,5-trifluorofenil)metil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (Ejemplo 1099): A una

mezcla agitada de 6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-(4-isoquinolil)-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (**Ejemplo 340**) (300 mg, 0,46 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (6 ml), se le añadió Cs_2CO_3 (302 mg, 0,92 mmol) seguido de 5-(bromometil)-1,2,3-trifluoro-benceno (0,24 ml, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40 °C, después de lo cual la mezcla se filtró a través de un acrodisc, y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: hexanos/acetato de etilo) para dar el producto deseado.

ES/MS: 597,6 (M^+).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 8,03 – 7,96 (m, 1H), 7,86 – 7,65 (m, 4H), 7,51 (dd, J = 8,9, 6,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Procedimiento 165: Ejemplo 1100:



3-(6-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-3-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (Ejemplo 1100):

A un vial de microondas que contenía una barra de agitación se le añadió 3-(6-bromo-3-(5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-1(2H)-il)propanenitrilo (**I-351**) (40 mg, 0,07 mmol), ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)borónico (16 mg, 0,08 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (5,1 mg, 0,007 mmol), y Cs_2CO_3 (68 mg, 0,21 mmol), seguido de 1,4-Dioxano (1 ml). El vial se desgasificó en argón (30 segundos), se selló con teflón, y se calentó a 95 °C durante 10 minutos en condiciones de microondas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (eluyente EtOAc/hexanos). El material aislado se disolvió en DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 60 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, y después se disolvió en ACN (1,5 ml), agua (0,5 ml) y TFA (0,2 ml), y se purificó directamente mediante RP-HPLC (0,1 % TFA-ACN en 0,1 % TFA agua, Columna: Gemini 5 µM, NX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 mm) para dar el producto.

ES/MS: 486,8 (M^+).

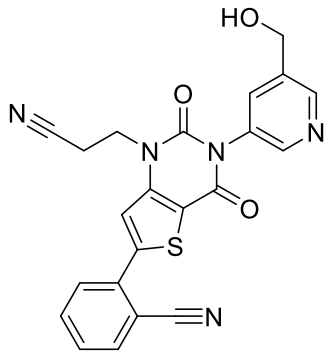
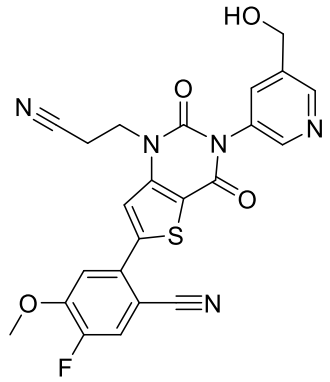
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,42 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Ejemplos 1101-1102:

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga de acuerdo con el Procedimiento 165 y se muestran a continuación en la Tabla 61. Para preparar los ejemplos a continuación, se usaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 165 y se indican en la última columna

de la Tabla 61 – "Cambios en el Procedimiento 165: Diferentes reactivos/materiales de partida".

Tabla 61: Ejemplos 1101-1102

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	1H-NMR	Cambios en el Procedimiento 165: Diferentes reactivos/materiales de partida
1101		429,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,13 – 8,02 (m, 2H), 8,01 – 7,88 (m, 2H), 7,79 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,41 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	ácido 2-cianofenilborónico
1102		477,8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	I-104

I. Ejemplos biológicos

Ejemplo A. Descripción de ensayo de IC50 bioquímica Cov Mpro

Este ensayo bioquímico midió los valores de IC_{50} del inhibidor de moléculas pequeñas contra la proteasa principal del SARS-CoV-2 recombinante (Mpro). Los compuestos de 100 µM a 5 nM en diluciones de 3 veces se prepararon y

preincubaron durante 20 minutos mientras se mezclaban a temperatura ambiente con 2x Mpro. La concentración de Mpro final fue de 7,5 nM con el sustrato de péptido fluorogénico (DABCYL-KTSAVLQ/SGFRKME-EDANS) a su valor Km de 40 µM en un volumen de reacción de 40 µM. La formación de producto se cuantificó en modo cinético cada 2,5 minutos durante 8 ciclos mediante el monitoreo de la longitud de onda de fluorescencia EX/EM de 340/460. Las tasas de reacción (pendiente con el fondo sustraído) de los pocillos inhibidores se normalizaron a pocillos de DMSO y después se ajustó la curva para IC_{50} usando el algoritmo PRISM: log (inhibidor) vs. respuesta normalizada -- Pendiente variable El valor IC50 para cada compuesto se definió como la concentración de actividad enzimática en 50 %.

Ejemplo B. Ensayo A549-hACE2 SARS-CoV2-NLuc 384-pocillo

La línea celular A549-hACE2 se mantuvo en medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM) (Corning, Nueva York, NY, cat. núm. 15-018CM) complementado con 10 % de suero fetal bovino (FBS, por sus siglas en inglés) (Hyclone, logan, UT, cat. núm. SH30071-03*), 1X* penicilina -estreptomicina-L-glutamina *(Corning, Nueva York, NY, Cat* #30-009-CI*) y 10 µg/ml de blasticidina (Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, cat. núm. A11139-03). Las células se pasaron 2 veces por semana para mantener densidades subconfluentes y se usaron para experimentos en el paso 5-20. El Coronavirus 2 de SARS recombinante con NanoLuc (SARS-CoV-2-NLuc) se obtuvo de la división médica de la Universidad de Texas (Galveston, Texas). La replicación viral se determinó en células A549-hACE2 de la siguiente manera.*

Los compuestos se prepararon en placas de polipropileno de 384 pocillos en DMSO al 100 % (*Greiner, Monroe, NC,* cat. núm. 784201) con 8 compuestos por placa en réplicas agrupadas de 4 a 10 concentraciones diluidas en serie (1:3). Los compuestos diluidos en serie se transfirieron a placas Echo de bajo volumen muerto (Labcyte, Sunnyvale, CA, cat. núm. LP-0200).

Los compuestos de prueba se colocaron en placas de ensayo de 384 pocillos (Greiner, Monroe, NC, cat. núm. 781091) a 200 nl por pocillo usando un dispensador acústico Echo (Labcyte, Sunnyvale, CA). Las células A549-hACE2 se recolectaron y se suspendieron en DMEM (complementado con 2 % de FBS y 1X de penicilina-estreptomicina-L-glutamina) y se sembraron en las placas de ensayo previamente manchadas a 10.000 células por pocillo en 30 µl. El virus SARS-CoV2-NLuc se diluyó en DMEM (complementado con 2 % de FBS y 1X de penicilina-estreptomicina-L-glutamina) a 350.000 unidades infecciosas (IU, por sus siglas en inglés) por ml y se añadieron 10 µl por pocillo a las placas de ensayo que contenían células y compuestos, por MOI 0,35. Las placas de ensayo se incubaron durante 2 días a 37 °C y CO_2 al 5 %. Al final de la incubación, se preparó el reactivo Nano-Glo (Promega, Madison, WI, cat. núm. N1150). Las placas de ensayo y el reactivo Nano-Glo se equilibraron a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos. Se añadió 40 µl por pocillo de reactivo Nano-Glo y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de leer la señal de luminiscencia en un lector de placas multimodo EnVision (Perkin Elmer, Waltham, MA). Se usó remdesivir como control positivo y DMSO como control negativo. Los valores se normalizaron a los controles positivo y negativo (como 0 % y 100 % de replicación, respectivamente) y los datos se ajustaron mediante un análisis de regresión no lineal mediante la herramienta de respuesta a la dosis de Gilead. El valor EC_{50} para

cada compuesto se definió como la concentración que reduce la replicación viral en 50 %.

Datos biológicos

A continuación, en la Tabla 18 se proporcionan datos relacionados con los compuestos descritos en la presente descripción.

Tabla 62. Datos biológicos para los compuestos descritos en la presente descripción

Ejemplo núm.	MPro IC50 (nM)	MPro EC50 (nM)
1	10,82	28,92
2	266,66	2485,54
3	312,34	>50000
4	792,24	891,84
5	342,38	1793,01
6	28,37	1177,03
7	24,70	109,20
8	31,31	107,79
9	158,75	295,29
10	13686,50	19997,10
11	4815,07	637,91
12	7453,84	943,43
13	17,09	42,4009
14	132,37	79,87
15	3974,68	25070,60
16	164,14	182,05
17	35,08	159,79
18	2930,10	207,89
19	29,49	59,64
20	8624,69	>50000
21	32,52	204,36
22	37,09	119,53
23	257,93	799,74

24	2725,09	2497,92
25	1414,86	5042,33
26	40084,50	47897,60
27	769,81	750,80
28	340,09	535,94
29	475,84	4511,05
30	17,60	380,20
31	14764,80	>50000
32	2284,94	7064,60
33	56,80	1874,45
34	1519,83	6532,12
35	>100000	>50000
36	387,81	618,83
37	248,23	170,17
38	>100000	4911,56
39	7748,29	23435,50
40	1311,14	4911,19
41	1480,63	3837,49
42	3215,43	4954,56
43	3115,74	>50000
44	1374,31	2996,63
45	1709,02	1215,45
46	216,30	989,26
47	1132,30	6068,83
48	95,68	276,76
49	>100000	12829,60
50	7915,31	9060,45
51	>100000	6798,92
52	12810,60	3724,89
53	33210,20	4325,96
54	741,06	1633,61
55	12823,90	1825,69
56	2749,12	3939,01
57	5452,13	1523,46
58	158,07	163,86
59	>100000	6014,16
60	191,88	226,61
61	913,55	648,19
62	904,46	3150,67
63	5853,78	8441,73

64	28374,90	3139,51
65	108,45	286,09
66	2013,70	>50000
67	88,77	213,28
68	1009,19	43812,00
69	53,10	4206,23
70	2684,74	>50000
71	76,43	140,51
72	8200,72	>50000
73	158,63	261,50
74	470,20	711,33
75	854,02	9391,13
76	2777,78	7396,93
77	130,66	115,274
78	404,21	9529,25
79	14022,80	12095,20
80	768,23	231,52
81	230,95	184,47
82	1367,70	2864,35
83	109,28	121,80
84	603,90	1027,49
85	1493,67	751,04
86	112,04	143,56
87	171,50	202,98
88	232,55	629,54
89	860,02	881,30
90	487,42	886,09
91	216,17	1144,75
92	33,88	37,51
93	11,39	94,95
94	210,43	269,39
95	1590,58	680,06
96	150,63	295,94
97	396,63	266,05
98	212,86	197,75
99	216,24	491,87
100	325,52	447,84
101	13,75	73,78
102	15,74	16,14
103	387,71	83,44

104	6788,44	3915,77
105	70,92	74,35
106	23,66	72,98
107	31,75	71,68
108	9,23	71,39
109	264,95	422,54
110	371,76	275,10
111	6,88	78,89
112	5,19	39,1622
113	7,31	<7,31
114	10,89	44,44
115	521,92	1529,61
116	796,90	3198,31
117	155,59	626,65
118	290,29	11737,60
119	386,46	2758,49
120	96,82	275,08
121	707,98	1148,03
122	1009,30	3914,17
123	>100000	46980,30
124	948,47	2219,26
125	22478,50	17539,60
126	>50000	>50000
127	775,89	652,38
128	509,59	1319,34
129	1034,82	1232,53
130	73,10	146,71
131	97,01	632,69
132	9,12	27,45
133	12,83	27,73
134	63,33	150,46
135	51,47	288,12
136	>50000	11105,90
137	14,98	40,15
138	16,18	143,81
139	108,45	594,64
140	>100000	429,25
141	6654,49	32183,90
142	8,62	31,50
143	10,81	79,20

144	95,40	68,18
145	23,89	42,95
146	99,69	60,63
147	11,00	17,14
148	10,42	14,12
149	19,16	40,25
150	73,04	124,01
151	<2,54	1,73
152	85,81	148,56
153	18,52	66,10
154	123,81	193,45
155	9,13	124,78
156	166,86	170,87
157	164,46	204,12
158	132,99	19108,70
159	987,82	334,77
160	17,21	56,76
161	27,08	128,99
162	344,19	392,50
163	489,07	932,11
164	7875,27	12461,40
165	1473,20	2469,78
166	941,86	4419,16
167	49673,00	4513,39
168	615,13	809,78
169	5545,57	743,93
170	191,61	421,03
171	3787,20	4195,84
172	158,75	75,80
173	379,94	649,94
174	6,99	30,71
175	4,68	26,58
176	330,27	292,18
177	89,72	136,97
178	220,62	195,71
179	194,53	84,81
180	3743,93	1959,33
181	1220,60	438,05
182	45,15	90,03
183	585,32	353,54

184	92,48	40,03
185	<3,01	488,78
186	112,28	50,72
187	29,43	17,60
188	121,40	59,43
189	8,58	18,16
190	19,65	16,43
191	73,85	90,96
192	>50000	3893,22
193	7,69	65,56
194	<2,54	20,56
195	8,82	9,06
196	17,38	15,64
197	13,94	8,58
198	8,77	8,47
199	19,28	25,39
200	111,74	35,97
201	109,84	58,95
202	13,65	18,37
203	11,12	26,88
204	11,71	49,02
205	44,01	41,22
206	42,42	20,63
207	17,65	13,62
208	7,56	4,21
209	10,37	23,60
210	2825,35	2976,94
211	55,47	70,36
212	830,63	752,42
213	16,43	31,09
214	11,15	20,05
215	10,65	94,09
216	62,30	111,60
217	66,62	96,21
218	20,91	82,78
219	5,06	181,25
220	29,06	86,62
221	65,77	50,62
222	153,36	150,68
223	101,30	413,70

224	10,20	124,12
225	12,08	87,72
226	3,74	23,67
227	11,33	25,04
228	294,48	73,07
229	22,48	28,89
230	23,76	127,70
231	22,13	37,43
232	17,59	34,87
233	12,26	26,78
234	<5,67	21,22
235	53,54	288,64
236	86,82	228,35
237	87,03	142,78
238	47,96	54,51
239	4838,89	1823,05
240	1663,60	519,69
241	34,96	53,95
242	10,43	40,11
243	11,05	12,20
244	18,15	40,99
245	13,19	20,43
246	21,00	18,44
247	62,96	30,39
248	87,16	40,15
249	268,79	110,05
250	1207,02	459,88
251	68,21	149,84
252	151,17	321,33
253	458,95	1211,23
254	107,42	277,30
255	307,37	331,71
256	3991,80	699,38
257	500,48	1148,19
258	61,30	75,87
259	188,54	112,61
260	15,29	10,29
261	78,97	98,62
262	6,12	<4,41
263	88,48	38,12

264	11,11	30,20
265	25,89	17,38
266	36,43	95,14
267	24,05	35,49
268	130,89	43,15
269	10,66	<5,29
270	13,85	85,30
271	154,84	208,06
272	211,95	39,64
273	14,94	6,41
274	83,51	95,70
275	23,31	17,90
276	229,61	218,79
277	123,56	56,98
278	29,12	51,66
279	5,27	7,65
280	5,97	15,93
281	71,80	39,47
282	148,17	72,41
283	240,31	94,41
284	25,81	35,64
285	19,23	25,52
286	34,76	60,26
287	226,43	>921,99
288	227,13	1053,91
289	41,71	119,00
290	159,46	484,38
291	62,26	807,76
292	119,67	169,06
293	67,85	748,29
294	24,93	22,39
295	7428,76	13487,70
296	383,58	1434,63
297	679,67	222,54
298	6,29	10,78
299	72,42	36,11
300	147,70	60,52
301	259,25	173,42
302	30,33	107,53
303	270,03	364,65

304	11,54	20,52
305	8,80	12,75
306	8,21	5,19
307	16,88	10,45
308	16,23	31,16
309	56,90	26,73
310	55,37	140,07
311	45,27	25,01
312	14,28	20,38
313	40,78	145,39
314	456,10	72,90
315	42,00	40,24
316	1066,53	322,02
317	11,00	4,97
318	8,65	<3,42
319	10,73	27,90
320	15,98	14,06
321	8,28	25,05
322	3532,76	1304,42
323	111,98	556,59
324	7,02	18,11
325	15,76	27,86
326	42,45	106,36
327	13,28	96,33
328	15,42	45,86
329	9,77	22,34
330	326,49	211,54
331	10,39	17,02
332	15,29	38,99
333	149,35	765,17
334	78,60	81,94
335	289,53	991,20
336	4,68	7,02
337	<2,68	170,33
338	13,77	37,55
339	14,82	48,17
340	5,23	5,39
341	5,44	4,62
342	4,49	6,76
343	4,02	7,79

344	109,62	373,88
345	14,68	61,80
346	73,49	239,16
347	441,34	642,23
348	4759,77	8928,92
349	7,23	29,98
350	17,23	49,24
351	19,56	69,17
352	41,82	119,57
353	143,11	31,49
354	45,58	12,77
355	9,64	22,86
356	129,61	52,17
357	373,35	68,12
358	177,29	112,59
359	107,23	91,38
360	19,37	42,11
361	38,88	178,42
362	35,60	200,78
363	128,62	785,40
364	5,31	18,17
365	100,42	342,93
366	36799,40	32212,70
367	8,90	21,14
368	410,83	1915,96
369	9,23	110,50
370	273,43	388,32
371	55,88	108,04
372	77,81	175,63
373	14,64	46,85
374	1134,98	1238,92
375	345,07	631,97
376	43260,20	47268,70
377	>50000	6234,49
378	303,76	359,43
379	435,98	186,28
380	5950,78	769,97
381	5067,63	144,63
382	4595,72	208,40
383	5,23	285,74

384	3512,73	>50000
385	5,51	14,03
386	3,96	56,17
387	<2,54	30,28
388	18,72	212,26
389	26,72	131,25
390	11,55	19,05
391	6,25	10,25
392	<2,54	6,75
393	9,00	12,15
394	5,10	5,75
395	7,25	80,72
396	14,89	3011,31
397	3,51	15,24
398	3,38	18,67
399	3,74	8,43
400	6,04	6,07
401	3,84	10,59
402	6,05	12,07
403	6,90	11,05
404	6,49	37,39
405	12,03	2930,17
406	12,63	470,94
407	79,70	184,36
408	42,70	107,98
409	15,68	77,44
410	12,76	58,65
411	8,93	220,62
412	10,77	38,32
413	5,46	66,76
414	7,63	20,12
415	11,67	26,59
416	4,63	186,56
417	17,80	159,58
418	21,45	126,48
419	21,15	74,94
420	10,80	50,87
421	4,42	38,82
422	7,75	134,24
423	6,50	53,68

424	11,32	55,80
425	7,69	30,03
426	21,34	40,89
427	15,57	24,00
428	10,22	17,88
429	2,83	11,22
430	11,84	18,49
431	10,53	71,33
432	6,99	6,37
433	7,80	69,47
434	15,95	33,28
435	6,97	37,37
436	163,61	489,07
437	535,40	10561,40
438	<4,17	<11,42
439	827,53	376,83
440	<3,94	13,37
441	108,89	238,90
442	<3,43	12,30
443	18,77	45,02
444	5,45	8,86
445	5,71	21,99
446	8,74	25,52
447	4,21	6,58
448	382,64	382,01
449	13,96	29,18
450	126,63	210,91
451	417,65	290,92
452	9,24	82,55
453	3,83	22,12
454	4,80	3,89
455	7,26	7,02
456	3,59	6,79
457	<2,54	<6,04
458	12,13	188,22
459	18,11	20,19
460	9,01	60,66
461	8,07	10,04
462	28,44	61,54
463	202,47	463,65

464	4,68	11,52
465	<3,56	5,23
466	156,46	151,62
467	11,40	38,08
468	<2,54	<6,34
469	275,81	334,01
470	46,81	71,26
471	97,19	478,15
472	5,11	187,56
473	17,54	1808,54
474	13,97	123,91
475	17,11	28,51
476	258,03	258,90
477	58,04	165,33
478	4294,95	8284,60
479	16,74	20,91
480	4,97	10,23
481	>50000	9122,76
482	<2,54	4,44
483	<2,54	18,06
484	38,92	481,62
485	9,60	62,62
486	5,90	29,42
487	907,57	742,19
488	1020,40	618,29
489	2,63	20,35
490	20,82	55,84
491	17,33	64,35
492	>50000	4838,60
493	7,94	33,55
494	35,99	117,54
495	6,41	17,20
496	31,56	137,94
497	6,24	19,15
498	<2,54	<5,96
499	1918,86	6953,32
500	9,12	42,64
501	14,78	93,87
502	<2,54	34,78
503	52,29	218,05

504	20,71	48,03
505	5,45	9,97
506	19,61	99,46
507	18,82	39,21
508	21,19	204,88
509	5,17	24,85
510	7,05	16,16
511	912,71	604,14
512	5,71	26,93
513	7,18	45,86
514	15,82	567,74
515	8,51	17,50
516	5,27	7,87
517	9,51	35,89
518	9,15	5,49
519	10,90	31,56
520	<2,54	14,62
521	14,87	128,94
522	9,84	5,10
523	4,05	5,79
524	7,83	5,95
525	10,42	81,18
526	15,72	8,34
527	3,22	1,45
528	7,09	7,22
529	8,44	34,07
530	12,03	84,30
531	49,96	518,16
532	<2,65	17,35
533	1257,51	876,61
534	30,60	80,50
535	39,63	432,21
536	21,18	46,42
537	6,15	19,18
538	59,84	825,84
539	141,03	675,34
540	910,64	>50000
541	17,63	237,44
542	248,85	1197,45
543	9,91	240,33

544	16,83	201,55
545	29,41	112,42
546	15,36	163,99
547	170,31	>1000
548	7,55	113,83
549	8,02	14,29
550	106,66	312,45
551	5,36	23,56
552	7,13	12,37
553	7,58	12,00
554	3,88	14,88
555	21,46	79,63
556	3,41	2,04
557	102,85	65,39
558	3,39	17,46
559	6,23	9,19
560	<2,54	6,10
561	141,77	176,85
562	<2,54	5,06
563	6,96	10,00
564	14,56	52,52
565	16,54	58,10
566	9,83	20,80
567	50,90	227,91
568	5670,75	2637,35
569	8,41	20,50
570	1306,94	700,49
571	77,11	170,51
572	2,90	10,55
573	3,26	20,10
574	6,37	18,48
575	6,66	234,87
576	174,40	153,13
577	>50000	12087,50
578	>50000	9869,22
579	>50000	42584,60
580	7,53	70,87
581	<2,54	150,89
582	8,83	31,71
583	20,86	226,60

584	12,93	31,87
585	10,13	29,27
586	26,20	54,29
587	27,90	116,98
588	14,76	47,42
589	5,01	23,70
590	194,25	298,98
591	12,21	142,42
592	>50000	39494,00
593	38388,90	5790,29
594	883,45	929,04
595	475,84	1180,95
596	38,24	107,86
597	159,83	205,25
598	29,56	149,91
599	4,98	48,91
600	5,29	18,14
601	<2,54	14,72
602	5,77	358,61
603	2,75	14,61
604	6,32	10,88
605	10,10	91,24
606	<2,5403	28,05
607	4,52	4,34
608	<2,54	<4,97
609	<2,54	<3,39
610	<2,54	13,94
611	<2,54	4,95
612	12,22	>1000
613	68,56	91,87
614	34,98	63,97
615	9,85	139,77
616	6,92	319,93
617	7,26	19,49
618	6,56	15,96
619	245,35	450,54
620	281,27	759,09
621	494,60	709,71
622	15,39	39,30
623	11,54	30,03

624	88,68	385,79
625	6,91	18,10
626	7,68	32,20
627	1972,96	4771,32
628	3,26	15,90
629	42,40	289,92
630	6,31	9,35
631	12,61	4,96
632	6,13	3,11
633	3,22	3,29
634	28,98	31,19
635	3,26	1,78
636	11,63	5,54
637	3,48	1,85
638	191,90	60,58
639	114,18	172,87
640	<4,26	3,48
641	2,20	<4,42
642	8,54	4,59
643	<4,05	1,14
644	3,10	1,55
645	43,46	36,04
646	1898,50	11849,80
647	10,87	25,86
648	99,54	187,54
649	7,91	194,66
650	31,73	33,86
651	336,02	135,36
652	22,50	48,06
653	2,58	4,45
654	3,87	2,42
655	3,40	3,31
656	11,99	23,89
657	14,40	27,39
658	14,40	22,81
659	40,92	
660	17,63	16,74
661	29,53	37,03
662	40,46	81,71
663	14,38	16,64

664	5,24	11,37
665	7,27	10,46
666	24,01	55,56
667	14,04	18,72
668	23,02	123,27
669	335,95	>1000
670	145,70	584,90
671	5,85	7,44
672	37,82	23,82
673	4,08	3,71
674	3,85	2,82
675	15,10	20,02
676	31,58	25,29
677	7,27	45,02
679	25,39	80,06
680	21,74	20,78
681	4,49	11,13
682	20,23	33,04
683	8,88	43,68
684	13,49	119,24
685	12,02	69,16
686	15,70	>1000
687	4,92	147,69
688	9,78	14,52
689	31,97	29,98
690	47,00	98,84
691	3,07	2,91
692	4,35	2,44
693	2,56	94,25
694	19,25	60,99
695	16,18	45,92
696	3,15	29,21
697	9,01	9,62
698	7,10	14,09
699	10,61	470,00
700	54,56	466,09
701	<3,63	79,93
702	<2,98	2,40
703	3,58	3,74
704	34,41	247,87

705	4,74	8,11
706	5,93	6,53
707	2,13	8,90
708	4,41	8,71
709	6,21	2,09
710	<4,33	22,57
711	4,41	1,71
712	6,85	12,42
713	9,18	15,02
714	>1000	>1000
715	4,63	9,94
716	15,85	18,72
717	23,81	25,32
718	105,90	371,39
719	364,39	937,79
720	109,63	100,42
721	704,65	478,23
722	33,96	68,76
723	21,15	17,17
724	9,42	17,08
725	8,50	19,45
726	22,77	38,96
727	3,09	8,36
728	2,70	4,34
729	6,10	7,78
730	10,09	28,92
731	5,04	65,59
732	15,07	15,72
733	15,22	25,79
734	5,17	43,55
735	6,65	71,05
736	10,94	24,02
737	17,90	74,10
738	13,37	26,24
739	9,45	17,47
740	47,92	102,90
741	>1000	>1000
742	15,20	26,23
743	12,07	16,34
744	21,65	84,97

745	92,00	257,43
746	4,17	54,34
747	4,63	4,19
748	50,16	86,46
749	7,35	32,56
750	7,76	36,63
751	11,08	216,29
752	6,96	8,41
753	6,88	14,58
754	9,21	76,34
755	33,27	242,74
756	19,55	90,70
757	11,43	40,31
758	18,91	141,95
759	5,39	4,85
760	15,64	93,72
761	45,64	398,13
762	7,21	20,33
763	10,24	13,36
764	18,13	257,27
765	13,92	94,22
766	18,89	102,36
767	5,16	20,24
768	5,26	7,16
769	8,55	15,55
770	6,12	4,80
771	3,68	6,03
772	15,38	46,89
773	25,51	67,54
774	6,33	19,45
775	599,78	>1000
776	232,52	578,50
777	24,59	252,57
778	19,01	178,71
779	24,07	67,30
780	17,44	53,30
781	5,06	4,81
782	15,48	39,81
783	198,52	454,76
784	10,78	47,06

785	37,83	136,84
786	27,95	164,88
787	13,01	33,25
788	35,60	52,16
789	5,82	4,80
790	12,56	14,35
791	6,98	9,04
792	8,29	12,32
793	6,63	5,02
794	31,53	>1000
795	19,96	86,65
796	40,48	124,37
797	34,61	108,29
798	38,69	137,45
799	10,34	42,93
800	32,56	114,39
801	60,55	231,41
802	3,02	7,09
803	25,91	91,48
804	13,98	45,00
805	701,39	>1000
806	5,15	6,99
807	20,55	34,99
808	74,51	183,35
809	54,24	199,95
810	19,82	86,91
811	13,24	53,49
812	8,87	88,97
813	32,49	362,14
814	44,65	133,62
815	52,36	180,01
816	58,15	342,30
817	>1000	>1000
818	7,61	6,21
819	10,25	11,35
820	5,73	32,87
821	6,75	11,48
822	96,42	346,01
823	16,33	25,73
824	22,54	79,88

825	33,93	76,97
826	8,26	23,86
827	10,18	10,36
828	94,13	458,06
829	419,68	>1000
830	350,03	>1000
831	8,53	7,19
832	7,71	7,16
833	16,02	49,74
834	19,52	34,16
835	9,44	28,13
836	21,66	40,50
837	9,22	30,44
838	32,48	115,48
839	91,28	463,34
840	16,84	43,27
841	133,99	523,14
842	6,66	27,51
843	5,43	13,23
844	65,59	>1000
845	10,00	388,49
846	12,53	37,32
847	8,09	19,79
848	34,54	136,69
849	12,83	30,45
850	26,66	54,18
851	22,31	75,26
852	27,44	103,67
853	26,83	102,12
854	93,34	>1000
855	18,96	498,27
856	23,22	46,13
857	161,00	348,08
858	263,17	741,23
859	62,84	168,81
860	39,44	212,36
861	35,82	68,90
862	95,29	210,50
863	13,31	37,60
864	53,18	149,50

865	10,06	27,78
866	5,61	12,92
867	9,82	13,14
868	9,86	26,09
869	23,95	73,05
870	2,89	3,41
871	75,29	220,05
872	8,39	37,28
873	263,00	>1000
874	41,35	204,11
875	9,81	32,39
876	2,76	6,25
877	54,08	215,72
878	15,81	90,03
879	4,33	20,44
880	10,56	42,26
881	11,70	91,86
882	26,26	69,67
883	30,34	233,02
884	31,43	126,15
885	7,57	22,94
886	36,05	144,06
887	10,39	65,38
888	25,80	91,55
889	14,19	64,77
890	74,96	247,47
891	9,38	29,64
892	13,50	32,86
893	22,06	136,22
894	3,20	6,55
895	8,43	217,66
896	59,16	478,56
897	11,24	85,39
898	12,95	11,90
899	4,03	3,13
900	334,38	171,75
901	2,53	5,16
902	87,27	134,29
903	8,52	13,06
904	4,29	1,34

905	5,93	4,17
906	4,35	2,41
907	5,81	6,97
908	7,52	6,84
909	5,94	12,34
910	4,34	4,35
911	13,20	11,85
912	4,90	4,36
913	4,31	4,53
914	4,76	10,90
915	8,90	19,37
916	11,54	30,32
917	7,50	6,09
918	24,34	43,07
919	926,22	366,40
920	5,50	4,25
921	1,42	1,92
922	2,80	>1000
923	4,30	2,00
924	2,52	5,31
925	6,13	6,55
926	6,74	8,89
927	7,02	6,88
928	12,21	16,24
929	5,72	2,76
930	540,90	>1000
931	2,53	5,48
932	5,33	2,42
933	12,45	32,46
934	8,30	49,02
935	14,32	24,58
936	5,46	6,65
937	8,42	11,45
938	17,60	77,03
939	11,04	30,30
940	5,28	23,61
941	7,53	40,06
942	12,01	13,17
943	10,32	10,04
944	6,67	8,22

945	8,00	8,65
946	6,82	12,94
947	7,28	14,20
948	12,49	12,12
949	147,24	756,91
950	4,50	11,77
951	9,45	5,38
952	10,90	16,25
953	8,28	36,32
954	14,50	26,02
955	6,81	9,67
956	>1000	698,78
957	2,22	2,65
958	11,23	13,29
959	5,11	5,86
960	79,62	163,44
961	6,18	19,55
962	>1000	>1000
963	7,92	14,59
964	62,55	87,05
965	20,10	78,27
966	308,66	>1000
967	1,82	1,83
968	89,09	96,05
969	>1000	>1000
970	3,96	18,87
971	13,03	55,81
972	>1000	>1000
973	6,68	14,72
974	242,47	602,21
975	6,33	10,34
976	8,07	15,42
977	21,21	101,13
978	33,42	368,71
979	3,71	3,07
980	7,64	10,40
981	1,38	1,39
982	4,12	7,89
983	6,05	23,08
984	3,12	3,69

985	2,11	6,70
986	2,37	4,39
987	5,68	5,97
988	63,42	259,04
989	7,31	19,65
990	4,10	14,11
991	16,00	49,83
992	18,32	111,75
993	5,63	4,38
994	8,46	8,41
995	3,27	1,26
996	6385,16	1534,75
997	49,48	138,47
998	8,93	6,42
999	7,15	15,69
1000	10,63	20,07
1001	5,04	3,11
1002	33,75	109,93
1003	2,83	5,66
1004	71,49	111,66
1005	38,51	52,92
1006	23,78	9,33
1007	331,49	300,61
1008	128,35	138,11
1009	3,99	3,96
1010	3,29	69,21
1011	14,50	81,20
1012	1,99	3,19
1013	1,42	16,53
1014	>1000	>1000
1015	50,85	596,87
1016	357,22	>1000
1017	5,92	5,25
1018	15,03	19,22
1019	8,48	16,34
1020	106,77	398,21
1021	15,54	37,18
1022	7,30	9,53
1023	19,35	59,27
1024	9,70	35,40

1025	86,39	244,35
1026	3,08	5,44
1027	61,91	66,08
1028	17,94	51,04
1029	581,72	>1000
1030	4,50	9,72
1031	45,63	75,29
1032	1,99	2,02
1033	420,18	487,64
1034	3,13	3,04
1035	26,31	24,45
1036	1,42	0,66
1037	544,40	362,34
1038	1,28	5,69
1039	11,72	57,13
1040	4,64	9,66
1041	2,99	5,72
1042	>1000	>1000
1043	>1000	>1000
1044	3,55	3,21
1045	141,03	>1000
1046	35,78	128,66
1047	5,53	12,37
1048	5,23	9,86
1049	3,16	40,93
1050	8,89	25,52
1051	6,82	5,16
1052	3,67	2,66
1053	83,28	48,55
1054	34,60	15,49
1055	458,71	459,93
1056	2,34	<1,0102
1057	144,81	52,56
1058	2,86	5,15
1059	44,67	100,67
1060	19,96	28,92
1061	5,07	14,60
1062	4,87	5,42
1063	17,86	39,86
1064	24,02	713,00

1065	7,01	13,64
1066	15,26	19,88
1067	27,24	57,80
1068	74,22	218,85
1069	38,88	130,46
1070	19,83	30,82
1071	102,43	305,96
1072	72,03	241,97
1073		
1074	4,32	5,89
1075	14,75	11,68
1076	3,64	10,90
1077	485,27	>1000
1078	8,83	9,65
1079	10,25	9,56
1080	20,42	35,97
1081	8,16	17,94
1082	18,00	91,08
1083	11,14	36,57
1084	7,62	11,71
1085	23,09	41,62
1086	24,57	413,19
1087	60,20	>1000
1088	1,65	3,27
1089	>1000	>1000
1090	1,50	5,22
1091	140,73	451,08
1092	5,10	11,21
1093	103,94	159,92
1094	3,27	9,71
1095	55,63	122,68
1096	10,44	15,88
1097	42,45	33,16
1098	3,81	1,91
1099	388,15	921,35
1100	2,60	15,04
1101	36,34	>1000
1102	4,12	567,74

Si bien la descripción anterior se ha descrito con cierto detalle a manera de ilustración y ejemplo para fines de claridad de comprensión, un experto en la técnica apreciará que pueden ponerse en práctica ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, cada referencia proporcionada en la presente se incorpora como referencia en su totalidad en la misma medida que si cada referencia se incorporara individualmente como referencia. En caso de que existiera un conflicto entre la presente solicitud y una referencia prevista en el presente documento, prevalecerá la presente solicitud.